



UEPB

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA

CAMPUS I – CAMPINA GRANDE

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIA DA SAÚDE

MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIA EM SAÚDE

ELISÂNGELA NUNES DA SILVA

**O USO DO DIAGNÓSTICO ASSISTIDO POR COMPUTADOR NA PESQUISA DA
MALÁRIA: UMA AVALIAÇÃO ENTRE O PADRÃO OURO DE DIAGNÓSTICO DA
MALÁRIA E O SISTEMA DE DIAGNÓSTICO AUTOMATIZADO POR MEIO DA
INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL**

CAMPINA GRANDE

2023

ELISÂNGELA NUNES DA SILVA

**O USO DO DIAGNÓSTICO ASSISTIDO POR COMPUTADOR NA PESQUISA DA
MALÁRIA: UMA AVALIAÇÃO ENTRE O PADRÃO OURO DE DIAGNÓSTICO DA
MALÁRIA E O SISTEMA DE DIAGNÓSTICO AUTOMATIZADO POR MEIO DA
INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em ciência e tecnologia da saúde da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em ciência e tecnologia da saúde.

Área de concentração: Biomedicina

Orientador: Prof. Dr. Robson Pequeno de Sousa.

**CAMPINA GRANDE
2023**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

S586u Silva, Elisângela Nunes da.

O uso do diagnóstico assistido por computador na pesquisa da malária [manuscrito] : uma avaliação entre o padrão ouro de diagnóstico da malária e o sistema de diagnóstico automatizado por meio da inteligência artificial / Elisângela Nunes da Silva. - 2023.

128 p. : il. colorido.

Digitado.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciência e Tecnologia em Saúde) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências e Tecnologia, 2024.

"Orientação : Prof. Dr. Robson Pequeno de Sousa, Departamento de Computação - CCT. "

1. Diagnóstico. 2. Malária. 3. Inteligência artificial. 4. Microscopia. I. Título

21. ed. CDD 372.35

ELISÂNGELA NUNES DA SILVA

O USO DO DIAGNÓSTICO ASSISTIDO POR COMPUTADOR NA PESQUISA DA
MALÁRIA: UMA AVALIAÇÃO ENTRE O PADRÃO OURO DE DIAGNÓSTICO DA
MALÁRIA E O SISTEMA DE DIAGNÓSTICO AUTOMATIZADO POR MEIO DA
INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em ciência e tecnologia da saúde da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em ciência e tecnologia da saúde.

Área de concentração: Biomedicina.

Aprovada em: 25 / 09 / 2023.

BANCA EXAMINADORA



Prof^o. Dr. Robson Pequeno de Sousa (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof^a. PhD. Mônica Vinhas de Souza
Hospital de Clinicas de Porto Alegre



Prof^a. Dra. Kátia Elizabete Gaudino
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

RESUMO

Contexto: A malária é uma das doenças parasitárias mais graves que afetam grande parte da população mundial. Transmitida através da picada de um mosquito fêmea do gênero *Anopheles*, que deposita o parasita na corrente sanguínea, a doença só é detectada através de uma análise de exame precisa, visto que a microscopia, mesmo sendo padrão ouro de diagnóstico, possui interferentes que podem comprometer a análise. Por isso, o método automatizado que se utiliza da técnica de diagnóstico assistida por computador (CAD) a partir do uso de modelos de aprendizagem de máquinas no auxílio à microscopia, pode trazer resultados mais fidedignos e consistentes. *Objetivo:* Nesta dissertação foi realizada uma revisão comparativa entre o uso do sistema CAD e os testes do padrão ouro para diagnóstico da malária. *Método:* Desta forma, foi realizado um levantamento dos estudos existentes sobre o uso do sistema CAD no diagnóstico da malária nas principais plataformas de busca: MEDLINE/PUBMED, ScienceDirect, IEEE, Cochrane Library, Portal de Periódicos da CAPES, LILACS, EMBASE e Google acadêmico; na busca foram empregadas expressões previamente definidas e em língua inglesa. Os artigos localizados foram submetidos à catalogação preliminar das publicações, à aplicação de filtro de seleção das publicações relevantes (critérios de inclusão e exclusão) e ao filtro de qualidade. Foram realizadas análises de variáveis estatísticas, como sensibilidade e especificidade, e comparadas com os resultados dos testes de padrão ouro, observando-se assim a diferença estatística significativa entre os grupos. *Conclusão:* De acordo com as pesquisas realizadas, as mesmas mostraram resultados satisfatórios para a implementação do sistema CAD no diagnóstico de doenças. A agregação de metodologias de *deep learning* com CNNs tem potencializado e melhorado os resultados na identificação de parasitas da malária em comparação com técnicas de microscopia.

Palavras-Chave: Diagnóstico; Malária; Inteligência Artificial; Microscopia.

ABSTRACT

Background: Malaria is one of the most serious parasitic diseases that affect a large part of the world's population. Transmitted through the bite of a female mosquito of the genus *Anopheles*, which deposits the parasite into the bloodstream, the disease is only detected through a precise examination analysis, and since microscopy, even though it is the gold standard for diagnosis, has interferences that can compromise the analysis. Therefore, the automated method that uses computer-aided diagnosis technique (CAD) through the use of machine learning models to aid microscopy, can bring more reliable and consistent results. *Objective:* In this research, a comparative review between the use of the CAD system and the gold standard tests for diagnosing malaria. *Method:* In this way, a survey of existing studies on the use of the CAD system in the diagnosis of malaria was carried out on the main search platforms: MEDLINE/PUBMED, ScienceDirect, IEEE, Cochrane Library, Portal de Periódicos da CAPES, LILACS, EMBASE and Google academic; The search used previously defined expressions in English. The articles located were subjected to preliminary cataloging of publications, the application of a selection filter for relevant publications (inclusion and exclusion criteria) and a quality filter. Analyzes of statistical variables, such as sensitivity and specificity, were carried out and compared with the results of gold standard tests, thus observing a significant statistical difference between the groups. *Conclusion:* According to the research carried out, they showed satisfactory results for the implementation of the CAD system in the diagnosis of diseases. The aggregation of *deep learning* methodologies with CNNs has enhanced and improved results in the identification of malaria parasites compared to microscopy techniques.

Keywords: Diagnosis; Malaria; Artificial Intelligence; Microscopy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Microscópio automatizado.....	35
Figura 2 –	Parasitológico feito pelo microscópio.....	35
Figura 3 -	Kit coleta de análise de urina feito pelo smartphone.....	37
Figura 4 -	Ciclo da malária humana.....	40
Figura 5 -	Exemplos de esfregaços de sangue espesso e fino.....	43
Figura 6 -	Howell Joli.....	43
Figura 7 -	Pappenheimer.....	43
Figura 8 -	Pontilhado Basófilo.....	44
Figura 9 -	Plaquetas sobrepostas.....	44
Figura 10 -	Células infectadas pelo <i>Plasmodium sp.</i>	44
Figura 11 -	Fluxo de atividades.....	58
Figura 12 -	Histograma de estudos publicados	68
Figura 13 -	Evolução do processo de seleção de artigos (Prisma).....	70
Figura 14 -	Gráfico de risco de viés.....	74
Figura 15-	Q-Q plot sensibilidade sistema CAD e Sensibilidade Padrão ouro.....	76
Figura 16 -	Q-Q plot Especificidade sistema CAD e Padrão ouro.....	77
Figura 17 -	Box-plot sensibilidade do sistema CAD e padrão ouro.....	79
Figura 18-	Box-plot Especificidade sistema CAD e Padrão ouro.....	79
Figura 19-	Forest plot CNN versus padrão ouro.....	81
Figura 20-	Forest CNN versus Demais CAD.....	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Esfregaços de sangue utilizados para a detecção da malária.....	19
Tabela 2 -	Coloração utilizadas para avaliação de infecção por malária utilizando esfregaço de sangue	20
Tabela 3 -	Relação de sistemas CAD utilizados para detecção de células infectadas	23
Tabela 4 -	Estratégias de buscas e bases de dados.....	66
Tabela 5 –	Avaliação de risco de viés avaliado pelo Quadas-2.....	71
Tabela 6 -	Resultados gerais de parâmetros de desempenho.....	75
Tabela 7 -	Resultado do teste de Normalidade.....	77
Tabela 8 -	Resultado dos testes de U Mann-Whitney.....	80
Tabela A -	Resultados dos diagnósticos feitos com sistemas de IA.....	95
Tabela B	Resultados do controle de qualidade de diagnóstico do padrão ouro.....	96
Tabela C -	Resumos dos estudos.....	97
Tabela D-	Checklist revisão sistemática.....	115

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Estrutura de pergunta PIRO.....	59
------------	---------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANN	Artificial Neural Network
AUC	Curva Roc
ADCN	Attentive Dense Circular Network
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
CAD	Computer-aided diagnosis
CNN	Convolutional neural networks
DL	Deep Learning
DT	Decision tree
DNA	Ácido Desoxiribonucleico
DIHM	Microscopia holográfica digital em linha
ELM	Extreme Learning Machine
IA	Inteligência Artificial
KNN	K-nearest neighbors
LDA	Linear discriminant analysis
LR	Logistic Regression
LDC	Linear discriminant classification
ML	Machine Learning
NB	Naive Bayes
NNC	Ek- classification of the nearest neighbor
PICO	População, Intervenção, Comparação, Resultado
QDC	Quadrating discrinate classification
RDT	Teste Rápido de Diagnóstico
RF	Radon Forest
RNA	Ácido Ribonucléico
RBC	Eritrócitos
SVM	Support Vector Machine

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	Escopo.....	11
1.2	Epidemiologia.....	12
1.3	Justificativa.....	14
1.4	Objetivos geral e específicos.....	15
2	REVISÃO DO ESTADO DA ARTE.....	16
2.1	Detecção do parasita em eritrócitos pelo sistema CAD - Coloração de esfregaço de sangue e imagem microscópica	18
2.2	Aquisição de imagem.....	21
2.3	Processamento e análise de imagens pelo sistema CAD.....	21
2.4	Redes neurais convolucionais (CNNs) para detecção da malária.....	27
2.5	Contagem de parasitemia feito por métodos CAD.....	28
2.6	Aplicativos de celular para a detecção da malária.....	28
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	30
3.1	Histórico da inteligência artificial.....	30
3.2	Inteligência artificial na saúde.....	32
3.3	Aplicabilidade da inteligência artificial em diagnóstico clínico.....	34
3.4	Sistema de diagnóstico assistido por computador (Computer-aided diagnosis (CAD))	38
3.5	Malária: aspectos clínicos e diagnóstico.....	40
3.6	Avaliação da qualidade do diagnóstico da malária por microscopia.....	46
3.7	Avaliação da aplicação da IA no diagnóstico da malária.....	54
3.8	Incorporação de tecnologias em saúde no tratamento da malária.....	56
4	METODOLOGIA	58
4.1	Revisão sistemática.....	58
4.2	Questão da pesquisa.....	59
4.3	Extração de dados.....	60
4.4	Seleção de dados.....	60
4.5	Ferramentas de análises estatísticas.....	61
5	RESULTADOS	66
5.1	Dados coletados.....	66
5.2	Avaliação do risco de viés.....	71
5.3	Análise das métricas de sensibilidade e especificidade dos estudos.....	75

5.3.1	<i>Testes de normalidade de Shapiro-Wilk e gráficos de normalidade: box-plot e Q-Q plot</i>	76
5.3.2	<i>Aplicação do teste de hipótese U Mann – Whitney</i>	79
5.3.3	<i>Forest plot</i>	80
6	DISCUSSÃO	83
7	CONCLUSÃO	85
	REFERÊNCIAS	87
	APÊNDICE – TABELAS	95

1 INTRODUÇÃO

1.1 Escopo

A malária afeta a maioria dos países tropicais, especialmente a África que, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), possui uma estimativa de notificação de 223 milhões de casos apenas durante o ano de 2018, sendo que 405.000 culminaram em morte números que representam 93% dos casos em relação do número total de contaminação ao redor do globo naquele ano. Regiões que possuem clima mais quente são propícias à proliferação da malária, pois as altas temperaturas aumentam a reprodução do mosquito *Anopheles*, o principal causador da doença (Militante,2019). Apesar de ser considerada um problema de saúde pública, ela pode ser curável se o diagnóstico correto for alcançado de forma rápida e eficiente. Na prática, o teste convencional de patologia do sangue é realizado para detectar a infecção nos eritrócitos sob exame microscópico. Tal avaliação é, praticamente, orientada pela experiência própria e conhecimento de patologistas especialistas (Das, 2015)

O diagnóstico por meio da microscopia é considerado trabalhoso e um processo difícil, pois a precisão do resultado é afetada pela responsabilidade imposta ao microscopista por fatores como: inconsistência de observação e testes abrangentes em países com doenças endêmicas, como os países do terceiro mundo com recursos limitados (Militante, 2019). É nesse contexto que o diagnóstico assistido por computador (CAD) pode auxiliar proporcionando um resultado mais rápido e preciso.

Com o avanço da tecnologia, uma grande quantidade de dados vem sendo produzida e armazenada nos setores da saúde. Além disso, a viabilização de aplicação do CAD, baseado em métodos de aprendizagem de máquinas, tem o tornado importante nas análises laboratoriais, pois permite o arquivamento e interpretação de um grande volume de dados não estruturados possam apoiar a tomada de decisão e ações na área, baseadas em evidências (Hoodbhoy, 2021).

Nesta revisão sistemática, propomos fazer um comparativo do sistema CAD com o padrão ouro de diagnóstico da malária utilizando as variáveis de sensibilidade e especificidade, índices que determinam a qualidade da técnica utilizada em diagnóstico, evidenciando se o paciente tem a doença ou não. Com a revisão, intencionamos apontar, através dos dados levantados, qual técnica tem melhor resultado na pesquisa de parasitas em amostras sanguíneas. Nesta pesquisa puderam ser respondidas as seguintes reflexões: se o sistema CAD é viável, considerando a ideia de uso massivo, para a implantação nas análises clínicas quando confrontado com o padrão ouro; a viabilidade do sistema CAD para análises sanguíneas e qual técnica tem melhor desempenho na detecção de hospedeiros em esfregaços sanguíneos;

destacam-se ainda, os benefícios de um sistema automatizado em diagnóstico laboratorial no sistema de saúde no quesito eficiência e qualidade diagnóstica, que são pontos cruciais para um diagnóstico preciso, principalmente em áreas endêmicas onde a malária está presente.

1.2 Epidemiologia

Apesar dos vários progressos alcançados no combate à malária, esta ainda é considerada um problema mundial de saúde pública, visto que é uma das doenças que causam enorme impacto na morbidade e na mortalidade da população dos países situados nas regiões tropicais e subtropicais do planeta (Ministério da Saúde, 2020).

No relatório mundial da malária de 2019 constam os dados mais recentes da epidemiologia, que apontam que em 2018 foram registrados 228 milhões de casos de malária no mundo, sendo 213 milhões (93%) destes na África. Além disso, dos 405 mil óbitos decorridos da doença no mesmo período, a maioria aconteceu no continente africano, com maior incidência entre crianças menores de 5 anos. Já na América, cerca de 138 milhões de pessoas em 19 países e territórios estão em risco de contaminação dessa mesma doença malária, das quais 80% são causadas por *Plasmodium vivax*. Países como Brasil, Colômbia e Venezuela respondem por 80% de todos os casos estimados do continente americano: em 2018 ocorreram 753.700 casos e 338 óbitos (Ministério da Saúde, 2020).

No Brasil, o principal vetor da malária é o mosquito *Anopheles darlingi*, que transmite a doença apenas através de fêmeas infectadas pelo *Plasmodium*. Normalmente estes mosquitos possuem hábitos noturnos, mas podem ser encontrados também ao amanhecer e ao entardecer, períodos em que há um aumento do risco de transmissão. Dados da região norte do Brasil mostram que em 2019 cerca de 80% dos casos estavam concentrados em 41 estados, sendo 39% desse total no Amazonas, 19% no Pará, 17% em Roraima, 10% no Amapá, 7% no Acre, 5% em Rondônia e 2% no Mato Grosso; estes estados são considerados pelo Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária (PNCM) como prioritários, pois são responsáveis por 80% dos casos de malária do País. Fatores de riscos (biológicos, ambientais, econômicos e infraestrutura de serviços de saúde) predominantes na região amazônica aumentam a incidência da doença; já nas áreas de assentamentos a doença é potencializada por ações antrópicas (Ministério da Saúde, 2020).

Dados obtidos pelo Ministério da saúde (2020) trazem um panorama nacional da transmissão de malária registrada no Brasil nos anos anteriores. Entre 2018 e 2019, por exemplo, observou-se redução de 18,4% de casos, o que significa uma diminuição de 187.757

para 153.296. Por comparação entre o primeiro semestre dos de 2019 e 2020, a redução do número de casos foi de 15,1%, dados ainda preliminares. Apenas os estados de Mato Grosso (64,5%), Rondônia (27,7%) e Roraima (18,8%) registraram aumento no número de casos. Na região extra-amazônica, o estado que sofreu maior do número de contaminação foi São Paulo, registrando 04 casos no referido período, o que ainda assim, demonstrou redução de 60% no primeiro semestre de 2020 em relação ao mesmo período de 2019.

Apesar dos altos índices de contaminação pela malária concentrados principalmente na região amazônica, há poucos estudos que falam sobre o controle de qualidade de diagnóstico da microscopia no Brasil, o que pode ser considerado um problema, visto que a qualidade do diagnóstico da malária é de suma importância para um resultado fidedigno e controle da doença nas regiões mais afetadas.

Para a execução do controle de qualidade, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu o índice Kappa como método usado pelos programas de controle e prevenção de malária como indicador do controle de qualidade das gotas espessas nos diferentes níveis de laboratório. Este índice é usado aqui no Brasil desde a Campanha de Erradicação da Malária, iniciada na década de 1930, que se mantém em vigor conforme recomendação do Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária- PNCM (Souza, 2011)

Na aplicação do método Kappa no diagnóstico de malária, inicialmente é realizada uma primeira análise pelos laboratórios de base próximos aos focos da doença. Após esta primeira etapa 100% das lâminas positivas e 10% das negativas (escolhidas aleatoriamente) são enviadas para os laboratórios de revisão para análise de possíveis discordâncias entre os resultados falsos positivos, falsos negativos e erros de identificação das espécies. Para isso, as lâminas são relidas por um microscopista experiente e o resultado é comparado com os do microscopista de campo que fez a primeira leitura. O LACEN - Laboratório Central de Saúde Pública é responsável por fazer as revisões das lâminas (Paz, Santiago, 2015).

Após a análise, o laboratório de revisão emite um laudo com os resultados indicando os valores do índice Kappa, onde um índice entre 0,8 e 1,0 é considerado quase perfeito; entre 0,4 e 0,79 é considerado moderado; e índice menor que 0,39, este considerado pobre e um indicativo de que o microscopista deve passar por capacitação (Paz, Santiago, 2015).

Só dois estudos foram encontrados nos últimos anos avaliando o controle de qualidade da malária. Um deles foi o de Paz e Santiago (2015), que analisou a importância da habilidade em microscopia no diagnóstico da malária, concluindo que o diagnóstico correto da doença é dificultado pela má disponibilização de bom treinamento para os microscopistas. Em áreas endêmicas, o diagnóstico de malária torna-se fácil quando os pacientes relatam sintomas

característicos da doença. Porém, há casos em que existem casos de pessoas contaminadas assintomáticas, pois a quantidade de parasitas no sangue é baixa. No mesmo estudo foi detectada também a necessidade de melhoria contínua da qualidade, que deve levar em consideração as condições de trabalho, equipamentos adequados e, principalmente, desenvolver técnicas aprimoradas de treinamento para os microscopistas, profissionais essenciais no diagnóstico da malária.

O outro estudo localizado foi o de Souza (2011), que também apontou dificuldades na identificação das espécies *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum* a partir dos testes analisados nos laboratórios de base do Amapá. Esse fato pode ter sido causado pelo elevado grau de dificuldade na identificação dessas espécies pelo método da gota espessa.

Tais estudos ressaltam as falhas na experiência e capacitação do microscopista como o elemento mais influente no índice de erros de qualidade no diagnóstico da malária. Portanto se faz indispensável investir ainda mais nas dimensões de disponibilidade (que trata dos recursos financeiros) e da conformidade (relacionada à qualidade das atividades, produtos e resultados) para a realização de um diagnóstico laboratorial correto e que possa conduzir o paciente pelo tratamento oportuno, conforme recomendado pelo Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária (Souza, 2011).

1.3 Justificativa

Para o diagnóstico da malária a microscopia de esfregaço de sangue espesso e sangue fino são considerados como padrão ouro. Tal método requer atenção, habilidade e experiência do microscopista para a detecção de células infectadas pelo parasita. Falhas nos meios de preparação da lâmina e até a falta de atenção do profissional podem trazer resultados falsos positivos ou falsos negativos, acarretando problemas ao paciente.

Diante deste cenário, o sistema de diagnóstico assistido por computador pode trazer para a microscopia resultados promissores em relação à precisão e sensibilidade no diagnóstico da malária. A contagem automática de parasitas tem várias vantagens em comparação à contagem manual, pois fornece uma interpretação mais confiável e padronizada de filmes de sangue, permite que mais pacientes sejam atendidos mais rapidamente, reduzindo a carga de trabalho dos profissionais de campo da malária, podendo ainda reduzir os custos de diagnóstico (Poostchi, 2018). A melhoria dos resultados do diagnóstico destas tecnologias é um ponto

importante, especialmente para alguns grupos vulneráveis como crianças e populações autoimunes, para os quais a doença pode ser fatal.

1.4 Objetivo geral e específico

Em virtude das intervenções que o método da microscopia engloba e que levam à diminuição da precisão diagnóstica da malária, percebe-se na automatização do método vantagens óbvias, o que tem atraído muitos pesquisadores, especialmente na última década (Poostchi, 2018). Tais estudos têm mostrado resultados promissores para o CAD como ferramenta auxiliar no diagnóstico da doença. O desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico auxiliados por computador também ajudaram a identificar surtos de doenças de maneira mais antecipativa do que as abordagens tradicionais, apoiando assim o planejamento de programas e a formulação de políticas mais eficazes (Schwalbe, 2020).

Diante dos aspectos expostos, esta Revisão Sistemática tem como objetivo sintetizar os conhecimentos publicados quanto à adequação do sistema CAD no diagnóstico da malária comparando-os com o padrão ouro, destacando assim a eficácia do método de automatização e mostrando a importância da implementação da tecnologia no âmbito laboratorial

Especificamente das informações adquiridas através das pesquisas dos estudos serão esperados os seguintes benefícios das técnicas de sistema CAD:

- Melhoramento de imagens adquiridas do esfregaço sanguíneos;
- Diminuição do tempo de diagnóstico;
- Maior sensibilidade e especificidade diagnóstica;
- Menor variabilidade no diagnóstico, diminuindo as taxas de falso-negativo.
- Redução de custos (menor tempo análise feita pelo biomédico ou patologista, e diminuição nas despesas das ferramentas utilizadas para o diagnóstico da malária).

2 REVISÃO DO ESTADO DA ARTE

Nos últimos anos, os métodos de aprendizagem profunda utilizando os modelos de *convolutional neural networks* (CNN) tem mostrado superioridade no campo de visão computacional e diagnóstico de doenças. Esses modelos vem sendo aplicados desde a década de 1990 de diversas maneiras: utilizados pelos pesquisadores para reconhecimento de voz, em tarefas de reconhecimento de texto e de caligrafia, reconhecimento de imagem natural, análise de sequência gênica e análise de doenças (Quan, 2020).

Várias abordagens já foram utilizadas em estudos usando a IA no diagnóstico da malária, sendo as técnicas mais utilizadas as de *deep learning* (DL) e *machine learning* (ML). Para a detecção das hemácias infectadas, esses algoritmos utilizam dados como o principal dispositivo para estudar os padrões existentes e, em seguida, usam os dados do processo de aprendizagem para tomar decisões; muitos destes estudos obtiveram sucesso nas suas capturas de imagens com precisão e sensibilidade altas. Há também pesquisas que comparam modelos de algoritmos pré-existentes e assim melhoram o seu desempenho.

Maqsood (2021) avaliou o desempenho de diferentes modelos de DP existentes para a detecção eficiente da malária elaborando, em seguida, uma proposta de modelo de CNN para a detecção de células infectadas através de esfregaços sanguíneos. O modelo propõe o uso de filtragem bilateral para melhorar a qualidade da imagem e técnicas de aumento desta para melhor generalização do modelo.

O autor comparou o seu próprio com outros modelos automatizados já existentes e, como resultado, superou os algoritmos de detecção de malária comparados, alcançando uma precisão de mais de 0,96 (Maqsood, 2021).

Um estudo semelhante, feito por Nayak (2019), também utilizou uma abordagem de DP para detectar os parasitas *Plasmodium*. Vários modelos de aprendizado profundo foram comparados para investigar aquele que ofereceria a melhor precisão. Os modelos utilizados foram: Densenet121, VGG16, Alexnet, Resnet50, FastAI e Resnet101, tendo sido o Resnet50 o de melhores resultados, alcançando uma pontuação de precisão de 0,97.

Rajaraman (2019) avaliou o desempenho de CNNs personalizados e pré-treinados já existentes para criar um conjunto de modelo que detecte as células parasitárias em imagens de esfregaço de sangue fino, e que conseguisse reduzir a variância que a CNN traz melhorando a robustez e generalização. O modelo VGG-19 e SqueezeNet, por sua vez, superaram as técnicas pré-existentes em várias métricas de desempenho para a classificação das células.

O desempenho dos modelos reduz a variância ao combinar, de forma otimizada as previsões de vários outros, diminuindo a sensibilidade, as especificações dos dados e seleção de algoritmos de treinamento.

Os estudos supracitados exploraram a detecção automatizada da malária e avaliação da parasitemia através do reconhecimento de imagens digitais utilizando algoritmos de inteligência artificial. Além disso, foram concentrados em desenvolver técnicas que melhorassem o desempenho de algoritmos já existentes para análise de esfregaços de sangue finos ou espessos, corados com Giemsa, ou não, obtendo performance otimizada e de baixo custo.

Dois trabalhos desenvolveram aplicativos para serem utilizados em celular onde esses aparelhos são conectados diretamente no microscópio, realizando a análise de imagem do sangue e definindo o diagnóstico.

Um destes exemplos é o trabalho de Yang (2020), cujo aplicativo faz a detecção de imagens de esfregaços de sangue espesso com base no aprendizado profundo. A tecnologia aplicada mostrou uma precisão de 97,26% e uma AUC de 97,34% no nível do patch, enquanto se obteve um coeficiente de correlação acima de 98%, tanto no nível da imagem quanto no nível do paciente.

O aplicativo desenvolvido por Yu (2020), chamado “Malaria Screener”, utiliza câmeras de alta resolução e o poder de computação de smartphones para filtrar imagens de esfregaço de sangue finos e espessos infectados pelo parasita *P. falciparum*. O *Malaria Screener* combina aquisição de imagens, análise de esfregaços e visualização de resultados em seu processo de triagem de lâminas, e está equipado com um banco de dados para fornecer acesso fácil aos dados adquiridos. Os resultados obtidos pelo aplicativo foram promissores, alcançando uma precisão de 98,6%, sensibilidade de 98,1% e especificidade de 99,2%.

O desenvolvimento de aplicativos traz para o diagnóstico da malária mais eficiência e qualidade no diagnóstico, podendo ser caracterizados como um processo mais consistente e menos dependente de experiência humana, sem entretanto descartar 100% o profissional. Mesmo que o aplicativo gere ótimos resultados, em qualquer tipo de diagnóstico automatizado o profissional deve conferir todos os resultados para aumentar a confiabilidade do diagnóstico.

Em relação a estudos comparativos entre técnicas de diagnóstico da malária, foi encontrado apenas um, desenvolvido por Mbaye (2020), que comparou o resultado com o teste rápido de diagnóstico (RDT).

Mbaye (2020) comparou a eficiência entre a técnica RDT e modelos de ML mais populares para a tarefa de previsão da malária, sendo eles: *Naive Bayes* (NB), *Logistic*

Regression (LR), *Decision tree* (DT), *Support Vector Machine* (SVM), *Random Forest* (RF) e *Artificial Neural Network* (ANN). Os resultados indicaram que, em primeiro lugar dentre os modelos de ML, foi o NB que mostrou melhor resultado em relação à precisão (0,99), recall (0,82), AUC (0,90) e especificidade (0,71). O teste feito com RDT, por sua vez, mostrou os seguintes resultados de desempenho: precisão de 0.90, recall de 0.85 e especificidade de 0.90.

Por fim, ao comparar o NB e o RDT, observou-se que o NB aumenta a precisão do RDT de forma relevante, chegando a 9% de melhoria, comprovando-se a sua eficácia ao prever os pacientes que realmente sofrem de Malária. Porém, mesmo que NB e RDT sejam próximos em termos de sensibilidade ou recordação, o NB foi considerado menos preciso na previsão (Mbaye,2020).

A pesquisa para detecção do parasita *Plasmodium* tem se desenvolvido e atraído muitos pesquisadores na área de processamento de imagens, visão computacional e inteligência artificial. Existem diferentes processos que o CAD disponibiliza para detectar o parasita e, em cada estudo que o CAD é aplicado, esses processos podem ser simplificados e melhorados aperfeiçoando as pesquisas do *Plasmodium*.

2.1 Detecção do parasita em eritrócitos pelo sistema CAD - Coloração de esfregaço de sangue e imagem microscópica

Dos estudos que detectaram as células infectadas pela malária por meio do sistema CAD, 21 utilizaram a técnica de esfregaços de sangue fino, enquanto apenas 11 deles optaram por fazer a detecção por meio de esfregaços de sangue espesso.

Por meio do esfregaço de sangue fino é possível identificar o tipo de parasita e fazer a quantificação de células, sendo esta a parte mais complicada do diagnóstico manual; já o sangue espesso é utilizado como uma identificação prévia. Deste modo, é necessário considerar ambos tipos de esfregaços, porém o esfregaço de sangue fino gera um diagnóstico mais preciso, pois permite identificar o tipo de parasita e a realização de contagem de leucócitos. Com o esfregaço de sangue espesso, é possível observar uma maior parasitemia, o que acaba por auxiliar a contagem. Entretanto, a realização da análise de outras células não é possível através deste tipo de esfregaço.

Os demais artigos utilizaram por imagens cedidas de laboratórios parceiros sem informações de como foram feitos os esfregaços. Segue detalhe dos artigos na tabela 1.

Tabela 1 - Esfregaços de sangue utilizados para a detecção da malária

Autores	Esfregaços	Observações
Maqssod, 2021 Bachman, 2020 Sheekar, 2020 Manescu, 2020 Kudisthaler 2020 Adamjee 2019 Iranukunda 2019 Gezahegn 2018 Gopakumar, 2018 Oluboja 2017 Liang 2016 Pack 2016 Linder 2014 Chayadevi 2014 Das, 2015 Das, 2013 Ghosh 2013 Vink 2013 Mavandadi 2012 Anggraini, 2011 Savkare 2011	Esfregaços de sangue fino	Utilizado para identificação do tipo de parasita e contagem de eritrócitos
Bachman, 2020 Yang, 2020 Manescu, 2020 Pattainaik 2020 Chibuta 2020 Delahut 2019 Mehanian 2017 Oluboja 2017 Pack 2016 Chayadevi 2014 Yunda,2011	Esfregaço de sangue espesso	Usado para identificação de células infectadas e quantificação.

Fonte: elaborada pela autora, 2023

Outro ponto de extrema importância é a coloração das lâminas, pois se não feita corretamente altera a qualidade da imagem das células.

Muitos estudos usaram a coloração de Giemsa por ser a mais utilizada no diagnóstico manual, mas também vale destacar que é um tipo de coloração mais cara em relação à Leishman. Apenas 3 artigos utilizaram a coloração de Leishman e, segundo relatos, esta teria maior sensibilidade para detecção de parasitas do que a Giemsa (Khane, 2014).

Apesar da reconhecida relevância deste aspectos, em dois estudos não foram analisadas a coloração com o intuito de utilizar um método mais prático, rápido e econômico para a detecção do parasita pelo sistema CAD proposto. E apenas 1 estudo utilizou uma coloração diferente, que foi o laranja de acridina (AO), um tipo de corante utilizado no microscópio de fluorescência e que possui um bom desempenho diagnóstico, com alta sensibilidade e especificidade. Além disso, a coloração AO requer significativamente menos tempo e os resultados do diagnóstico estão disponíveis em apenas alguns minutos (Vink, 2013). A relação dos artigos consta na tabela 2.

Tabela 2 - Coloração utilizadas para avaliação de infecção por malária usando esfregaço de sangue

Autores	Coloração	Observação
Maqssod, 2021 Bachman, 2020 Manescu, 2020 Kudisthaler 2020 Iranukunda 2019 Gezahegn 2018 Anggraini, 2011 Savkare 2011 Bachman, 2020 Manescu, 2020 Delahut 2019 Mehanian 2017	Giemsa	Método mais caro e demorado
Das, 2015 Das, 2013 Ghosh 2013	Leishman	Método de baixo custo e mais rápido

Vink 2013	Laranja de acridina	Método mais rápido de execução
Pack 2016	Não corados	Método mais prático e de baixo custo
Chayadevi 2014		

Fonte: elaborada pela autora, 2023

A visualização das lâminas para a identificação do parasita no microscópio foi realizada em uma ampliação de 100X, resolução que torna possível identificar os parasitas específicos, seus estágios de infecção, além da contagem de células.

2.2 Aquisição de imagem

A aquisição de imagem é o primeiro passo para se obter dados para a identificação e análises das amostras de sangue. A aquisição normalmente é feita através de câmeras acopladas em microscópios de luz convencional, podendo ser utilizadas desde câmeras mais sofisticadas, até câmeras de smartphones com auxílio de um suporte ou adaptador. As câmeras de smartphone acabam sendo uma opção mais acessível e útil aos países de baixa renda, por exemplo, sendo elas utilizadas para adquirir imagens digitais e substituir as câmeras de microscópio integradas, que são menos acessíveis (Poostchi, 2018).

Vale salientar que a qualidade e a resolução da imagem digital, a morfologia e a densidade em pixel, irão determinar o processamento e análise da amostra futuramente (Poostchi, 2018).

2.3 Processamento e análise de imagens pelo sistema CAD

Existem várias etapas para análises das lâminas pelo sistema automatizado: a primeira delas é a correção de iluminação, que depende muito do tipo de coloração aplicada na lâmina e que impactará na visualização final.

Devido às diferenças do protocolo de coloração, o erro subjetivo torna-se inerente às imagens do esfregaço de sangue, levando à variação da iluminação. A suposição de mundo cinza é uma das metodologias de correção de iluminação utilizadas com mais frequência para imagens de esfregaço de sangue (Das, 2015).

A filtragem de ruído é uma etapa de pré-processamento que visa melhorar a qualidade da imagem em termos de correção de fundo, eliminação de ruído e aumento de contraste (Das, 2015). O filtro mediano é frequentemente utilizado para reduzir o ruído de impulso e, por

isso, vários estudos utilizam esta técnica para aprimorar imagens microscópicas de esfregaço de sangue periférico na caracterização de malária, seguida de equalização adaptativa ou de histograma local.

Na segmentação de eritrócitos, os que estão infectados com malária são segmentados de todo o campo de visão microscópica, para isso, em alguns estudos foi utilizada a técnica de algoritmos de detecção de borda, bacia hidrográfica controlada por marcador com abordagem morfológica ou algoritmo de bacia hidrográfica. Nesta fase, os eritrócitos inteiros são segmentados durante a análise do esfregaço de sangue fino (Das, 2015).

As características de textura e intensidade irão identificar a textura de uma imagem, descrevendo a distribuição espacial de intensidade ou cor em uma determinada região do esfregaço de sangue infectado pelo parasita da malária, essas características são extraídas de eritrócitos infectados e não infectados. Para isso, podem ser utilizados recursos como: métricas de duração de execução em nível cinza, histograma de cores, entropia, textura plana, histograma, textura gradiente e intensidade do canal de cor (Das,2015).

No campo do reconhecimento de padrões, a seleção de recursos desempenha um papel fundamental para encontrar os mais significativos dentre um grande número de recursos extraídos. Na detecção de malária, vários recursos extraídos são selecionados a partir de diversas técnicas, como ANOVA unidirecional, uma análise de componentes principais e algoritmo genético. (Das, 2015)

O esquema de diagnóstico assistido por computador desempenha um papel vital para o diagnóstico totalmente ou semi automatizado de doenças com base em informações biomédicas. Este tipo de diagnóstico envolve análise de padrões e aprendizado de máquina usando informações médicas.

Para a análise de lâminas infectadas são utilizados alguns classificadores como: *K-nearest neighbours classifier (KNN)*, *Feed forward back propagation neural network*, *Bayesian classifier*, *Multilayer perceptron network*, *Support vector machine (SVM)*, *Logistic regression*, *Naive Bayes Tree* e *convolution neural network (CNN)*, sendo estes os mais utilizados (Das,2015).

Todos os estudos analisados apresentaram sistemas de automatização com altos valores de sensibilidade e especificidade. Os resultados relacionados à população e sistemas utilizados por cada um deles podem ser visualizados detalhadamente na tabela A, do apêndice, e na tabela 3, a seguir.

Tabela 3 - Relação de sistemas CAD utilizados para detecção de células infectadas.

Referência	População	Imagens	Padrão de Referência	Sistema CAD
Aris 2023	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	500	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	Phansalkar
Madu 2023	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	27.580	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	Rede neural de cápsula imperativa dinâmica
Akcacir 2022	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	580	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	Floresta aleatória
Ashraf 2022	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	-	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	Nanozome
Deshmukh 2022	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	53	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	Floresta aleatória
Jamelaa 2022	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	13.779	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	VGG-19
zhu 2022	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	27.558	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	RNN
Horning, 2021	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	200	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	CNN
Maqssod, 2021	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	27.558	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	CNN
Manning, 2021	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	27.560	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	FFNN

Taneja 2021	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	-	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	Rede Bayesiana
Rahman 2021	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	56.149	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	BBBC041v1
Prakash, 2020	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	24.960	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	CNN
Yang, 2020	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	1.818	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	CNN
Sheckar, 2020	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	25.000	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	CNN
Quan, 2020	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	27.558	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	ADCN
Joshi, 2020	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	27.558	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	CNN
Morang' 2020	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	2.207	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	CNN
Manescu, 2020	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	13.779	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	CNN: Deep MCNN
Vijayalakshmi, 2020	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	2.550	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	VGG-SVM
Pattainaik 2020	Pacientes infectados e	1.182	Imagens de esfregaços	Sistema CAD

	pacientes saudáveis		sanguíneos de pacientes	
Ragb 2020	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	27.558	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	ImageNet
Chibuta 2020	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	2703	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	YOLO, YOLOv3
Kudisthaler 2020	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	23.000	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	WELM
Militante 2019	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	27,558	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	CNN
Adamjee 2019	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	27.000	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	Modelo CNN: LetNet, Resnet
Iranukunda 2019	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	150	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	ELM
Molina 2019	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	15.560	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	Modelo proposto pelo autor
Go 2018	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	13	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	DIHM
Gezahegn 2018	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	300	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	SVM
Gopakumar, 2018	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	1.120	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	CNN

Mehanian 2017	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	1.452	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	CNN
Binbin 2017	Pacientes infectados	630	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	DBN
Olubaja 2017	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	13.300	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	CNN
Liang 2016	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	27.580	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	CNN
Pack 2016	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	1.214	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	CNN - LDC
Linder 2014	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	31	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	Algoritmo de visão computacional
Chayadevi 2014	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	476	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	Adaptive Resonance Theory (ART)
Das, 2015	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	750	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	Multilayer perceptron neural network,
Das, 2013	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	600	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	Modelo SVM
Ghosh 2013	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	150	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	SVM
Vink 2013	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	5.420	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	Ada-Boost

Mavandadi 2012	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	7.045	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	Jogos de crowdsourcing
Maity 2012	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	100	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	Naive Bayes
Yunda,2011	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	248	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	K-NN
Anggraini, 2011	Pacientes infectados e pacientes saudáveis	773	Imagens de esfregaços sanguíneos de pacientes	Bayes Decision Theory

Fonte: elaborada pela autora, 2022

2.4 Redes neurais convolucionais (CNNs) para detecção da malária

As redes neurais convolucionais são sistemas computacionais inspirados em neurônios biológicos e são projetados para processar dados. Os neurônios em redes profundas são controlados por uma função de ativação, que é responsável por controlar a saída. Operações como *pooling* e regularizadores, com normas L1, L2, normalização *batch* ou *dropout*, são elementos-chave para que os modelos preditivos aprendam melhor e mais rápido (Anwar, 2018).

Um fato importante a considerar ao treinar CNNs é ter dados representativos suficientes. Os dados são comumente distribuídos em três conjuntos: treinamento, validação e teste. O modelo de previsão aprende com os vários exemplos do conjunto de dados, sendo os mesmos dados de treinamento alimentados na CNN repetidamente em um procedimento iterativo (Rubió,2022).

Os modelos de aprendizagem profunda são capazes de identificar e localizar objetos de uma determinada classe de imagem e vídeo. Os detectores são classificados como de dois estágios (R-CNN), com alta localização e precisão de reconhecimentos de objetos. Alguns detectores de estágio que possuem alta velocidade de inferência são o YOLO utilizado por Chibuta (2020), e SSD, que está presente nos estudos de Maqssod (2021), Prakash (2020), Yang

(2020), Sheekar (2020), Joshi (2020), Morang' (2020), Militante (2019), Gopakumar (2018), Mehanian (2017), Oluboja (2017) e Liang (2016).

No caso da segmentação de imagens, a identificação dos objetos é baseada na classificação pixel por nível. Cada pixel é classificado como um objeto de classe com o seu próprio valor e as anotações são adicionadas manualmente às imagens. Métodos convencionais de aprendizado de máquina e procedimentos de aprendizado profundo, são usados para anotar imagens automaticamente para agilizar o processo manual (Cao, 2020).

Os modelos de CNNs demonstraram ótimo desempenho nos estudos realizados no diagnóstico da malária, podendo ser aplicados também a outros tipos de diagnósticos e análises de imagens médicas.

Modelos de detecção de objetos, como YOLOv3, YOLOv4 e YOLOv5, são usados para detecção de parasitas da malária. Modelos como o VGG-19 que opera por mecanismo de matérias de transferência ou modelos baseados em transformadores para obter parâmetros de desempenho otimizados, também mostraram ótimos desempenhos na detecção de parasitas.

2.5 Contagem de parasitemia feito por métodos CAD

Para cálculos de parasitemia automatizados com esfregaço de sangue fino ou espesso, existem ferramentas de análise de imagem disponíveis para melhorar a contagem manual convencional. Através der técnicas de processamento de análise de imagem, como redução de ruído com filtros e transformação binárias, é possível identificar a presença do parasita nos eritrócitos infectados e realizar o cálculo final (Rubio,2022).

A quantificação dos níveis de parasitas pelos métodos de aprendizado profundo mostraram maior eficiência através das técnicas de análises digitais, exigindo menor período de tempo. Tal afirmação pode ser comprovada pelos trabalhos de Bachman (2018), Binbin (2017), Chibuta (2020), Gopakumar (2018), Kudisthalert (2020), Manescu (2020), Militante (2019), Prakash (2020), Sheekar (2020), onde além do método fornece contagem de parasitas, também elaborou a contagem de leucócitos, demonstrando resultados acima de 90%.

2.6 Aplicativos de celular para a detecção da malária

Aplicativos de celular foram desenvolvidos para a detecção automática de parasitas da malária (DALLET, 2014; MAVADANDI, 2012; YANG,2020; ADAMJEE, 2019; YU, 2020).

O aparelho celular é uma alternativa adequada e de fácil aquisição em relação a equipamentos fotográficos mais sofisticados. As câmeras dos celulares podem substituir câmeras de microscopia, integradas ou externas, que são acopladas em microscópios de luz convencional. Um microscópio óptico, um adaptador móvel e um smartphone convencional, são suficientes para a realização das análises de imagens.

Para a criação dos aplicativos são utilizados modelos de CNN - Estes realizam todo o diagnóstico em um único aparelho. Sendo assim o smartphone se torna uma ótima opção para implementação nos laboratórios, especialmente em lugares com poucos recursos, visto que o aparelho está presente no dia a dia de grande parte das pessoas.

Há espaço para estudos futuros sobre a adaptação das lentes de microscopia. As imagens podem ser perturbadas por problemas de microscopia de luz, adaptação de lentes para câmeras de smartphones ou downgrades de qualidade de imagem relacionados ao foco desta.

O foco automático da imagem do microscópio também é um problema a ser resolvido. Ainda se faz necessário a aplicação de mais da tecnologia para automatizar totalmente o procedimento de foco de imagem, aquisição de imagem e identificação de parasita por um dispositivo independente (Rubio, 2022).

Os aplicativos utilizados pelos estudos (Dallet, 2014; MAvadandi, 2012; Yang,2020; Adamjee, 2019; Yu, 2020) fazem a combinação de aquisição e análise de imagem de esfregaços de sangue grosso ou fino, além de contagem leucocitária, divulgando ao fim os resultados. O sistema é baseado em modelos CNN para prever a presença de células infectadas pelo parasita da malária, através de protótipo de ampliação óptica com o dispositivo de smartphone, que realiza o procedimento de processamento e análise de imagem.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Histórico da inteligência artificial

Desde a pré-história, o ser humano é caracterizado pela capacidade de desenvolver tecnologia, habilidades e criar ferramentas para alcançar os seus objetivos. Com o passar dos anos e com a invenção do computador, passou a existir uma certa ampliação das habilidades humanas com o uso da máquina: houve um grande aumento da capacidade de calcular e armazenar grandes volumes de informação de forma extremamente ágil, em nano segundos; foram ampliados significativamente a sua memória e o tempo de recuperação de uma informação. O “aqui e agora” passou a ser o mote do mundo atual, caracterizando uma sociedade em mudança rápida e constante (Lobo,2018).

As primeiras versões do computador permitiam, por exemplo, simples cálculos aritméticos, já com o avanço de máquinas mais potentes, e com a chegada da IA, a tecnologia se faz cada vez mais presente no dia-a-dia da sociedade. Essa presença e evolução constante permitem o desenvolvimento de soluções de IA para controle de qualidade, análise de vídeo, conversão de fala em texto (processamento de linguagem natural) e condução autônoma, além de soluções na área de saúde, manufatura, serviços financeiros e entretenimento (Hewlett, 2019).

Antes de 1949, os computadores conseguiam executar comandos, mas não conseguiam “lembrar” o que haviam feito, porque não eram capazes de armazenar esses históricos. Em 1950, Alan Turing questionou a possibilidade de criar máquinas inteligentes, testando este ponto em seu estudo “Máquinas computacionais e inteligência”.

Cinco anos depois, o primeiro programa de IA foi apresentado no Projeto de Pesquisa de verão do *Dartmouth* sobre inteligência artificial (DSPRAI). Este evento catalisou a pesquisa de IA por algumas décadas seguintes (Hewlett, 2019).

Algumas décadas depois, os algoritmos de *machine learning* melhoraram e, em 1970, um dos realizadores do DSPRAI disse à revista *Life* que, em um período de três a oito anos, seria possível termos uma máquina com a inteligência geral de um ser humano médio.

Apesar do sucesso, a incapacidade dos computadores de armazenar de forma eficiente e processar informações rapidamente gerou obstáculos na busca pela inteligência artificial pelos dez anos seguintes (Hewlett, 2019).

É na década de 1980 que as discussões sobre a IA voltam a se intensificar com a expansão do kit de ferramentas de algoritmos e fundos mais dedicados. John Hopfield e David Rumelhart apresentaram as técnicas de “*deep learning*” que permitiriam que os computadores

aprendessem com experiência. Edward Feigenbaum, por sua vez, apresentou os “sistemas especialistas” que simulavam a tomada de decisão humana.

Apesar da falta de financiamento governamental e de publicidade acerca dessa tecnologia, a IA prosperou e muitos marcos importantes foram alcançados nas duas décadas seguintes. Em 1997, o então atual campeão mundial e grande mestre enxadrista Gary Kasparov, foi derrotado pelo *Deep Blue* da IBM, um programa de computador que joga xadrez. No mesmo ano, o software de reconhecimento de fala desenvolvido pela *Dragon Systems* foi implementado no *Windows*. Já Cynthia Breazeal desenvolveu o *Kismet*, um robô que conseguia reconhecer e demonstrar emoções. E em 2016, o programa *AlphaGo* do Google derrotou o mestre Lee Sedol em Go, enquanto que em 2017, o supercomputador jogador de pôquer chamado *Libratus*, derrotou os melhores jogadores humanos (Hewlett, 2019).

O conceito de big data foi então criado por causa do aumento da capacidade de armazenamento e processamento de dados que a IA vem alcançando ao longo dos anos. Este processamento se dá através de algoritmos, chamados *self learning*, que aperfeiçoam o seu funcionamento e propõem hipóteses diagnósticas cada vez mais precisas (Vedovate, 2021).

O Watson, supercomputador da IBM, possui a capacidade de armazenar um grande volume de informações do âmbito da saúde através da criação de redes neurais de processamento de dados nas áreas de oncologia e genética. Ele também armazena livros-textos de medicina do Pubmed e Medline além de prontuários de pacientes do *Sl.oan Kettering Memorial Cancer Hospital*.

Essa enorme capacidade de armazenamento pode ser vista também no supercomputador inglês *Deep mind*, da Google, que registrou 1,6 milhões de pacientes atendidos no hospital *National Health Service* (NHS), servindo de grande auxílio nas tomadas de decisão na clínica em vários aspectos (Vedovate, 2021).

O uso da IA nos setores de saúde pode movimentar, até 2025, mais de 34 bilhões de dólares, otimizando tarefas-chaves nos gerenciamentos de cuidados com a saúde. Como exemplos reais de aplicação da IA na área da saúde, temos: as próteses robóticas, os prontuários eletrônicos, os diagnósticos precisos emitidos por robôs e até cirurgias robóticas. Além do auxílio no diagnóstico, oferecendo uma visão mais precisa e completa sobre a doença por meio do cruzamento de informações, soluções com Inteligência Artificial conseguem realizar notificações ao médico sobre o paciente em tempo real, a partir da atualização da ficha e do histórico de saúde (Vedovate, 2021).

O hospital 9 de julho, em São Paulo, foi o primeiro hospital do mundo a utilizar inteligência artificial para ampliar a segurança dos pacientes. O sistema que foi desenvolvido

no Laboratório de Tecnologia Avançada (ATL) da Microsoft, é responsável pelo monitoramento dos pacientes por meio de sensores inteligentes que detectam movimentações fora do padrão em tempo real - como uma perna para fora ou a grade do leito abaixada, através do *machine learning*. Esta é uma maneira de diminuir a taxa de queda de pacientes em hospitais, que tem uma ocorrência de 3 a 5 casos por dia, por cada 1.000 pessoas internadas (Vedovate, 2021).

O *Tensorflow*, criado pelo Google em 2015, realizou os primeiros diagnósticos através do seu sistema em casos de retinopatia diabética. A mesma máquina realizou a triagem e determinou quais eram as prioridades de atendimento dentre os pacientes que estavam na fila das unidades de emergência. A IBM também desenvolveu um programa de IA, chamado de Watson, que utiliza a tecnologia do *deep learning* e consegue auxiliar no tratamento do câncer (Vedovate, 2021).

O processamento de um grande volume de informações em saúde permitirá melhorar a compreensão da gênese, diagnóstico e tratamento de problemas de saúde não só de alguns indivíduos, mas da população como um todo. O que também possibilitará a proposição de novas ações voltadas à promoção, prevenção e recuperação da saúde, o que incluiria a necessidade de eventual reestruturação dos sistemas responsáveis por desenvolver essas ações (Lobo, 2017).

3.2 Inteligência artificial na saúde

O aprendizado de máquinas tem sido utilizado em várias áreas da saúde, este setor produz grandes quantidades de dados em termos de imagens e dados dos pacientes, ajudando a identificar padrões e previsões.

A IA vem trazendo mudanças para a área da saúde, e vários modelos foram desenvolvidos para diagnósticos automatizados de doenças como câncer, diabetes e COVID-19, por exemplo.

Muitos pesquisadores começaram a utilizar modelos de aprendizagem de máquinas para o diagnóstico de doenças em tempo real, desenvolvendo aplicativos móveis e alguns deles conseguem prever riscos de determinadas doenças e recomendar o diagnóstico para o paciente com base nas suas condições de saúde (Kumar, 2021).

O sistema computadorizado com apoio da decisão clínica (CDSS) é um tipo de tecnologia utilizada na saúde para melhorar o atendimento ao paciente, informando-o sobre as decisões de tratamento que o médico deve tomar. Tal tecnologia utiliza algoritmos que

combinam as características do paciente com recomendações específicas. (Jeffery, Iserman, Haynes. 2012).

O robô Husky, por exemplo, pode detectar tumores de pele com maior precisão e rapidez e, além dele, outros robôs conseguem fazer a detecção de diversas doenças com o uso da IA a partir de imagens de áreas afetadas do corpo do paciente (Yeasmin, 2019).

Outro robô, chamado Veebot, auxilia na retirada de sangue de pacientes para a realização de exames. O Veebot leva apenas alguns minutos para localizar a veia, com uma precisão de 83%, auxiliando os profissionais de enfermagem em casos de veias difíceis de serem localizadas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (Yeasmin, 2019).

Em 2017, a Food and Drug Administration aprovou a primeira IA para imagens cardíacas, desenvolvida pela Arterys como ferramenta de auxílio às imagens radiográficas do tórax (Yeasmin, 2019).

Muitos robôs desenvolvidos com uso da IA estão auxiliando no diagnóstico médico, trazendo diminuição nas taxas de mortalidade, portanto para definição de tratamentos cada vez mais assertivos se faz importante utilizar a IA que garante maior precisão do diagnóstico (Yeasmin, 2019).

A visão computacional é definida como a capacidade que a máquina tem de ver, de analisar e de interpretar imagens ou vídeos imitando o processo visual do ser humano, podendo ser utilizada no diagnóstico remoto de várias condições médicas a partir de dados de imagens.

A visão computacional pode ser utilizada para o diagnóstico da malária com base em imagens de esfregaços sanguíneos, ou no diagnóstico de tuberculose através de exames de raio-X do tórax. As imagens podem ser transmitidas por meio de telefone celular através do armazenamento em nuvens, e enviadas em um pool analítico de IA para interpretação, junto a recomendações médicas e triagens (Krittanawong, Kaplin. 2021).

A tomada de decisão habilitada pelo auxílio da IA vem sendo aplicada de forma cada vez mais frequente para a prestação de saúde global, mas existem alguns desafios no processo da integração desta tecnologia à área da saúde: o primeiro é a viabilidade, já que há uma incompletude de dados, especialmente sobre controle de qualidade, que dificultam a validação da IA; a segunda limitação está relacionada aos algoritmos, como a generalização para a distribuição de dados desconhecidos; e por último, questões éticas, como violação de dados dos pacientes ao serem compartilhados, desigualdade na saúde ou uso indevido e parcialidade de preconceitos culturais (Krittanawong, Kaplin. 2021).

A IA tem um enorme potencial para auxiliar na saúde global de precisão, principalmente em locais com poucos recursos, pois diversas tecnologias já existentes podem auxiliar na

prevenção ou tratamento de doenças infecciosas em países de baixa renda. A IA também pode ser utilizada para reduzir doenças não transmissíveis, relacionadas ao estilo de vida em países desenvolvidos. Entretanto, ainda é preciso abordar as questões relatadas acima para que a IA associada à área da saúde possa ser aplicada em escala global (Krittawong, Kaplin. 2021).

3.3 Aplicabilidade da inteligência artificial em diagnóstico clínico

- **APLICAÇÃO NA EMBRIOLOGIA E FERTILIZAÇÃO IN VITRO**

No campo da embriologia, a IA pode ser aplicada na análise de sêmen para avaliar a morfologia dos espermatozoides e integridade do ácido Desoxirribonucleico (DNA) através do método chamado CASA que, além da IA, ML de baixo nível para a avaliação automática. Este método faz a identificação das células de espermatozoides em amostras testiculares micro cirúrgicas de pacientes com infertilidade, de fator masculino grave, e a forma de identificação dessas células manualmente requer várias horas do microscopista (Zaninovic,2020).

A IA também já é utilizada na anotação automática do desenvolvimento embrionário (estágios e ciclos celulares), classificação embrionária (principalmente no estágio blastocisto) e seleção de embriões para implantação utilizando métodos de CNN para a extração, segmentação, e rastreamento de células (Zaninovic,2020).

- **APLICAÇÃO NA ANÁLISES CLÍNICAS**

A Pickcells é uma startup de Recife que possui uma plataforma baseada em visão computacional, e que viabiliza pesquisas possibilitando um diagnóstico automatizado, mais rápido, preciso e eficiente de doenças infecciosas, em tempo real e com baixo custo.

A startup desenvolveu um microscópio automatizado que capta imagens de lâminas de parasitologia e uroanálise, enviando-as para a nuvem onde, através de softwares de IA, é realizada uma busca para identificar objetos e padrões de acordo com o exame em tempo real, ou seja, o microscópio automatizado faz a análises das amostras, a IA identifica as estruturas e resultado é disponibilizado em PDF na web (Pickcells, 2020).

Desta forma a startup oferece uma solução que propicia a otimização e simplificação da rotina de trabalho, redução de custos e até a preservação da saúde do quadro funcional, em laboratórios de análises clínicas e demais serviços de saúde (Pickcells, 2020).

Figura 1- microscópio automatizado **Figura 2-** parasitológico feito pelo microscópio



Fonte: <https://www.pickcells.bio/>, 2020

Uma outra *startup* desenvolveu um aparelho que faz a “digitalização” da amostra sanguínea, enviando os dados em seguida para uma central onde serão analisados por computador e um especialista clínico.

O aparelho *Hylab flow* funciona como um laboratório portátil, permitindo a realização de até 20 exames como HIV, dengue, zika, hepatite e COVID-19, entre outros, e pode ser instalado em hospitais, farmácias, laboratórios e clínicas (Hylab, 2020)

O exame é realizado através de uma incisão no dedo do paciente e se faz a coleta de uma gota de sangue. Tal amostra é inserida no aparelho e os reagentes geram efeitos mensuráveis, como mudança de densidade ótica e de cor; por fim, através da IA e da internet das coisas, as informações são enviadas para uma central para serem analisadas por especialistas. Com este processo o paciente recebe o resultado no celular em até 30 min (Hylab, 2020)

A mesma empresa também desenvolveu um outro aparelho para exames de biologia molecular, o HILAB MOLECULAR, cuja utilização é focada em exames para a identificação de DNA ou RNA de agentes patogênicos (Hylab,2020).

É uma técnica de amplificação isotérmica do DNA, utilizando uma enzima DNA polimerase com atividade de descolamento de tira, e primers que formam grampos (loops) na fita de DNA. A técnica tem a vantagem de ser mais rápida em relação à reação em cadeia da polimerase (PCR), e ainda atinge precisão equivalente. A detecção do PCR-LAMP é feita por fluorescência ou colorimetria. Se o material genético analisado for ácido ribonucleico (RNA), a técnica PCR-LAMP é precedida de uma etapa de transcrição reversa (RT) para conversão do RNA em DNA, através da enzima transcriptase reversa (HYLAB, 2020)

A amostra é coletada através de swab nasofaríngeo; em seguida é colocada no aparelho onde é realizada a transformação do RNA viral em DNA, momento em que as regiões específicas do vírus são replicadas milhões de vezes para ser identificável na amostra; as reações são enviadas ao laboratório via internet e analisadas por profissionais de saúde do laboratório central com auxílio da IA. Por fim, o laudo é assinado e enviado ao paciente por SMS ou e-mail em até 1 hora, pronto para ser apresentado ao médico do mesmo (HYLAB, 2020)

Já a *Healthy.io* desenvolveu um sistema que se utiliza da análise colorimétrica, da visão computacional e da IA para transformar a câmera do smartphone em um dispositivo médico de nível clínico. Os algoritmos de visão computacional e método de calibração podem analisar testes de urina e feridas crônicas utilizando uma variedade de dispositivos, e sob diferentes condições de iluminação, tornando o teste tão simples quanto tirar uma foto.

Para a realização do teste de urina, um *chatbot* (robô que simula seres humanos em bate-papos *online*) chamado Emily conduz os usuários por meio de um passo a passo em áudio, vídeo e texto. O paciente recebe um kit em sua residência para a coleta da urina e uma fita reativa; ao coletar a urina, o paciente insere a fita reativa, que deve ser encaixada em uma moldura com um código de cores que identifica as reações da amostra; com ajuda da câmera do celular, em instantes, o aplicativo processa as informações visuais contidas na fita, entrega os resultados mais prováveis e dá conselhos, incluindo a recomendação de uma consulta médica, se for o caso - tudo isso através de um aplicativo que faz todo o escaneamento das informações (Healthy.io, 2021).

Normalmente, para a realização do exame de urina a leitura da fita reativa é feita a olho nu, mas através do aplicativo da *Healthy.io* as avaliações podem ser feitas através de algoritmos de visão computacional (Healthy.io, 2021).

Figura 3 - Kit de coleta e análise de urina feita por smartphone



Fonte: Healthy.io, 2021

Para a análise de ferimento se utiliza a câmera do smartphone para registro visual de feridas ao longo do tempo, auxiliando os médicos no acompanhamento e avaliação precisa. Desta forma, o profissional da saúde consegue tomar decisões de cuidados baseadas em dados nos momentos certos, enquanto se cria também um registro digital padronizado da progressão da ferida.

Para este processo, são colocados dois adesivos nas extremidades da ferida para que o aplicativo e a câmera do smartphone façam a leitura do ferimento; em seguida os dados são adicionados ou atualizados no aplicativo e podem ser acompanhados pelo médico e paciente, ao longo do tempo, em um portal centralizado (Healthy.io, 2021).

A Afip, medicina diagnóstica, desenvolveu um algoritmo de IA que identifica os padrões existentes em vários tipos de exames que são imputados no sistema. Os resultados de cada paciente são interfaceados para o sistema, que reconhece os padrões e executa regras, liberando o exame sem verificação manual prévia; o algoritmo dá comandos automáticos de repetição do exame ou direciona resultados, quando necessário, para os especialistas de análise das combinações encontradas - processo totalmente automatizado com base em um rigoroso protocolo de testes (Medicina S/A, 2021).

Graças a IA, conseguiu-se otimizar o tempo de liberação de exames, mitigar erros inerentes à operação muito manual, reduzir custos e melhorar a qualidade na entrega de resultados para pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) e da saúde suplementar (Medicina S/A, 2021).

Há dois anos, a Afip iniciou o projeto de implantação de regras no sistema que utiliza os conceitos de IA, podendo ser empregados na triagem inicial dos seis milhões de exames realizados por mês (Medicina S/A, 2021).

3.4. Sistema de diagnóstico assistido por computador (*Computer-aided diagnosis (CAD)*)

A análise de imagens médicas visa auxiliar radiologistas e clínicos a tornar o processo de diagnóstico e tratamento mais eficientes. O diagnóstico assistido por computador (CAD) é um sistema baseado em algoritmos que usam aprendizado de máquina, visão computacional e processamento de imagens médicas, sistema que serve como um segundo leitor na tomada de decisões e que fornece informações mais detalhadas sobre a região anormal.

Até agora, esse sistema tem sido usada principalmente para diagnóstico baseado em imagem de radiologia, mas existem estudos que propõem métodos de diagnóstico CAD para detecção de doenças como esteatose hepática, câncer de próstata, Alzheimer, câncer de mama e detecção de glaucoma em imagens de fundo de olho. Uma vez que esse sistema seja aplicado, afetará positiva e diretamente o processo de diagnóstico clínico e de tratamento em termos de desempenho, por se tratar de um sistema eficaz em diagnóstico por imagem (Anwar, 2018).

A pesquisa de biópsias tumorais é trabalhosa, pois envolve contagem de células, por isso o sistema CAD já é utilizado nesta área e auxilia na interpretação das imagens que são capturadas das lâminas. O sistema traz maior eficiência e quantificação precisa, interpretação de múltiplas instituições histopatológicas, scanners e imagens lógicas de preparação, reduzindo assim a carga de trabalho do patologista e intervariabilidade (Niazi, 2019).

Na área da patologia o sistema CAD vem auxiliar no gerenciamento de imagens de slides digitais que possuem grande fonte de informação.

Nas últimas duas décadas, foram obtidos avanços na patologia através da imagem digital de lâmina inteira, passíveis de serem fotografadas e armazenadas permanentemente em alta resolução. As imagens produzidas pelos slides tem uma maior complexidade do que em muitas outras modalidades de imagem devido ao seu grande tamanho (uma resolução de 100k × 100k é comum); à presença de informações de cores (hematoxilina e eosina e imuno-histoquímica); por não exibirem nenhuma orientação anatômica aparente como na radiologia; pela disponibilidade de informações em múltiplas escalas (por exemplo, ×4, ×20); e pelos vários níveis de z-stack (cada fatia contém uma espessura finita e, dependendo do plano de foco, irá gerar imagens diferentes). Claramente, esse tipo de informação visual não pode ser extraída tão facilmente por um leitor humano (Niazi, 2019).

Existem inúmeros modelos de aprendizagem de máquinas, e uma delas é o aprendizado profundo onde várias unidades de processamento lineares e não lineares são organizadas em uma arquitetura profunda, modelando a abstração de alto nível presente nos dados que incluem *restricted Boltzmann machines* (RBMs), *deep belief networks* (DBNs) e *deep convolutional neural networks* (CNNs). O método de CNN vem sendo mais utilizado nos últimos anos em sistemas de visão, bem como tem dominado a área de análises médicas, demonstrando alto desempenho quando comparado a outras técnicas aplicadas em áreas semelhantes (Anwar, 2018).

Com as ferramentas que o CAD disponibiliza, é possível realizar a análise de uma lâmina inteira, visto que, no microscópio de luz operado pelo microscopista, a leitura da lâmina se torna limitada pelo fato de selecionar regiões de interesse a serem analisadas. Com a leitura de toda a lâmina, o campo de visão do analista se torna mais amplo podendo, assim, obter mais informações da amostra. Com o CAD também pode ser feito o registro de imagens que permite aos profissionais médicos estudar o comportamento de diferentes biomarcadores dentro da mesma célula, ajudando a entender melhor o microambiente. Além disso, o registro de imagens possibilita a combinação de informações de diferentes modalidades (Niazi, 2019).

A automatização da patologia através da IA trará um fluxo de trabalho aprimorado, com diagnósticos mais consistentes e detalhados, permitindo que os pesquisadores revisem imagens instantaneamente, avançando na precisão diagnóstica e resultando em cuidados personalizados para cada paciente (Niazi, 2019).

3.5 Malária: aspectos clínicos e diagnóstico

A malária é uma doença hematológica gerada pelo parasita *Plasmodium*, e que se espalha na corrente sanguínea através da picada do mosquito fêmea *Anopheles*. Há cinco tipos de *Plasmodium* que podem causar a malária em humanos, são eles: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi*, sendo o *P. vivax* e o *P. falciparum* - os mais responsáveis pela maioria das infecções (Verma, 2013).

Cada uma dessas espécies de parasitas passa por diferentes estágios durante seu ciclo de desenvolvimento de 48 horas, e na lâmina podem ser visualizados de diferentes formas. Em ordem cronológica, esses estágios são o estágio de anel, estágio de trofozoíto, estágio de esquizontes e estágio de gametócito, como mostra a figura a seguir (Poostchi, 2018).

Figura 4 - Ciclos da malária humana: cinco espécies diferentes de *Plasmodium* de malária humana e seus estágios de vida em um filme de sangue fraco.

Species \ Stages	Ring	Trophozoite	Schizont	Gametocyte	
<i>P. falciparum</i>					<ul style="list-style-type: none"> Parasitised red cells (pRBCs) not enlarged. RBCs containing mature trophozoites sequestered in deep vessels. Total parasite biomass = circulating parasites + sequestered parasites.
<i>P. vivax</i>					<ul style="list-style-type: none"> Parasites prefer young red cells pRBCs enlarged. Trophozoites are amoeboid in shape. All stages present in peripheral blood.
<i>P. malariae</i>					<ul style="list-style-type: none"> Parasites prefer old red cells. pRBCs not enlarged. Trophozoites tend to have a band shape. All stages present in peripheral blood
<i>P. ovale</i>					<ul style="list-style-type: none"> pRBCs slightly enlarged and have an oval shape, with tufted ends. All stages present in peripheral blood.
<i>P. knowlesi</i>					<ul style="list-style-type: none"> pRBCs not enlarged. Trophozoites, pigment spreads inside cytoplasm, like <i>P. malariae</i>, band form may be seen Multiple invasion & high parasitaemia can be seen like <i>P. falciparum</i> All stages present in peripheral blood.

Fonte: (Poostchi, 2018).

No caso do *P. falciparum*, os estágios de trofozoíta e gametócitos são visíveis ao microscópio, já o estágio de esquizontes não é visto com facilidade por meio do microscópio, pois se encontra nos capilares e na medula óssea. O *P. vivax*, nos quatro estágios de infecção, e o *P. falciparum*, nos dois estágios (trofozoíta e gametócito), são visíveis no microscópio durante a triagem de esfregaço de sangue periférico (Das, 2013).

O *Plasmodium ssp* possui duas fases de ciclo de vida: fase sexual exógena (esporogônica), na qual ocorre a multiplicação dos parasitas no mosquito, e uma fase assexuada endógena (esquizogônica), onde ocorre a multiplicação no hospedeiro vertebrado em células parenquimatosas do fígado (esquizogonia hepática), ou nos eritrócitos (esquizogonia eritrocitária). Essa dinâmica mostra o poder do parasita de alterar as características celulares e moleculares, e também de desenvolver-se nos ambientes intra e extracelular, tanto no hospedeiro vertebrado, quanto no vetor (Orfanó, 2016).

Na fase sexual a reprodução ocorre no estômago do mosquito após a diferenciação dos gametócitos em gametas, e da sua fusão, formando o ovo (zigoto). O zigoto migra até a parede do intestino médio do inseto, formando o oocisto, no interior do qual se desenvolvem os esporozoítos para serem liberado na hemolinfa do inseto, migrando em seguida para as glândulas salivares, onde após a picada no ser humano, tem início a fase assexuada do ciclo (Ministério da saúde, 2005)

O tempo para que o ciclo se complete depende do tipo de *Plasmodium* e da temperatura, podendo durar de 10 a 12 dias. (Ministério da saúde, 2005).

A fase assexuada se inicia após a picada do mosquito no hospedeiro humano, onde os esporozoítos que se encontram nas glândulas salivares do mosquito, são transferidos para a corrente sanguínea do hospedeiro humano durante o repasto sanguíneo, terminando por migrar para os hepatócitos, iniciando desta forma o ciclo exoeritrocítico que dura seis dias para a espécie *P. falciparum*, oito dias para a *P. vivax* e 12 a 15 dias para a *P. malariae*. Durante esta fase, o *P. vivax* e o *P. ovale* apresentam desenvolvimento lento de alguns dos seus esporozoítos, formando os hipnozoítos - formas latentes (dormentes) do parasita - responsáveis pelas recaídas da doença meses ou anos após a contaminação (Ministério da saúde, 2005).

Ao final do ciclo, os esquizontes rompem os hepatócitos liberando os merozoítos na corrente sanguínea, responsáveis por invadir as hemácias, dando início à reprodução assexuada dos plasmódios. Este período varia entre 48 e 72 horas o parasito se desenvolve no interior das hemácias até provocar a ruptura, liberando novos merozoítos que irão invadir outras hemácias (Ministério da saúde, 2005).

Inicialmente, no ciclo sanguíneo, o parasita sofre uma série de transformações morfológicas – sem divisão celular –, até chegar a fase de esquizonte, quando se divide e origina novos merozoítos que serão lançados na corrente sanguínea após a ruptura do eritrócito. Dessa forma é possível se observar no exame microscópico as variadas morfologias, como mostra a figura 4 (Ministério da saúde, 2005).

Após a replicação assexuada alguns merozoítos se diferenciam em machos e fêmeas, e amadurecem sem divisão celular, tornando-se infectantes aos mosquitos. A sua função é reprodutiva para garantir a vida da espécie. Eles podem ser de dois tipos e são diferenciados microscopicamente nos esfregaços sanguíneos: os microgametócitos (masculinos) e os macrogametócitos (femininos) (Ministério da saúde, 2005).

A malária provoca vários sintomas como febre, fadiga, vômitos e dor de cabeça. Se não tratada de forma rápida e adequada, pode causar diarreia, sudorese profusa, dores musculares e

nas articulações, convulsões, deixar a pele amarelada, levar ao coma e até à morte (Iradukunda, 2019).

Existem vários métodos disponíveis para diagnosticar a malária. Critérios importantes são: custo por teste, sensibilidade e especificidade do método, tempo por teste e o nível de habilidade exigido do usuário. Além disso, a quantificação do número de hemácias infectadas é importante como indicador de prognóstico (Poostchi, 2018).

O método de diagnóstico da malária considerado padrão ouro é a microscopia, um exame que faz a análise do sangue através do esfregaço de sangue espesso e fino. Método que pode se tornar trabalhoso e com riscos de ter a precisão diagnóstica afetada pela inconsistência de observações e testes abrangentes em países com doenças endêmicas, mas que possuem recursos limitados (Militante, 2019).

O esfregaço por gota espessa consiste em depositar sobre a lâmina duas gotas de sangue (de aproximadamente 10 µl), onde haverá concentração de várias camadas de sangue. Já o esfregaço por gota fina consiste em colocar sobre a lâmina uma gota (de aproximadamente 1 µl) de sangue para se obter uma única camada deste; após isso, se faz a coloração da lâmina e é possibilitada via microscópio a visualização das células infectadas (Córtez, 2018).

Para a visualização das células no microscópio é necessário fazer a coloração da lâmina, que pode ser feita pela coloração de Giemsa, que é à base de álcool e possui uma mistura de eosina. Essa substância tingem a cromatina do parasita em tons de vermelho ou rosa, e azul de metileno, que tingem o citoplasma do parasito de azul. Os núcleos dos leucócitos são tingidos de azul escuro a quase preto, dependendo do tipo da célula (Bases diagnóstico da malária, 2020).

Também existe a coloração de Leishman e de Wright, que são compostas por um único corante que irá agir sobre todas as células do esfregaço sanguíneo, dando a elas uma mistura de eosinato de violeta e azul de metileno, dissolvido em álcool metílico. A diferença entre ambos se restringe ao fato do processo de maturação do corante Leishman ser mais longo (Bases diagnóstico da malária, 2020).

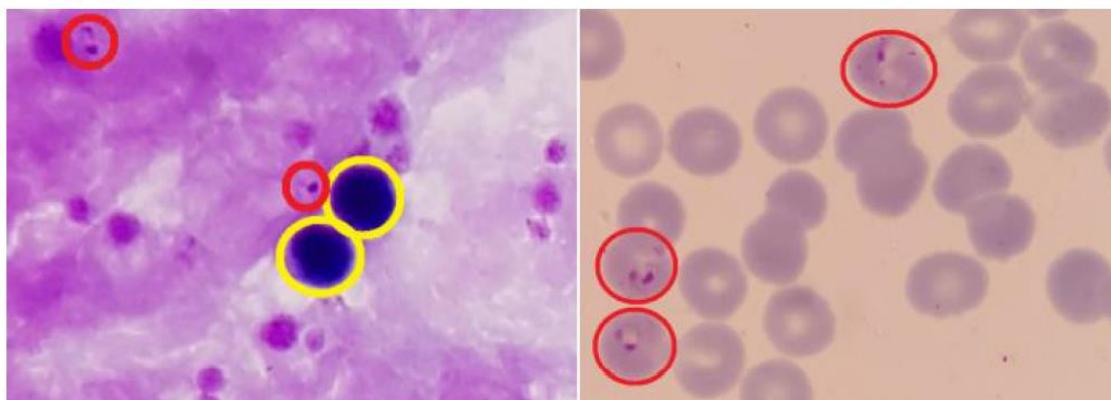
O esfregaço de sangue espesso e o de sangue fino requerem diferentes métodos de detecção do parasita. Para o esfregaço de sangue fino, tanto os glóbulos brancos quanto os glóbulos vermelhos são visíveis para esta detecção, sendo necessário segmentar as hemácias e classificá-las como segmentadas infectadas e não infectadas.

Para o esfregaço de sangue espesso, apenas os leucócitos e os núcleos dos eritrócitos são visíveis e os parasitas devem ser detectados por etapa, onde primeiro são selecionados os candidatos à parasita e, depois, deve-se classificá-los como parasitas reais ou de ruído de fundo (Yang, 2020).

Figura 5 - Exemplos de esfregaços de sangue espessos e finos. Os círculos vermelhos são parasitas e os círculos amarelos são células brancas do sangue

a) Esfregaço de sangue grosso

b) Esfregaço de sangue fino

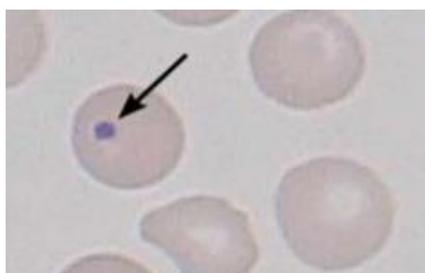


Fonte: (Yang,2020).

O método feito para analisar o esfregaço sanguíneo através do microscópio requer habilidade, experiência e perícia do microscopista para detectar as células infectadas. O que torna o resultado menos menos confiável se o microscopista não for um especialista. Além disso, pode haver também contaminação de reagentes usados para coloração, ou contaminação na imersão do óleo para a visualização da lâmina, podendo levar a resultados falsos-positivos (Iradukunda, 2019).

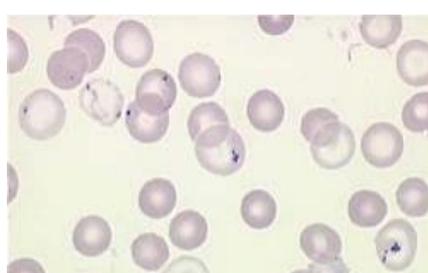
As inclusões eritrocitárias são fragmentos de núcleos que podem estar presentes em alguns achados nas hemácias. Inclusões como corpos de Howell-Jolly, Pappenheimer, pontilhado basófilo e plaquetas que recobrem os eritrócitos podem ser confundidas com hemácias infectadas pelo parasita da malária se a diferenciação não for bem feita (Molina, 2020).

Figura 6 – Howell-Joli

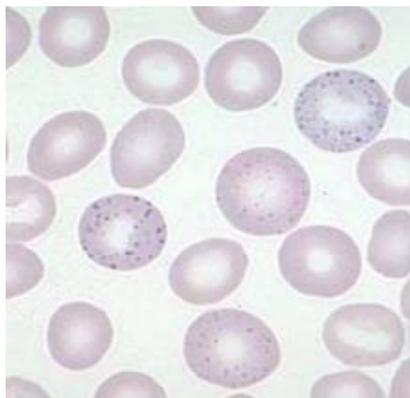


Fonte: google.com, 2021

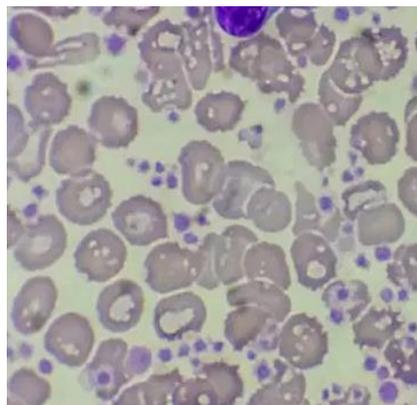
Figura 7 - Pappenheimer



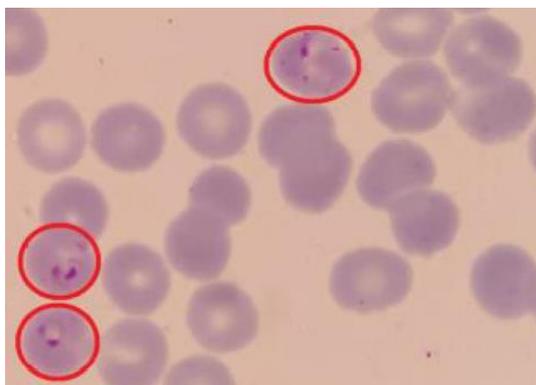
Fonte: google.com, 2021

Figura 8 – Pontilhado basófilo

Fonte: google.com, 2021

Figura 9- Plaquetas sobrepostas

Fonte: google.com, 2021

Figura 10 - Células infectadas pelo *Plasmodium sp.*

Fonte: google.com, 2021

A baixa precisão pode trazer resultados falsos-positivos ou falsos-negativos, podendo levar o médico a prescrever medicamentos errados e também fazer com que o paciente precise ser reexaminado, um gasto maior de tempo permitindo a progressão da doença e podendo levar o paciente à morte (Iradukunda, 2019).

Existem também kits de RDT para a detecção da malária, mas os mesmos também possuem suas limitações. Os testes rápidos testam os antígenos produzidos pelo sistema imunológico e levam cerca de 10 a 15 minutos para serem processados (Oluboja, 2017).

Sua sensibilidade de detecção é menor, mas comparável à microscopia manual, e eles não requerem nenhum equipamento especial, apenas um treinamento mínimo. O uso de RDTs, entretanto, não elimina a necessidade de microscopia para malária. Uma grande desvantagem é que os RDTs não fornecem a quantificação dos resultados. Portanto, neste momento, a microscopia e os RDTs mais se complementam do que se substituem um ao outro (Poostchi, 2018).

O exame de PCR é um método molecular que mostrou maior sensibilidade e especificidade, do que o exame microscópico convencional de esfregaços de sangue periférico corados, podendo ser considerado um dos testes mais precisos, pois pode diferenciar as espécies de cada parasita e também detectar concentrações deste ainda que muito baixas no sangue. Como ponto negativo, tem um custo muito elevado e leva muitas horas para ser processado, além de precisar de uma equipe treinada especificamente para a realização do mesmo (Poostchi, 2018).

Por ter uma alta complexidade no seu diagnóstico, o PCR precisa de um controle de qualidade e manutenção do equipamento para obter resultados fidedignos, e daí decorre seu alto custo. Portanto, a ideia de manter a realização do exame de forma rotineira se depara com esse empecilho quando se fala em implementá-los em ambientes de áreas rurais ou mais pobres (Poostchi, 2018).

A microscopia de fluorescência é um outro método de diagnóstico que utiliza um corante fluorescente na detecção de parasitas presentes no sangue, através de uma luz ultravioleta. Este método se torna mais sensível para a detecção de células infectadas, mas requer instrumentação especializada, tornando-o mais caro do que a microscopia de luz convencional, que é falha na determinação de espécies e números de parasitas (Poostchi, 2018).

A citometria de fluxo, por sua vez, é um método de contagem e detecção de células baseado em laser e que permite traçar o perfil de milhares de células por segundo. A citometria possui uma sensibilidade bastante baixa, sendo menos adequada como técnica diagnóstica na área, já que uma resposta direta é necessária para as decisões de tratamento. No entanto, em países desenvolvidos, pode ser aplicado no ambiente clínico para a contagem precisa do número de parasitas, por exemplo, no acompanhamento do tratamento medicamentoso (Poostchi, 2018).

Por fim, existe ainda o teste *Quantitative Buffy Coat* (QBC), de caráter qualitativo ele detecta rapidamente a presença do parasita no sangue capilar e venoso centrifugado. O sangue é centrifugado em tubos QBC, que são revestidos e visualizados por microscopia de fluorescência óptica. A técnica se baseia em um gradiente de densidade que separa as células sanguíneas, permitindo a identificação de formas parasitárias por observação microscópica fluorescente do tubo capilar. O corante comumente utilizado é o laranja de acridina, que permite a identificação de parasitas entre as áreas de eritrócitos e leucócitos. Os tubos QBC também possuem um anticoagulante para a visualização correta da amostra, e para evitar artefatos devido à coagulação do sangue (Rubio, 2022).

O QBC apresenta maior sensibilidade e especificidade do que o diagnóstico de esfregaço de sangue espesso convencional devido concentração de parasitas na zona estreita dos tubos de sangue. Esta técnica requer pessoal bem treinado, instrumentação especializada e, portanto, é mais cara do que a microscopia de luz convencional, além de apresentar dificuldades na determinação da espécie e do número de parasitas (Rubio, 2022).

O tratamento da malária não complicada, assim como a malária no período gestacional, consiste em uma terapia combinada à base do fármaco artemisinina (ACT). Um tratamento alternativo para a malária causada por *P. vivax*, *P. knowlesi*, *P. ovale* e *P. malariae* na Holanda é cloroquina. Já a malária grave é tratada com o medicamento artesunato por via intravenosa, seguido pela ingestão de ACT oral durante três dias (Visser, 2019).

3.6 Avaliação da qualidade do diagnóstico da malária por microscopia

No laboratório, a malária é diagnosticada usando diferentes técnicas, como o diagnóstico microscópico convencional, pela coloração de esfregaços de sangue periférico finos e espessos, testes de diagnóstico rápido e métodos de diagnóstico molecular. O diagnóstico rápido e eficaz da malária não só alivia o sofrimento, mas também diminui a transmissão entre os indivíduos da comunidade. A avaliação externa da qualidade é o método mais eficaz de avaliação da confiabilidade do diagnóstico por microscopia da malária. (Sori, 2018).

Uma pesquisa feita por Sori (2018) em unidades de saúde da região de East Wollega, Etiópia, avaliou a qualidade do diagnóstico de microscopia da malária. A avaliação se deu a partir da distribuição de 300 lâminas, em 30 laboratórios de saúde pública selecionados aleatoriamente, no período de 2014 e 2015. Foram distribuídas dez lâminas validadas de painel de malária com manchas conhecidas das *Plasmodium* espécies, estágio de desenvolvimento e densidade parasitária.

As lâminas são verificadas quanto à qualidade da preparação do esfregaço, coloração e precisão do resultado. Uma nova verificação reflete o verdadeiro desempenho dos serviços de diagnóstico de rotina ao nível das unidades de saúde. Foram avaliadas as especificidades, sensibilidades, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da leitura das lâminas pelos profissionais do laboratório. A concordância na leitura entre os centros de diagnóstico periféricos e as leituras do laboratório de referência foi interpretada usando o valor kappa, e a precisão foi definida como a proximidade do resultado medido com o valor real e a microscopia da malária foi usada como o padrão ouro no estudo (Sori, 2018).

A qualidade geral do diagnóstico de microscopia da malária foi ruim (62,3%). Os preditores de qualidade associados neste diagnóstico foram: treinamento em serviço (AOR = 16, IC de 95% (1,3, 1,96), qualidade de mancha (AOR = 24, IC de 95% (1,8, 3,13), qualidade de coloração (AOR = 15, IC 95% (2,35, 8,61), detecção de parasitas (AOR = 9, IC 95% (1,1, 8,52), sensibilidade (78%), especificidade (83,7%) e habilidades de identificação (AOR = 8,6, IC 95% (1,21, 1,63) (AOR - razão de chances ajustada, CI - intervalo de confiança). Dezoito (60%) dos laboratórios das unidades de saúde tinham, em serviço, profissionais de laboratório treinados em diagnóstico de microscopia de malária (Sori, 2018).

Em todas as unidades de saúde avaliadas, o diagnóstico laboratorial da malária estava disponível, mas a qualidade geral do diagnóstico por microscopia da doença foi pobre. Observou-se uma lacuna significativa que poderia ter um impacto relevante na qualidade dos serviços de microscopia da malária, incluindo: profissionais de laboratório não treinados em diagnóstico e na garantia de qualidade da microscopia da malária; preparação deficiente de esfregaço de sangue; coloração de qualidade deficiente; detecção e identificação deficientes de parasitas (Sori, 2018).

More (2019) realizou uma avaliação de desempenho em diagnóstico da malária por microscopia em laboratórios pertencentes ao Laboratório Nacional de Referência em Malária (LRNM), do Instituto Nacional de Saúde do Peru, entre os anos de 2012-2017. Obtiveram vinte lâminas compostas por: lâminas com *P. falciparum*, lâminas com *P. vivax*, lâminas com ambas as espécies, e lâminas negativas. A submissão e avaliação dos laboratórios foram realizadas anualmente.

Foram definidos quatro parâmetros para serem avaliados no desempenho do diagnóstico microscópico da malária: resultado do diagnóstico microscópico (positivo ou negativo), identificação de espécies de *Plasmodium* (*P. vivax*, *P. falciparum* ou infecções mistas), identificação de estágio *Plasmodium* (assexuado ou sexuado) e determinação da densidade do parasita expressa em parasitas por microlitro (More, 2019).

A avaliação feita pelo estudo obteve uma qualificação “aceitável” no diagnóstico da malária, onde os resultados da pesquisa durante os anos de 2012 a 2017 foram os seguintes: no diagnóstico de *Plasmodium* em 2012: 38,4%, 2013: 43,7%, 2014: 60,0%, 2015: 83,3%, 2016: 90,9% e 2017: 95,8%, respectivamente; sobre a avaliação das espécies em 2012: 0%, 2013: 6,2%, 2014: 15,0%, 2015: 50,0%, 2016: 40,9% e 2017: 54,1%, respectivamente; na avaliação de estágio por 2012: 23,0%, 2013: 25,0%, 2014: 35,0%, 2015: 83,3%, 2016: 54,5% e 2017: 79,1%, respectivamente; e na avaliação da densidade parasitária em 2012: 0%, 2013: 6,2%, 2014: 10,0%, 2015: 33,3%, 2016: 0% e 2017: 12,5%, respectivamente (More, 2019).

O estudo concluiu que, durante o período de 2012-2017, os laboratórios avaliados alcançaram melhor diagnóstico e reconhecimento de espécies e estágio de *P. vivax* e *P. falciparum*. No entanto, houve uma baixa porcentagem de laboratórios com qualificação aceitável na avaliação da densidade parasitária. Sendo assim, o treinamento de profissionais é uma das alternativas de grande importância para melhorar o desempenho no diagnóstico da malária na microscopia (More, 2019).

Usluca (2019) fez uma avaliação com comparativos de resultados de esfregaços de sangue de malária que foram enviados ao Laboratório Nacional de Referência em Malária, na Turquia, e divididos entre os Laboratórios de Saúde Pública na Turquia, no período de março de 2016 a julho de 2018. Foram enviadas 16.827 lâminas de sangue ao laboratório para aprovação.

Cada caso clínico de malária foi confirmado por testes em laboratórios de qualidade controlada, supervisionados por um laboratório de referência nacional. A garantia e o controle de qualidade laboratorial foram realizados por laboratórios de saúde pública tipo L1, e pelo laboratório nacional de referência da malária. As amostras de sangue positivadas foram enviadas e avaliadas por laboratórios de Saúde Pública do tipo L2, e 20% dos negativos foram enviados e analisados pelo laboratório de saúde pública do tipo L1. Laboratórios de saúde pública tipo L1, por outro lado, enviaram todas as lâminas positivas e 20% daquelas que foram avaliadas como negativas em laboratórios de saúde pública, tipo L2, ao laboratório de referência nacional de malária para confirmação (Usluca, 2019).

Nos laboratórios de saúde pública, 315 (1,88%) dos esfregaços foram positivos, 16.510 (98,12%) foram negativos e, no laboratório nacional de referência em malária, 252 (1,50%) foram positivos, sendo 16.466 foram negativos. Nos laboratórios de saúde pública, uma das duas amostras consideradas suspeitas de malária foi positiva no laboratório nacional de referência da malária e uma foi negativa. Em laboratórios de saúde pública 35,88% dos esfregaços foram *P. falciparum*, 27,30% era *Plasmodium spp.*, 20,96% foram *P. vivax*, 14,92% era infecções mistas, 0,63% era *P. malariae*, 0,31% era *P. ovale*, e no laboratório de referência 49,60% foram *Plasmodium spp.*, 29,37% foram *P. falciparum*, 16,27% eram *P. vivax*, 4,36% eram infecções mistas, 0,40% eram *P. malariae* (Usluca, 2019).

Quando os resultados da avaliação de ambos os laboratórios foram comparados, foi revelado haver diferenças entre as taxas de diferenciação de todos *Plasmodium* espécies. Visto que, a avaliação cruzada do esfregaço de sangue, revelou uma falta de precisão no diagnóstico e demonstrou a necessidade de tomar medidas corretivas. Uma vez que as discrepâncias entre

os resultados podem ser a fonte de novas infecções, é indiscutível o fato de que a formação do pessoal do laboratório provincial de saúde pública, em termos de avaliação microscópica, deve ser atualizado (Usluca, 2019).

Embora haja uma diferença entre os resultados da avaliação dos laboratórios de saúde pública e do laboratório nacional de referência da malária, o diagnóstico não é perdido. No entanto, mesmo que o laboratório de referência tenha realizado a validação laboratorial, em comparação com a reação em cadeia da polimerase, a sensibilidade da microscopia e do teste de diagnóstico rápido para o diagnóstico da malária foi relatada como 75% de precisão, sensibilidade 10,0% para *P. falciparum*, e 93,9 para *P. vivax*; a especificidade foi de 99,3% para *P. falciparum* e 38,7% para *P. vivax* (Usluca, 2019).

Para que o sistema de vigilância da malária seja mantido de maneira saudável, a preparação, coloração, codificação, embalagem e transporte das lâminas de sangue são muito importantes, e o treinamento contínuo da equipe de laboratório que trabalha no diagnóstico da malária é crucial (Usluca, 2019).

Ngasala (2019) avaliou o desempenho do diagnóstico da malária em unidades de saúde privadas na Tanzânia. Um estudo transversal foi realizado no período de agosto a setembro de 2017. Um total de 40 laboratórios privados de saúde, em cinco regiões (Mara, Regiões Kilimanjaro, Ruvuma, Mbeya e Songwe), participaram do estudo. Lâminas de sangue para malária coradas com Giemsa (lâminas positivas e negativas) de qualidade, preparadas e validadas, coletadas de diferentes doadores, foram distribuídas pela equipe do Private Health Laboratory Board (PHLB) para as unidades de saúde.

Um total de nove lâminas foi enviado para cada unidade de saúde, incluindo 3 lâminas de alta densidade de parasitas. A equipe do laboratório de saúde foi solicitada a examinar as lâminas por 50 min e relatar se estas eram positivas ou negativas, fornecendo a seguir a contagem de parasitas por μL para as positivas (Ngsala, 2019).

Os dados foram recolhidos através da distribuição de painéis de dispositivos pré-validados para malária, padronizados para cada unidade de saúde. Sensibilidade, especificidade e força de concordância (com pontuação kappa-método estatístico para avaliar a força de concordância) foram calculadas para avaliar o desempenho na detecção e quantificação de *Plasmodium* espécies (Ngsala, 2019).

Dentre as 40 unidades de saúde, 31 (77,5%) devolveram seus resultados ao centro de referência (Muhimbili University of Health and Allied Sciences). No geral, as medidas de precisão do diagnóstico da malária foram altas, ou seja, a sensibilidade e especificidade da

detecção do parasita da malária por microscopia nas unidades de saúde foram 84,3% e 90,8%, respectivamente. Houve concordância substancial na detecção do parasita com valor Kappa: 0,74, no entanto, apenas 17,8% (24 de 134) das lâminas de sangue foram interpretadas corretamente nas unidades de saúde em termos de contagens de densidade do parasita (Ngsala, 2019).

Embora tenha havido concordância substancial entre os microscopistas privados de saúde e os microscopistas experientes na detecção do parasita da malária, houve um fraco desempenho nas contagens. Isso exige treinamento regular em serviço, e avaliações externas da qualidade em unidades de saúde privadas, para aprimorar as habilidades dos microscopistas em detectar células infectadas pela malária (Ngsala, 2019).

Mayengue (2018) avaliou o desempenho da microscopia em três diferentes centros de saúde em Brazzaville, na República do Congo, visto que neste país a malária é a principal causa de internações no centro de saúde. Nesta região vinha sendo notado um aumento na resistência de medicações anti maláricas para tratamento da malária não-complicada, por isso em 2006 a República do Congo mudou sua política de uso de medicamentos antimaláricos para malária não complicada. Com a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS), foram implantados testes parasitológicos (testes rápidos de diagnósticos-RDT e microscopia) nos pacientes com suspeita de malária não complicada, antes de iniciar o tratamento com medicação, para evitar resistência.

Na República do Congo, o diagnóstico por microscopia é amplamente utilizado nos centros de saúde como padrão ouro, e a utilização de RDT tem pouca utilização devido à falta de experiência da equipe e disponibilidade do kit. Por causa disto, a OMS viu a necessidade de supervisão e capacitação da equipe para melhorar a qualidade do diagnóstico, no nível de atenção primária, criando um programa de capacitação de técnicos de laboratório envolvidos com a microscopia da malária (Mayengue, 2018).

Mas pouco se sabe do impacto que esse programa trouxe nos centros de saúde e não se obteve uma noção da mudança real de desempenho que o programa tenha gerado para o diagnóstico de rotina, por este motivo viu-se a real necessidade de realização do estudo (Mayengue, 2018).

Um total de 806 pacientes divididos entre os centros de saúde Hôpital de Mfilou (259), Centre de Santé Intégré “Maman Mboulé” (416) e no Laboratoire National de Santé Publique (131), com sinais de malária não-complicada, foram inscritos para estudo. Dois esfregaços de

sangue espessos foram preparados para cada paciente, o primeiro sendo examinado por microscopistas de rotina, e o segundo por um especialista (Mayengue 2018).

No Hôpital de Mfilou, a sensibilidade foi de 62,1% e a especificidade de 67,3%. Os valores preditivos positivos e negativos foram de 55,6% e 72,9%, respectivamente. No Centre de Santé Intégré “Maman Mboualé”, a sensibilidade foi de 94,2% e a especificidade de 33,6%. Os valores preditivos positivos e negativos foram 50% e 89,1%, respectivamente. No Laboratoire National de Santé Publique, a sensibilidade e a especificidade foram altas com 91,7% e 94,9%, respectivamente. Os valores preditivos positivos e negativos foram de 64,7% e 99,1% (Mayengue, 2018).

Com base nos resultados, foi visto que o desempenho da microscopia permanece abaixo do padrão, mostrando valores muito diferentes entre os centros de saúde. Portanto, o treinamento repetido, incluindo supervisão e avaliação a nível nacional, bem como a implementação e uso de RDTs, melhoraria o diagnóstico de rotina da malária para uma melhor gestão e controle da doença em Brazzaville (Mayengue, 2018).

Mendonza (2019) fez um estudo transversal descritivo para avaliar a qualidade do diagnóstico na malária por meio da microscopia. As informações foram obtidas nas oficinas de avaliação de adequação no diagnóstico de análise microscópica da rede de laboratórios na coordenação zonal de saúde, utilizando um painel de slides para avaliar a concordância diagnóstica. Além disso, foi observado o desempenho de laboratórios intermediários em diagnóstico no âmbito da avaliação externa de desempenho.

A avaliação da adequação foi feita utilizando painéis de 24 lâminas (amostras positivas e negativas para malária), doadas pelo laboratório supranacional que opera a partir do Instituto Nacional de Saúde do Peru (Programa Regional de Avaliação Externa do Desempenho da OPAS), e preparado pelo Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde Pública. O tempo para a leitura de cada lâmina foi de 10 minutos (Mendoza, 2019).

Foram utilizados dois painéis. O primeiro foi o de avaliação de desempenho do nível local ou rede primária, e era composto por 24 lâminas (10 negativas e 14 positivas). O segundo painel, de avaliação de desempenho de nível intermediário, incluiu 20 lâminas. A composição continha 6 amostras negativas e 6 amostras positivas - a variação dos painéis estava atrelada à quantidade de parasitas (Mendonza, 2019).

Foram avaliados competências de 191 microscopistas em 11 oficinas, e 153 (80,1%) deles foram aprovados. As medianas dos indicadores foram as seguintes: concordância para detecção de parasitas, 100% (Q1-Q3: 96-100), concordância para identificação de espécies,

100% (Q1-Q3: 93-100), e concordâncias para identificação do estágio, 93,0% (Q1-Q3: 86-95) e parasita contando, 77,0% (Q1-Q3: 71-82). Na avaliação externa da qualidade, os três laboratórios intermediários obtiveram 100% de concordância na detecção de parasitas e 96% na detecção de espécies (Mendonza, 2019).

Comparando as leituras dos participantes com as do laboratório supranacional de referência na avaliação da adequação, para sensibilidade foi obtida mediana de 100% (Q1- Q3: 100-100%) e para a especificidade 100% (Q1- Q3: 100-100%) (Mendonza, 2019).

Mbakilwa (2012) avaliou o desempenho da microscopia em 12 laboratórios hospitalares distritais na Tanzânia, onde foram lidas 3.000 lâminas durante o ano de 2009. Para a leitura das lâminas foram selecionados profissionais, classificados da seguinte forma: técnico de laboratório, com 3 anos de treinamento em tempo integral em um laboratório regional; auxiliar de laboratório, com 2 anos de treinamento em tempo integral em um laboratório regional; e atendente de laboratório, com 6 meses de treinamento em um laboratório distrital - as funções incluíam limpeza e preparação de amostra.

As lâminas de avaliação foram classificadas de acordo com a preparação, onde existiam lâminas com boa e legíveis e lâminas ruins, mas legíveis. Os resultados obtidos pelas análises foram: lâminas boas - sensibilidade de 85,7%, especificidade de 91,8%; lâminas ruins, mas legíveis - sensibilidade de 44,4%, especificidade de 88,4% (Mbakilwa, 2012).

Namagembe (2012) avaliou os resultados in loco de atendimento clínico e exames laboratoriais de profissionais de saúde na Uganda. A avaliação testou o efeito do treinamento de equipes nas habilidades clínicas e laboratoriais, em relação à linha de base, em três momentos após o curso: aproximadamente seis semanas, 12 semanas e um ano ou mais.

O treinamento foi implementado em nove locais sentinelas de vigilância da malária em Uganda. Uma equipe do programa de vigilância da malária visitava cada local, a cada um ou dois meses, para fornecer formulários de dados de vigilância e consumíveis de laboratório, bem como feedback. Foram realizadas três visitas de supervisão de suporte pela equipe móvel do JUMP aproximadamente seis semanas, 12 semanas e um ano após o curso, para fornecer feedback e reforçar mensagens de treinamento (Namagembe, 2012).

Cada profissional de laboratório preparou cinco esfregaços grossos corados com Giemsa 10% e cinco esfregaços finos, sob observação do técnico de laboratório JUMP. Os profissionais de laboratório também foram convidados a interpretar 30 lâminas de controle de qualidade para esfregaços de sangue da malária: 15 positivos e 15 negativos. Os 15 esfregaços positivos representaram uma faixa de baixa, média e alta densidade parasitária, e exemplos de espécies

menos prevalentes além de *P. falciparum*. Seus resultados de esfregaço foram cruzados pelo técnico de laboratório JUMP para verificar a sensibilidade e especificidade (Namagembe, 2012).

Com a avaliação da habilidade laboratorial JUMP, a sensibilidade atingiu 84% em um ano e a especificidade atingiu 91% após 12 semanas, sendo mantida durante um ano (Namagembe, 2012).

O estudo de Maro (2011) avaliou a qualidade da microscopia de rotina em sistemas de saúde em Dar es Sarlaam – Tanzânia. Os testes foram realizados em 12 unidades de saúde pública urbana com departamentos ambulatoriais (OPD) nos três municípios da região. No período de novembro de 2006 a janeiro de 2007, 346 lâminas de sangue de exames de rotina foram coletadas nos laboratórios de cada uma das 12 unidades de saúde. A leitura microscópica foi realizada para estabelecer a presença de parasitas da malária e sua densidade. A leitura de microscopia cega especializada, foi realizada no laboratório de referência *Muhimbili Consultant Teaching and Referral Hospital* e, para comparação, a leitura especializada foi realizada por um técnico de laboratório e cientista com 30 anos de experiência em seu campo.

Na linha de base, 53% das lâminas de sangue foram relatadas como positivas pelos laboratórios de rotina, enquanto apenas 2% foram positivas por microscopia especializada. Usando microscopia especializada com uma única leitura como comparação, a sensibilidade da microscopia de rotina foi de 71,4% e a especificidade de 47,3% (Maro, 2011).

Kiggundu (2011) avaliou a qualidade da microscopia da malária através da implementação de um treinamento de atualização em microscopia. O objetivo do curso de reciclagem era melhorar a qualidade e a precisão do diagnóstico da malária pelos profissionais de laboratório que trabalham em instalações com acesso à microscopia. O curso teve a duração de três dias, enfatizando o diagnóstico prático da malária em um ambiente clínico de rotina.

Como alvo, o treinamento focou em quatro categorias de pessoal de laboratório que normalmente trabalham em unidades de saúde em Uganda: técnicos de laboratório, tecnólogos de laboratório, assistentes de laboratório e microscopistas.

Os tópicos de treinamento incluíram boas práticas de laboratório, controle de qualidade/garantia de qualidade, manutenção de equipamentos, preparação de reagentes, preparo e coloração de esfregaços de sangue fino e grosso, exame de esfregaços de sangue para identificação de parasitas/especiação/ densidade parasitária, métodos padronizados para relatório de resultados e manutenção de registros (Kiggundu, 2011).

Três métodos foram usados para avaliar o impacto do treinamento: (1) pré e pós-teste administrado no início e no final do curso de treinamento; (2) leitura de controle de qualidade de esfregaços de sangue de laboratórios participantes selecionados aleatoriamente, antes do treinamento, e aproximadamente 1 mês após; e (3) avaliação do controle de qualidade da preparação da lâmina de sangue (Kiggundu, 2011).

Para a leitura do controle de qualidade, o objetivo foi coletar de 50 a 100 esfregaços de sangue espesso de pacientes consecutivos encaminhados ao laboratório antes e depois do treinamento, em cinco unidades de saúde em Tororo, quatro unidades de saúde em Masindi e Kanungu e três unidades de saúde em Kabale. Esfregaços espessos de sangue foram montados e posteriormente enviados para um laboratório central em Kampala, Uganda, para serem lidos por microscopistas especialistas que não tinham conhecimento dos resultados de campo (Kiggundu, 2011).

Com a conclusão do estudo, o autor obteve os seguintes resultados: antes do treinamento a sensibilidade da microscopia era de 84,1% e após 95%, a especificidade antes do treinamento foi de 86,9% e após 97%, concluindo que o programa descrito mostra que a formação complementar pode ter um impacto significativo na precisão da microscopia da malária, gerando excelentes resultados a curto prazo (Kiggundu, 2011).

3.7 Avaliação da aplicação da IA no diagnóstico da malária

A análise de imagens microscópicas e o exame de esfregaço de sangue periférico constituem uma ferramenta importante e altamente informativa para a avaliação patológica de diferentes doenças. São técnicas diagnósticas essenciais para identificar doenças hematológicas (anemia, talassemia, etc.) e infecções parasitárias (malária, filaria) no sangue. Em caso de detecção de malária, os patologistas frequentemente usam microscópio óptico para detectar infecção em eritrócitos com base na cor, bem como suas mudanças morfológicas (Das, 2011).

O método da microscopia para o diagnóstico da malária requer uma prática nas técnicas de visualização, médicos bem treinados na atividade, além de levar muito tempo a ser concluído, pois precisa de uma análise aprofundada para identificar as células infectadas pelo parasita. O conceito de aprendizado profundo foi introduzido para extrair as informações relevantes das imagens brutas, e poder usá-las de maneira eficiente para o processo de classificação. Nos últimos anos, este método baseado em CNN tem alcançado grande sucesso no campo da análise de imagens biomédicas (Kan,2019).

Para aumentar a precisão do diagnóstico, minimizando a subjetividade, o desenvolvimento de uma ferramenta de detecção de parasita da malária assistida por computador tem alcançado importância nos serviços patológicos modernos, pois auxilia o clínico na tomada de decisão, otimizando-a por gerar maior agilidade e assertividade do diagnóstico da malária (Das, 2011).

Poostchi (2018) aborda uma revisão feita de estudos que utiliza a IA para o diagnóstico da malária, e diz que os resultados obtidos pelos estudos são muito insatisfatórios do ponto de vista clínico, pois, muitos dos artigos, apresentam apenas números de desempenho em termos de sensibilidade e especificidade para classificação. Estes dados limitados representam apenas um ponto operacional, dentre muitos, o que apresentaria uma avaliação mais completa de qualquer método para diferentes requisitos de sensibilidade. Estudos de campo extensos no nível do paciente, ou para rastrear a gravidade da doença ao longo do tempo, são necessários para estabelecer uma linha de base para comparações padronizadas no futuro. Além disso, os dados usados para avaliação muitas vezes são insuficientes para permitir uma afirmação convincente sobre o desempenho de um sistema.

Um sistema com bom desempenho exigirá a interação eficiente de vários fatores, como as características do microscópio, o tipo de coloração, a preparação da lâmina e o software de análise de imagem e aprendizado de máquina. No entanto, ainda não surgiram vencedores claros para cada um desses fatores (Poostchi, 2018).

As doenças transmissíveis - incluindo malária e tuberculose - continuam a ser responsáveis por grande parte das enfermidades nos países de baixa e média renda. Alguns desafios comuns de saúde nesses países podem ser tratados por IA, como por exemplo o uso de dados de ultrassom para diagnosticar doenças respiratórias e identificar fatores de risco de nascimento prematuro (Schwalbe, Wahl, 2020).

Em países menos abastados e com estruturas precarizadas é necessário desenvolver estudos de caráter informativo, de desenvolvimento e de avaliação do desempenho de ferramentas da IA. Nesses ambientes, algumas recomendações para o desenvolvimento de aplicações da IA na saúde são citadas como:

Pesquisa e desenvolvimento: incorporar princípios de design centrado no ser humano em desenvolvimento de aplicações; garantir acesso equitativo a conjuntos de dados representativos.

Avaliação: padronizar relatórios de eficácia; criar consenso em torno de métodos e relatórios estatísticos e epidemiológicos apropriados; avaliar os benefícios relativos ao padrão atual de atendimento.

Desdobramento, desenvolvimento: desenvolver padrões para avaliações de tecnologia em saúde; incentivar a eficácia de custos e avaliações de custo-benefício; realizar pesquisas de implementação relacionadas a sistemas; fazer avaliações contínuas de eficácia (Schwalbe, Wahl, 2020).

Com o advento de novas abordagens de aprendizagem profunda, as pesquisas estão obtendo um novo desenvolvimento estimulante que acaba sendo, na verdade, uma revolução. Já é evidente que esta será a técnica dominante em um futuro próximo, o que tornará muitas das abordagens de classificação anteriores dispensáveis.

Além disso, porque o aprendizado profundo assume a difícil tarefa de projetar recursos para classificação do usuário, muitos dos recursos artesanais usados até agora podem se tornar obsoletos. E, como o aprendizado profundo pode ser usado não apenas para classificação de células, mas também para sua segmentação, muitas das abordagens de segmentação celular apresentadas até agora podem ficar desatualizadas em breve (Poostchi, 2018).

3.8 Incorporação de tecnologias em saúde no tratamento da malária

As escolhas das melhores tecnologias em saúde para a população, aliando as necessidades e preferências dos pacientes, tem um papel importante no sistema único de saúde (SUS). A utilização de melhores tecnologias e a atualização constante das informações geram um grande benefício no auxílio do paciente no seu dia-a-dia, que abrange também cuidadores e familiares. Mas para que novas tecnologias sejam implementadas, elas devem ser analisadas a partir de sua real necessidade e aplicabilidade no âmbito da saúde; e a ATS (avaliação de tecnologia em saúde) é responsável por analisar as evidências científicas que buscam respostas para as seguintes questões:

- A tecnologia funciona?
- Que benefício a tecnologia fornece e para quem?
- Quanto custa a tecnologia (para os serviços de saúde, para o paciente, etc.), incluindo os chamados “custos de oportunidade”? Ou seja, o que podemos ganhar se os recursos forem gastos com outros cuidados em saúde comprovadamente eficientes?
- A tecnologia funciona naquele contexto de saúde em que se encontra? (Ministério da Saúde, 2016).

Embora as avaliações sejam semelhantes, a maneira como uma tecnologia é avaliada varia de país para país, e as decisões tomadas acerca de quais tecnologias devem ser fornecidas,

levam em consideração as características específicas da região/comunidade e da variação de acesso aos tratamentos (Ministério da Saúde 2016).

Em março de 2021 a tafenoquina foi incorporada para o tratamento da malária, sendo este medicamento aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Estudos avaliados pela comissão revelaram que o medicamento ajuda na prevenção à recaída da doença, mas deve ser evitado por pacientes que tem deficiência enzimática em razão do alto risco de Anemia Hemolítica Aguda (AHA). Entretanto existem testes que auxiliam na detecção deste efeito e ajudam também na administração adequada da medicação (Ministério da Saúde, 2021).

Para incorporação de uma tecnologia que ajude no diagnóstico da malária devem ser levados em consideração os benefícios que a tecnologia irá trazer, como comparação entre métodos já existentes, como essa inovação irá ajudar as pessoas afetadas pela doença, quais os impactos positivos para os pacientes e qual o impacto financeiro em suas vidas.

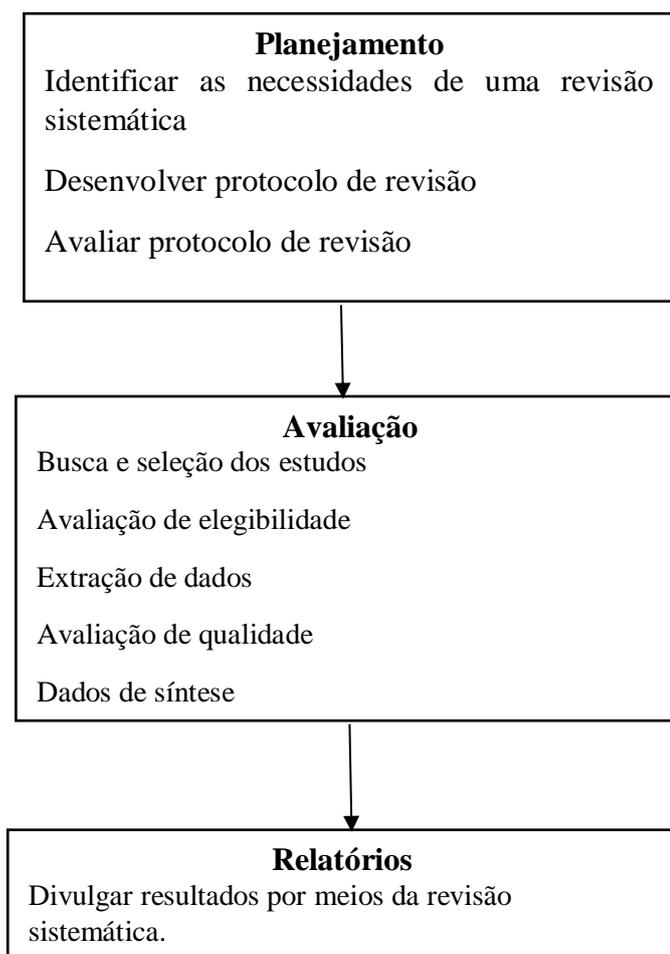
Os avanços simultâneos na infraestrutura de tecnologia da informação (TI) e no poder da computação móvel aumentaram as esperanças de que a IA também possa fornecer oportunidades para enfrentar os desafios de saúde nos países que sofrem com a malária. A amplitude e os resultados promissores dessas intervenções, observados através dos estudos, enfatizam a urgência da implantação de tecnologias eficazes que diminuam os interferentes que o método da microscopia traz para o diagnóstico dos pacientes.

4 METODOLOGIA

4.1 Revisão sistemática

Esta revisão foi realizada a partir de três etapas divididas entre planejamento, avaliação e relato dos resultados da revisão. A etapa de planejamento se constituiu pela identificação da necessidade de avaliação da inteligência artificial na pesquisa de diagnóstico da malária, definição da questão de pesquisa, critérios de elegibilidade, justificativa para a revisão sistemática e a documentação da metodologia. A etapa de avaliação se definiu com a condução da revisão, que se deu pelas buscas dos estudos nos principais periódicos e fontes de evidências, atribuindo aos mesmos os critérios de elegibilidade para extração dos seus. Como terceira etapa realizada, foi realizada a avaliação do risco de viés de cada um dos estudos para análise de qualidade dos mesmos e, por fim, a síntese dos resultados.

Figura 11 – Fluxo de atividades



Fonte: elaborado pela autora, 2023

Algumas questões devem ser levadas em conta para a realização da revisão sistemática, e uma delas é o registro da revisão que consta na plataforma do PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>) com registro de identificação ID: CRD42022288837. E por fim, em relação à questão de pesquisa, esta deve ser feita de acordo com a estratégia PIRO (população, teste índice, padrão de referência, desfecho), onde a população é um grupo de campo de uma área de pesquisa; o teste índice é o método de diagnóstico utilizado como pesquisa, podendo ser um método inovador; o padrão de referência se dá ao método de diagnóstico que já é utilizado e os resultados são frutos da avaliação comparativa.

4.2 Questão de pesquisa

A revisão responderá a seguinte questão de pesquisa: “Quais os impactos benéficos que o uso da inteligência artificial poderá trazer para a acurácia e precisão no diagnóstico da malária quando comparado com o padrão ouro?”,

O quadro a seguir definirá a estrutura da pergunta PIRO:

Quadro 1: Estrutura da pergunta PIRO

P: População	Pacientes com quadros sintomáticos da malária
I: Teste índice	Método de diagnóstico automatizado
R: Padrão de referência	Diagnóstico da malária por microscopia
O: Resultado	Avaliação da sensibilidade e especificidade dos dois métodos de diagnóstico

Fonte: elaborada pela autora, 2022

Para a população, buscou-se amostras de sangue de pacientes infectados com a malária para realização dos testes de qualidade do padrão ouro e os testes de software utilizados no sistema CAD. Para a intervenção, se buscou softwares de inteligência artificial que consigam identificar parasitas em amostras sanguíneas de pacientes infectados e assim, foi realizada a comparação com o método padrão ouro onde com o intuito de mostrar qual o mais eficiente. As métricas de sensibilidade e especificidade de ambos os testes foram analisadas e determinaram o melhor teste para o diagnóstico da malária.

4.3 Extração de dados

Após a seleção dos artigos, os mesmos foram armazenados em um software de computador denominado Mendeley (software sem necessidade de compra de licença de uso), que possui a função de armazenar e gerenciar os resultados da pesquisa com recurso de nuvem - assim, caso ocorra algum problema com o computador os artigos não serão perdidos.

Os artigos incluídos ou não foram organizados através de uma planilha no Excel para fazer o mapeamento dos seguintes dados: autor, título, ano, base de dados, qualidade, objetivo de estudo, método utilizado e resultado.

Para atingir o objetivo de catalogar artigos científicos completos, publicados em periódicos entre janeiro de 2011 e junho de 2023, sobre a aplicação da IA no diagnóstico da malária, além de artigos que mostrem a avaliação de desempenho em controle de qualidade feito no método padrão ouro (a microscopia), foi necessário realizar metanálise sobre a síntese do conhecimento adquirido comparando os resultados das métricas do sistema CAD versus padrão ouro.

4.4 Seleção de dados

Nesta etapa se deu a seleção de artigos dos periódicos a partir da definição de quais seriam adequados a pesquisa ou não. Dois revisores reforçaram essa triagem, sendo eles o Prof. Dr. Robson Pequeno de Sousa e o Prof. Roberto Carlos da Silva Júnior.

O processo de seleção dos artigos incluiu as seguintes etapas: (I) seleção e catalogação preliminar das publicações; (II) aplicação dos critérios de inclusão e exclusão para obter os artigos relevantes; (III) avaliação do risco de viés dos artigos e (IV) revisão dos artigos que possivelmente serão excluídos pelos demais critérios de seleção

Para a seleção e catalogação das publicações (etapa I) foram utilizados os seguintes critérios de inclusão e exclusão para cada artigo:

Critérios de inclusão

- Deve abordar técnica de coleta das amostras.
- Obter o método utilizados para o diagnóstico das amostras escolhidas.
- Explicar as ferramentas de sistema CAD utilizada para o uso no melhoramento diagnóstico da malária.
- Abordar a avaliação de desempenho do método utilizado mostrando valores de precisão, sensibilidade e especificidade.

- Abordar técnicas que detectam parasitas da malária só por esfregaços sanguíneos.
- Os estudos devem estar publicados em língua inglesa ou portuguesa.
- Devem ter incluídos estudos primários e estudos de acurácia diagnóstica.

Critérios de exclusão

- Não abordar a técnica utilizada para a coleta e diagnóstico das amostras.
- Não mostrar as métricas que serão avaliadas na pesquisa (sensibilidade e especificidade).
- Artigos que não usem a microscopia como técnica de diagnóstico.
- Artigos que não possuem dados do desempenho de diagnóstico do sistema CAD utilizado.

Para a triagem inicial, a seleção e organização dos estudos foi feita através da plataforma Covidence.

Na etapa III, a avaliação do risco de viés de cada artigo selecionado foi realizada através da ferramenta Quadas-2 – *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*, sendo seus resultados destacados no item 4.6.

A etapa IV dos critérios de seleção visava avaliar se os artigos selecionados se adequavam aos critérios de inclusão e exclusão. Entretanto, alguns dos que não se adequa aos critérios mas poderiam complementar outros dados da revisão, foram adicionados sob o seguinte critério adicional:

- Artigos que não apresentassem o método utilizado para o diagnóstico das amostras utilizadas, mas apresentassem dados que complementassem a revisão

4.5 Ferramentas de análises estatísticas

Foram realizadas análises de medida central das métricas **sensibilidade** e **especificidade** obtidas pelos testes feitos tanto com aprendizagem de máquinas, quanto os de controle de qualidade do padrão ouro.

A análise de **sensibilidade** e **especificidade** de um exame na rotina laboratorial auxilia na tomada de decisão que influenciam no processo saúde-doença do paciente. Nos resultados de exames laboratoriais podemos encontrar indivíduos com testes positivos, mas saudáveis (falsos positivos), e indivíduos com testes negativos, mas doentes (falsos negativos). A sensibilidade é calculada entre os indivíduos com testes positivos e doentes (verdadeiros positivos) pelo total

de infectados e a especificidade através de indivíduos com testes negativos e não doentes (verdadeiros negativos) (Filho, 2021).

Sensibilidade = verdadeiros positivos / doentes.

Especificidade = verdadeiros negativos / não-doentes.

Na prática clínica, testes com elevada especificidade (acima de 0,9 ou 90%) se positivo, aumentam a chance do indivíduo ser doente; e testes com elevada sensibilidade (acima de 0,8 ou 80%), se negativo, diminuem a chance do indivíduo ser doente. Idealmente, quanto mais próximo de 1 ou 100% a sensibilidade e a especificidade de um teste, mais segurança clínica fornece para a decisão de, por exemplo, tratar e não tratar um indivíduo com sintomas de uma determinada patologia (Filho, 2021).

Portanto, as variáveis SENSIBILIDADE e ESPECIFICIDADE foram utilizadas para efeito comparativo entre os métodos utilizados de aprendizagem de máquinas e padrão ouro.

Foram aplicados os seguintes métodos estatísticos visando as análises descritiva e inferencial das variáveis:

A: Síntese de média, mediana, desvio-padrão e coeficiente de variação.

B: Produção de gráficos de normalidade: box-plot.

C: Aplicação dos testes de normalidade de Shapiro-Wilk.

D: Aplicação de testes de hipóteses: Teste de Mediana de amostras independentes (teste U de Mann-Whitney de amostras independentes).

A avaliação da dispersão da amostra se dá através da interpretação da tendência de desvio central que são **desvio padrão e coeficiente de variação**.

O **coeficiente de variação** (razão do desvio-padrão pela média) permite estimar o quanto há de variabilidade relativa em torno da média e, indiretamente, o seu grau de representatividade. Dados homogêneos têm menor valor do coeficiente de variação, portanto menor será a dispersão em torno da média:

- Valores menores ou igual a 15% possuem baixa dispersão, os dados são homogêneos e existe pouca variabilidade entre eles.

- Valores entre 15% e 30% apresentam média dispersão.

- Valores maior que 30% possuem alta dispersão, os dados são heterogêneos e há maior variabilidade entre eles (Filho, 2021).

O **desvio-padrão** sintetiza a medida de dispersão em torno dos dados da média amostral. Valores menores indicam que estão próximos da média, logo um grande desvio-padrão indica que os dados estão distribuídos em ampla faixa de valores (Filho, 2021).

O gráfico diagrama de caixa (ou **box-plot**) é uma das maneiras gráficas de se representar, de forma resumida e objetiva, a distribuição da amostra em quartis. Em um eixo vertical, há uma linha que indica o valor máximo e o valor mínimo encontrados; a mesma é interposta por uma caixa que contempla 50% dos valores amostrais e que se inicia no primeiro quartil (percentil de 25%), terminando no terceiro (percentil de 75%); já o segundo quartil é indicado por uma linha transversal no seu interior que corresponde à própria mediana (50%). Valores discrepantes da amostra são chamados de *outliers* e são aplicados fora do eixo vertical. Visualmente a dimensão da caixa e seus componentes indicam o grau de dispersão e a assimetria de dados (Filho, 2021).

Os Gráficos quantil-quantil (ou **Q-Q plot**) mostram a relação entre os quantis da amostra e os quantis esperados da normalidade, avaliando também as suposições das mesmas. Se os dados de fato seguirem a distribuição assumida, os pontos deste gráfico formarão aproximadamente uma linha reta. Quando a distribuição dos pontos, representados pelos valores da amostra, se aproximam desta reta, supõe-se que há normalidade, porém, se os pontos se apresentam muito afastados da linha, isso implica uma variabilidade amostral (Filho, 2021).

Os testes de **Shapiro-Wilk** identificam o tipo de distribuição dos dados e sua natureza quanto à parametricidade. O objetivo deste teste é fornecer uma estatística de teste para avaliar se uma amostra tem distribuição normal. O teste pode ser utilizado para amostras de qualquer tamanho. A estatística **W** de teste para normalidade é definida como:

$$W = \frac{(\sum_{i=1}^n a_i x_{(i)})^2}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

(Filho, 2021).

Em relação aos testes de hipóteses, o **U de Mann-Whitney** é usado para verificar se duas amostras independentes foram retiradas de populações com médias iguais. Esse teste é, portanto, uma alternativa para o teste “t” para amostras independentes, quando a amostra for pequena e/ou as pressuposições exigidas pelo teste “t” estiverem seriamente comprometidas. A única exigência do teste de Mann-Whitney é a de que as observações sejam medidas em escala ordinal ou numérica, sendo cada escala denominada como “posto” (Pereira, 2021).

O posto (score ou rank) de um conjunto de “n” valores corresponde a um número natural que indicará a sua posição no conjunto anteriormente ordenado, isto é, todas as observações recebem uma pontuação através dos números naturais (1, 2, 3, 4, ..., n.) (Pereira, 2021).

Segue abaixo a equação do teste:

$$\text{Onde: } U = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1+1)}{2} - R_1$$

$$R1 \text{ é igual: } U = n_1 n_2 + \frac{n_2(n_2+1)}{2} - R_2$$

Visto que: soma dos postos da amostra 1

R2 = soma dos postos da amostra 2

n1 = número de casos da amostra 1

n2 = número de casos da amostra 2

U = valor estatístico do teste

Havendo desigualdade entre os grupos, é necessário confrontar o valor encontrado da mediana com o valor crítico do teste, que é dado por tabelas específicas para cada nível de significância que se deseja:

- H1: mediana n1 \neq mediana n2 Rejeita H0 se a mediana < valor crítico
- H1: mediana n1 > mediana n2 Rejeita H0 se a mediana n2 < valor crítico
- H1: mediana n1 < mediana n2 Rejeita H0 se a mediana n1 < valor crítico (Filho, 2021).

Todas as análises estatísticas serão realizadas em *software IBM SPSS Statistics* para Windows 10, versão 20, sob licença temporária de avaliação.

Para a metanálise foram realizadas as comparações entre as métricas de sensibilidade do sistema CAD, versus as do padrão ouro, como também a comparação da sensibilidade do CNN versus padrão ouro, possibilitando identificar qual método se mostrou mais sensível.

A análise se deu pelo gráfico de *Forestplot*, que é projetado para ilustrar a força relativa dos resultados do tratamento em vários estudos quantitativos que abordam a mesma questão. É possível visualizar de forma clara e objetiva os estudos que foram incluídos na análise, com seus resultados individuais (estimativa de efeito e intervalos de confiança, e o resultado estatístico agrupado de todos os estudos combinados). O gráfico apresenta informações que permitem ao leitor observar os resultados de cada estudo incluído – direção, magnitude e precisão do efeito da intervenção comparada ao controle –, o peso que cada estudo atribuiu à medida combinada final, a taxa de eventos em cada grupo de cada estudo, a heterogeneidade entre eles e, ao final, o resultado combinado de todos os estudos para um determinado desfecho em questão (Cochrane, 2016).

O gráfico é dividido em seis colunas que são denominadas:

- **1ª coluna (identificação):** Identifica o estudo, com seu respectivo título ou autor, e o ano de publicação

- **2ª coluna (grupo intervenção “n/N”):** esta coluna refere-se ao grupo intervenção de cada estudo analisado. O “n” indica a quantidade de pacientes que apresentaram o desfecho de interesse, enquanto o “N” ilustra a quantidade total de pacientes no grupo. Nesta coluna

podemos calcular a taxa de eventos deste grupo, dividindo o número de eventos pela quantidade de pacientes.

- **3ª coluna (grupo controle “n/N”)**; como discutido acima, o mesmo se aplica a esta coluna, no entanto, estamos no grupo controle. O “n” sendo o número de pacientes com desfecho avaliado sobre “N”, número total de pacientes no grupo.

- **4ª coluna o gráfico *forest plot***: É composto por um eixo horizontal (escala de magnitude de efeito) e um eixo vertical (linha do efeito nulo). Os resultados de cada estudo são representados por uma linha horizontal com um quadrado entre as suas extremidades. O quadrado representa o efeito estimado do desfecho naquele estudo – a medida resumo (risco relativo, *odds ratio*, diferença de médias, etc.). Este quadrado pode variar de tamanho de um estudo para outro, a depender de quanta informação o estudo trouxe para a estimativa final combinada - geralmente o tamanho da amostra, o número de eventos e a precisão da estimativa contribuem para o tamanho do quadrado. As linhas horizontais representam a precisão em torno da estimativa central, ou seja, o intervalo de confiança da medida. Logo, quanto mais longas as linhas, maiores os intervalos de confiança e menor será a precisão sobre o valor da estimativa. Quanto mais estreita a linha do intervalo de confiança, maior a precisão sobre a estimativa. Na última linha, apresenta-se o resultado combinado dos estudos que foram agrupados na metanálise, representado por um losango (diamante). As extremidades do diamante são os extremos do seu intervalo de confiança, já o meio do diamante é a estimativa central.

A linha vertical, o eixo Y, representa a linha de efeito nulo. Se a estimativa central do desfecho do estudo estiver à esquerda podemos dizer que a intervenção é superior ao controle. Se estiver à direita, o controle é superior à intervenção. No entanto, se o intervalo de confiança cruza a linha de nulidade, e os extremos do intervalo de confiança estão todos à esquerda da linha de nulidade, podemos ter certeza de que a intervenção é benéfica, ao passo que se estiver todo à direita, podemos ter certeza de que o controle é melhor que a intervenção.

- **5ª coluna (Coluna do risco relativo (fixo), 95% IC)**: A coluna à direita do *Forest plot*, traz de maneira numérica as medidas estimativas e seus intervalos de confiança.

- **6ª coluna (O peso do estudo)**: é representado em porcentagem e indica a influência do estudo para o resultado conjunto. (Cochrane,2016).

Para a realização da metanálise foi feito através do programa Review Manager 5.4 da base da Cochrane.

5 RESULTADOS

5.1 Dados coletados

Os dados da literatura científica foram levantados a partir de fontes relevantes e da seleção de palavras-chave apropriadas e de acordo com a pergunta PIRO. Foram elas: Artificial Intelligence, malária, Diagnosis, Machine Learning, Microscopy.

A pesquisa dos artigos foi realizada em bibliotecas virtuais disponíveis no portal de periódicos CAPES e se utilizou de mecanismos de buscas nas plataformas MEDLINE/PUBMED, ScienceDirect, IEEE Explorer, Google acadêmico e LILACS a partir de expressões previamente definidas, excluindo pesquisa manual.

Pesquisamos os estudos em suas respectivas bases de dados, com os seguintes registros de datas das pesquisas:

MEDLINE/PUBMED: 26 de Agosto de 2021 a 30 de Junho de 2023

ScienceDirect: 31 de Agosto de 2021 a 05 de Junho de 2023

IEEE Explore: 28 de setembro de 2021 a 08 de Junho de 2023

Portal de Periódicos da CAPES: 15 de outubro de 2021 a 30 de Junho de 2023

Google acadêmico: 05 de Abril de 2022 a 08 de Junho de 2023

LILACS: 05 de Junho de 2023

A tabela 4 mostra os resultados obtidos dos artigos pesquisados, com as respectivas estratégias de buscas:

Tabela 4– Estratégias de buscas e bases de dados

Bases de dados	Estratégias de buscas	Nº de artigos encontrados
MEDLINE/PUBMED	Artificial Intelligence AND malária AND Diagnosis	79
	Machine Learning AND malária AND Microscopy	26
	deep Learning AND malária AND microscopy	20
Science Direct	Artificial Intelligence AND malária AND Machine Learning OR diagnosis	176

	Artificial Intelligence AND malaria AND diagnosis	939
IEEE Explore	Artificial Intelligence AND malaria AND diagnosis	52
	deep Learning AND malaria AND microscopy	24
	Machine Learning AND malaria AND Microscopy	35
Portal de Periódicos da CAPES	Artificial Intelligence AND malaria AND diagnosis	24
Google acadêmico	Artificial Intelligence AND malaria AND diagnosis	15.000
	Machine Learning AND malaria AND microscopy	17.500
LILACS	Artificial Intelligence AND malaria AND diagnosis	61

Fonte: elaborada pela autora, 2022

Foi feita uma leitura prévia de cada artigo a partir dos resumos para selecionar os que poderiam fazer parte da pesquisa, após essa etapa, foi realizada uma leitura aprofundada dos que foram selecionados para análise dos que se enquadrariam nos critérios de elegibilidade.

Foram analisados artigos que se adequassem aos critérios pré-definidos e que foram publicados entre os anos 2011 a 2023, tendo sido estabelecido um prazo de 10 anos para a pesquisa dos estudos nos periódicos desde que se definiu fazer a revisão. Como o processo de revisão se estendeu, sendo finalizado no mês 06/2023, conseqüentemente foi estipulado este prazo pelo fato de estarmos em busca de estudos mais recentes sobre IA, e de versões de sistema CAD mais avançadas existentes para melhor desenvolvimento da pesquisa. O histograma (figura 12) a seguir mostra a evolução destas publicações:

Figura 12 – Histograma de estudos publicados

Fonte: elaborada pela autora, 2022

Nos anos de 2018 a 2020 houve um crescimento no número destas publicações, visto que os métodos de aprendizagem de máquinas vem sendo descobertos, estudados e melhorados, com maior frequência, no que se refere à possibilidade da aplicação destes no diagnóstico da malária. O que pode justificar também o baixo número de publicação nos anos anteriores em que a IA e suas aplicações na detecção desta doença não estavam em foco.

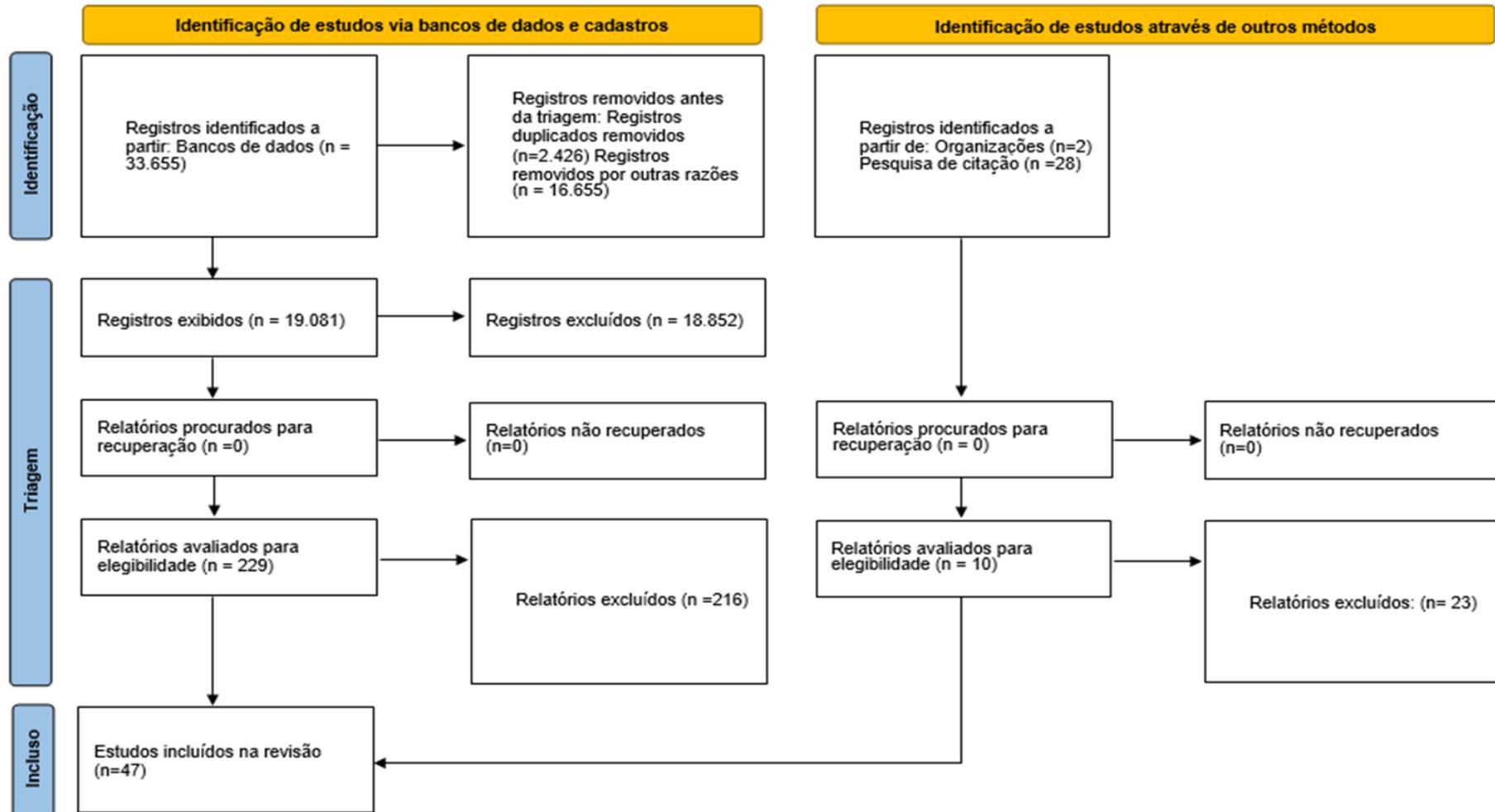
A malária tem sido considerada uma epidemia e, nos últimos tempos, os avanços das técnicas de análise de imagens microscópicas tem fortalecido o telediagnóstico para rastreamento/diagnóstico de diversas doenças (DAS, 2015). A partir do ano de 2020, por exemplo, foi visto que o número de publicação de artigos sofreram uma queda, mas isso deve-se ao fato de que os artigos selecionados não se enquadraram nos critérios de inclusão da pesquisa, por isso não foram adicionados, mas em relação à publicação nas bases de dados, esta se manteve.

Ao aplicar os mecanismos de busca, foram encontrados em todos os bancos de dados um total de 33.655 artigos abordando diversos temas que não faziam parte da pesquisa, além de artigos duplicados. Após uma leitura prévia de títulos, 19.081 artigos foram selecionados para leitura de resumos, a partir da qual foram excluídos 18.852 artigos que não se enquadrar nos critérios de elegibilidade. Após leitura completa dos artigos restantes e da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, um total de 47 artigos foi considerado elegível para esta

revisão, sendo 2 artigos de organizações localizados nos sites do Ministério da Saúde e no site da Organização Mundial da Saúde, para busca de dados de prevalências.

As etapas completas de triagem, elegibilidade e o número de artigos de pesquisa que foram selecionados em cada etapa, estão descritas no de fluxo Prisma 2020 na imagem abaixo (Figura 13):

Figura 13 - Evolução do processo de seleção de artigos (Prisma)



Fonte: elaborado pela autora 2023

O apêndice traz uma síntese dos resultados pesquisados através das tabelas 9 e 10, indicando as métricas de desempenho do classificador e qualidade do padrão ouro, que são sensibilidade e especificidade. Já a tabela C resume os dados dos estudos localizados e a devida indicação de seus autores, ano de publicação, delineamento, desfechos, número de amostra e limitações/observações.

5.2 Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés, cada estudo foi analisado pelos critérios de inclusão e exclusão, e avaliados através da ferramenta Quadas-2 – *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*, indicado pela Diretrizes metodológicas de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica do Ministério da Saúde (2014).

Para a avaliação dos estudos, a ferramenta inclui 14 questões sequenciais que avaliam os possíveis vieses e questões de aplicabilidade. Cada item foi classificado a partir de três opções: “Sim”, “Não” ou “incerto”; os estudos que recebiam o critério “Sim” representaram uma boa resposta.

O questionário está dividido entre quatro domínios – chaves que representam as principais fontes de viés. Estes domínios se referem a 1- Seleção de pacientes, 2- Teste índice, 3- Padrão de Referência e 4- Fluxo e tempo. O questionário consta disponível na seção de Apêndices.

A tabela 5, a seguir, consta a relação dos artigos que foram avaliados e suas classificações:

Tabela 5- Avaliação de risco de viés avaliado pelo Quadas-2

ESTUDO	RISCO DE VIÉS				PREOCUPAÇÕES DE APLICABILIDADE		
	SELEÇÃO DE PACIENTE	TESTE INDICE	PADRÃO DE REFERENCIA	FLUXO E TEMPO	SELEÇÃO DE PACIENTE	TESTE INDICE	PADRÃO DE REFERÊNCIA
Militante. 2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Prakash 2020	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓
Liang 2016	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓
Adamjee 2019	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓
Yang 2020	?	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Maqsood 2021	?	✓	✓	✓	X	✓	✓
Quan 2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Manescu 2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Moranga 2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Gopakumar 2018	?	✓	X	X	X	✓	X
Oluboja 2017	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Go 2018	X	X	X	X	X	✓	X
Patannaik 2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Manning 2021	?	?	X	✓	X	✓	✓
Parck 2016	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Molina 2019	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Das 2013	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mehanian 2017	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
joshi 2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Vijayalakshmi 2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
shekar 2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Das, 2015	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓
Yunda, 2011	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Anggraini, 2011	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ghosh 2013	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Linder 2014	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mavadadi,2012	✓	✓	X	X	✓	✓	✓
Mayti, 2012	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Vink 2013	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Chayadevi 2014	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓
Savkare 2011	✓	X	X	✓	✓	✓	X
Gezahegn 2018	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓
Kudisthaler 2020	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓
BINBIN 2017	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
RAGB 2020	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓
CHIBUTA 2020	?	X	?	X	✓	✓	X
Akcacir 2022	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Aris 2023	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ashraf 2022	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Das 2022	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Dave 2017	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓
Deshmukh 2022	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓
Horning 2021	✓	?	✓	X	✓	✓	✓
Jamelaa 2022	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓
Madu 2023	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓

Rahman 2021	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Taneja 2021	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓
Zhu 2022	✓	?	✓	?	✓	✓	✓

Fonte: elaborado pela autora, 2023

✓ BAIXO RISCO

X ALTO RISCO

? INCERTO

A avaliação dos estudos muitas vezes não foi possível de se fazer por apresentarem dados incompletos. Na seleção de pacientes, por exemplo, cinco artigos (Yang, 2020; Maqssod, 2021; Gopakumar, 2018; Delahut, 2019; Chibuta, 2020) não trouxeram informações que indicassem se as amostras foram consecutivas ou aleatórias. Sendo assim, também não se sabe se um desenho de caso controle foi evitado, então dois estudos não se aplicaram ao critério (Delahut, 2019; Go,2018).

Três estudos (Horning 2021, Zhu 2022, Manning, 2020) não deixaram claro se o teste índice foi cego, enquanto que seis deles (Savkare 2011; Deshmukh 2022, Madu 2023, Taneja 2021, Go,2018, Chibuta, 2020) não se aplicavam ao critério.

Em relação ao teste de referência, os estudos (Gopakumar,2018; Go, 2018; Das, 2015; Mavandadi, 2012 Savkare,2011; Chibuta, 2020, Dave 2017) não relataram se os leitores estavam cegos.

Dentre os demais, alguns estudos relataram que a microscopia foi realizada por microscopistas seguindo o procedimento operacional padrão, enquanto em outros as imagens das lâminas foram adquiridas através de banco de dados de hospitais ou centros de saúde. Deste modo, a qualidade da microscopia era desconhecida e o número de campos examinados não foi informado.

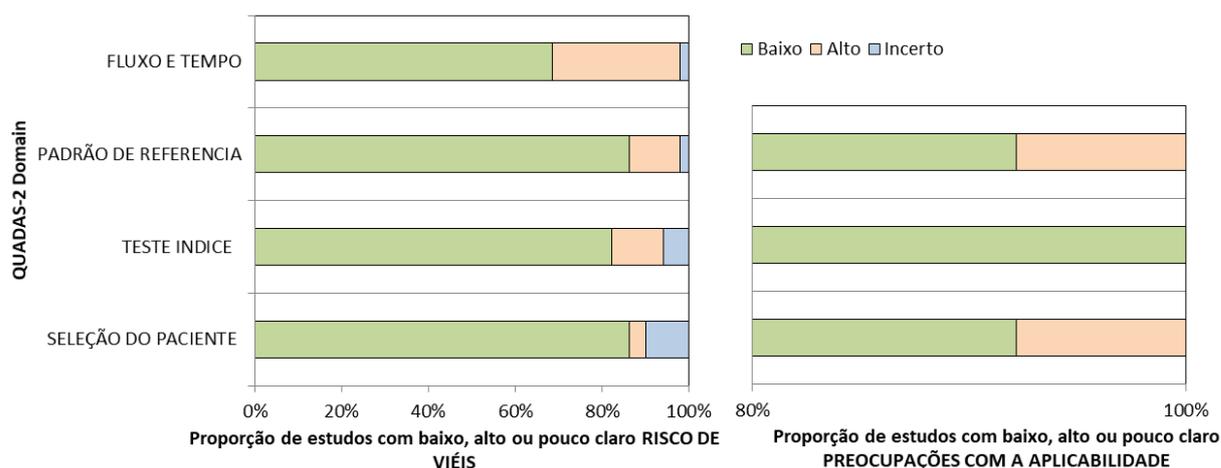
Alguns estudos se mostraram com carência de informação acerca de como o padrão de referência foi analisado, e de como os quesitos fluxo e tempo foram afetados. Estes (Prakash, 2020; Liang, 2016; Adamjee, 2019; Gopakumar, 2018; Go, 2018; Das, 2015; Mavandadi, 2012; Chayadevi, 2014; Delahut, 2019; Gezahegn, 2018; Kudisthaler, 2020; Ragb, 2020; Chibuta, 2020, Horning 2021, Jamelaa 2022) não informaram se houve um intervalo apropriado entre os testes índice e padrão de referência para a realização das análises, apresentando alto risco de viés.

Em relação à aplicabilidade, apenas quatro estudos (Maqsood, 2021; Gopakumar, 2018; Go, 2018; Manning, 2021) apresentaram preocupação na seleção de pacientes por não apresentarem informações de como foram adquiridas as amostras e, assim, não corresponderem

ao critério de seleção. No teste índice nenhum estudo apresentou preocupação, enquanto que no quesito padrão de referência, quatro estudos (Maqsood, 2021; Gopakumar, 2018; Go, 2018; Manning 2021) apresentaram preocupação de que a condição alvo definida não corresponda à questão de revisão.

O resultado das avaliações são demonstradas graficamente na figura 13 abaixo:

Figura 14 – Gráfico de resultado do risco de viés dos estudos



Fonte: elaborada pela autora, 2023

As barras empilhadas representam cada item de risco de viés de qualidade e a porcentagem de estudos classificados pelos autores como baixo, alto e incerto risco de viés. As preocupações quanto à aplicabilidade também são apresentadas em barras empilhadas, mostrando preocupações baixas, altas e incertas.

Entre os critérios de avaliação, dos 52 estudos avaliados poucos artigos apresentaram riscos de viés alto, mostrando um percentual em torno de 20% nos quesitos de padrão de referência, teste índice e seleção de pacientes; o percentual mais alto de risco de viés aconteceu no quesito fluxo e tempo, apresentando um percentual em torno de 46%, pois muitos artigos não apresentaram intervalos apropriados para a realização do teste índice em comparação ao padrão de referência.

Em relação a questões de aplicabilidade, 10% dos artigos apresentaram uma alta preocupação em relação à seleção de pacientes e padrão de referência, visto que alguns artigos não seguiram os critérios adequados para a seleção do paciente e também não apresentaram informações de como foi feito o padrão de referência, poderiam não corresponder a pergunta de pesquisa.

5.3 Análise das métricas de sensibilidade e especificidade dos estudos

Para a análise, buscou-se os resultados de sensibilidade e especificidade dos diagnósticos feitos com o sistema CAD e com padrão ouro de cada estudo selecionado e analisados através do software SPSS, as variáveis analisadas foram média, mediana, desvio padrão e coeficiente de variação. Todos os estudos tinham o mesmo teste índice e padrão de referência, conforme o objetivo do estudo.

Tabela 6- Resultados gerais de parâmetros de desempenho

Variáveis	CAD		Padrão ouro	
	Sensi.	Especi.	Sensi.	Especi.
Média	0,93	0,93	0,82	0,87
Mediana	0,95	0,96	0,85	0,96
Desvio Padrão	0,065	0,068	0,15	0,19
Coeficiente de Variação	0,004	0,005	0,023	0,041

Fonte: elaborada pela autora, 2023

Conforme a tabela 6, o coeficiente de variação da sensibilidade do CAD mostrou ter maior representatividade que a sensibilidade do padrão ouro, pois a dispersão em torno da média da sensibilidade foi de 0,004, enquanto que no padrão ouro foi de 0,023, o que mostra que a sensibilidade média do CAD tem maior representatividade do que a sensibilidade média do padrão ouro.

O sistema de CAD também mostrou ser mais específico (0,93), o que comprova que os testes feitos em indivíduos não doentes tem mais chances de apresentar valores negativos. Em relação ao padrão ouro, a sua especificidade foi de 0,87, o que se pode indicar que possui mais chances de apresentar resultados falsos positivos.

Ainda analisando a tabela 6, os valores de desvio padrão do CAD na especificidade apresentaram um desvio-padrão de 0,068, e no coeficiente de variação um desvio de 0,005, o que caracteriza uma homogeneidade dos dados. Diferentemente, o padrão ouro mostrou ter

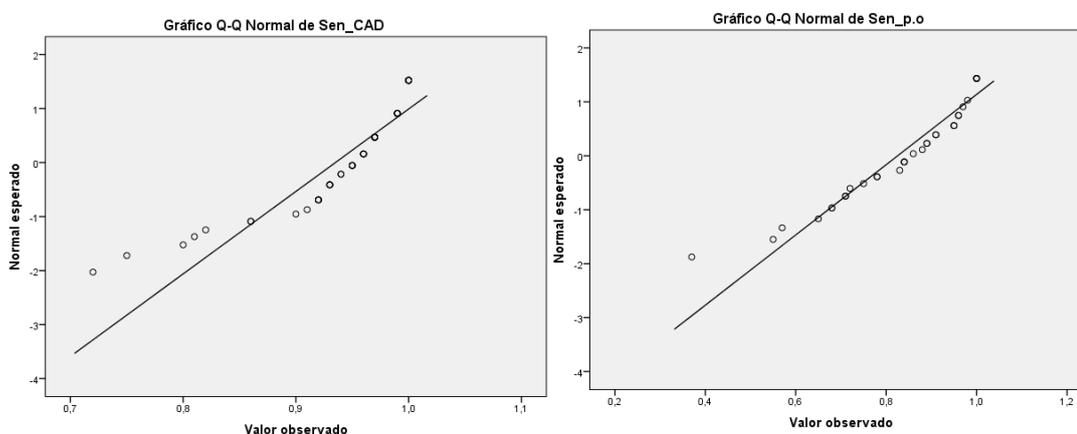
maior variabilidade em torno da média, apresentando um desvio padrão de 0,19 e um coeficiente de variação de 0,041, evidenciando uma alta dispersão dos dados.

5.3.1 Testes de normalidade de Shapiro-Wilk e gráficos de normalidade: box-plot e Q-Q plot

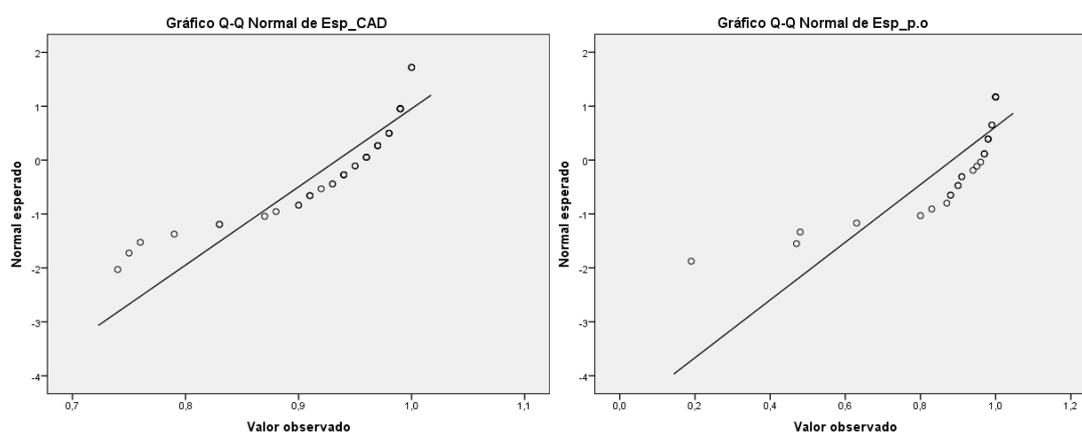
As figuras 15 e 16 apresentam Q-Q plot para a verificação dos dados relativos às métricas de avaliação de sensibilidade e especificidade, tanto do sistema CAD quanto do padrão ouro, indicando se possuem uma distribuição normal. Portanto, de acordo com os gráficos, pode-se observar que os dados das métricas de sensibilidade do padrão ouro estão mais alinhados à linha central, o que leva a crer que os dados possuem distribuição normal.

Já no gráfico da sensibilidade CAD as métricas estão mais afastadas da linha central, indicando que os mesmos não vem de uma distribuição normal. O mesmo acontece no gráfico de especificidade CAD e padrão ouro.

Figura 15- Q-Q plot sensibilidade sistema CAD e Sensibilidade Padrão ouro



Fonte: Elaborado pela autora, 2023

Figura 16- Q-Q plot Especificidade sistema CAD e Padrão ouro

Fonte: Elaborado pela autora, 2023

Foi realizado então o teste de normalidade de Shapiro-Wilk considerando a hipótese de que os dados relativos às métricas de desempenho provêm de uma distribuição normal, em oposição aos que não provêm de uma distribuição normal.

Tabela 7 – Resultado do teste de Normalidade

Métricas	Shapiro-Wilk
Sensi_cad	0,000
Sensi_P.O	0,010
Espec_cad	0,000
Espec_P.O	0,000

Fonte: elaborado pela autora, 2023

Conforme se observa na tabela 7, os testes mostraram ao nível de 5% que as métricas de sensibilidade e especificidade CAD, e as de sensibilidade e especificidade do Padrão ouro mostram que os mesmas não vêm de uma distribuição normal.

A seguir, os gráficos blox-post que são comparativos entre métricas de sensibilidade do sistema CAD versus padrão ouro, apresentam maior variabilidade nos resultados do método de padrão ouro, indicado por uma maior amplitude em relação aos valores máximo e mínimo.

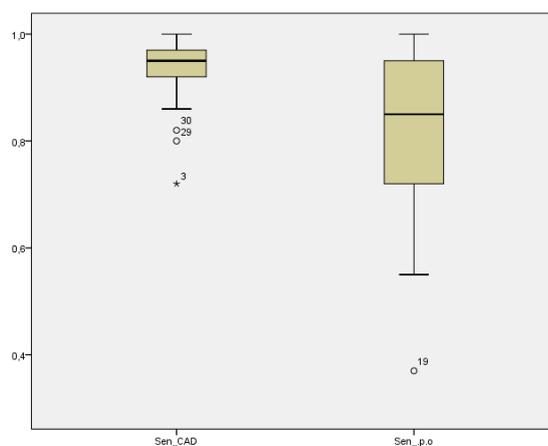
Os outliers apresentados são referente aos estudos de Akacir (2022), que mostraram um valor de sensibilidade bem abaixo dos demais (0,72); já os estudos de Gezahen (2018) e Olubaja

(2017), geraram valores de 0,80 e 0,82 respectivamente, sendo estes também mais distantes dos demais resultados.

Já no gráfico da figura 18 que analisa a métrica de especificidade dos dois métodos de diagnóstico, percebe-se uma variabilidade bem parecida quando comparados, visto que as medianas se encontram no mesmo nível simétrico.

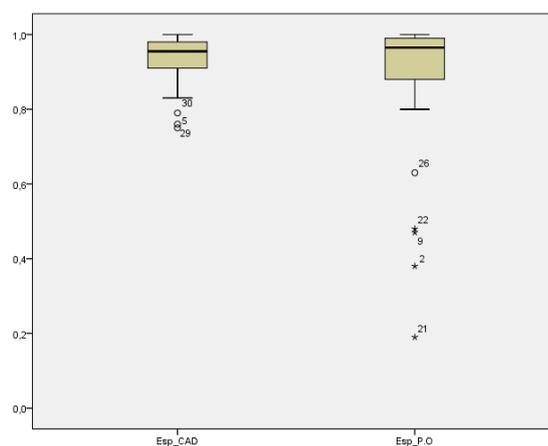
O box plot do padrão ouro apresentou outliers referente aos estudos de Gezahen (2018) e de Oluboja (2017) que apresentaram especificidade de, respectivamente, 0,76, e 0,79, enquanto que o estudo de Das (2022) apresentou especificidade de 0,75, também bem abaixo dos demais estudos. Isto é devido a metodologia utilizada para extração de característica na do padrão *Plasmodium* em estudo.

Figura 17 – Box-plot sensibilidade do sistema CAD e padrão ouro



Fonte: Elaborado pela autora, 2023

Figura 18- Box- plot Especificidade sistema CAD e Padrão ouro



Fonte: Elaborado pela autora, 2023

5.3.2 Aplicação do teste de hipótese U Mann – Whitney

Conforme observado no teste de Shapiro – Wilk observou-se que os dados não advém de uma população normal, para comparar se existem diferenças entre as sensibilidade média do CAD e padrão ouro, bem como a especificidade média do CAD e do padrão ouro, utilizou-se o teste não paramétrico U de Mann – Whitney.

Tabela 8 – Resultado dos testes de U Mann-Whitney

	U Mann-Whitney	Significância	Média	Soma de postos
Sensibilidade	423,500	0,000	CAD:48,29 P.O 29,96	CAD: 2221,5 P.O: 1018,5
Especificidade	767,000	0,883	CAD: 40,83 P.O: 40,06	CAD: 1878,00 P.O: 1362,00

Fonte: elaborada pela autora, 2023

A tabela 8 apresenta o teste U- man Whitney, que mostra que a métrica de sensibilidade teve um nível de significância menor que 5%, comprovando que a sensibilidade do CAD versus padrão ouro diferem entre si. Já na métrica de especificidade, o mesmo não foi significativo a nível de 5%, o que nos diz que não existe diferença média entre a especificidade do CAD e do padrão ouro. Portanto, na realização do diagnóstico tanto do padrão ouro, quanto do CAD, as especificidade não diferem entre si, no entanto o teste mostra que o CAD é mais sensível do que o padrão ouro.

Nesse sentido, os resultados apresentados mostram a viabilidade do uso de sistema de diagnóstico assistido por computador como um meio de auxiliar o especialista na tomada de decisão quanto ao diagnóstico da malária. Portanto, os dados indicam ser recomendável o uso da tecnologia para o processo de automação em casos de epidemias ou endemias.

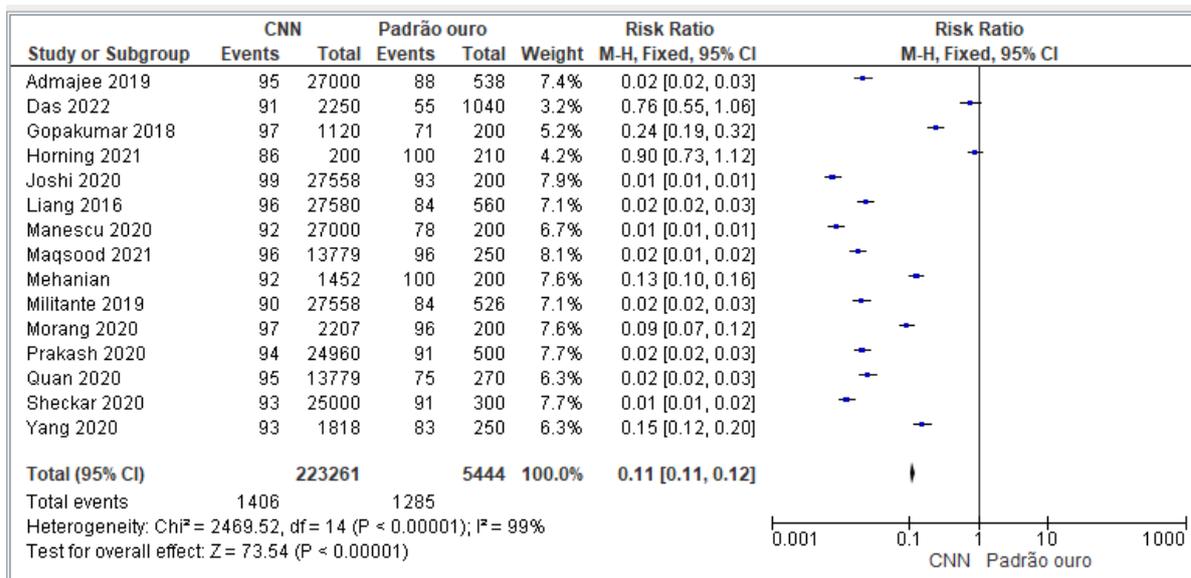
5.3.3 Forest plot

Para a realização da metanálise, o gráfico de Forest plot foi utilizado para efeito comparativo das técnicas CNN versus padrão ouro e CNN versus Demais CAD, as estimativas utilizadas foram sensibilidade e especificidade de ambas as técnica. Foram excluídos estudos que estivessem com valores de amostras com diferenças altamente significativas quando comparados com os testes. Modelo de efeito fixo foi utilizado para a avaliação da heterogeneidade já que para o modelo de efeito aleatório os dados de média e desvio padrão de cada estudo não foi disponibilizado pelos mesmos.

A figura 19 trata da comparação entre CNN versus padrão ouro. O resultado do teste de efeito fixo mostrou que há uma diferença entre os grupos, apresentando o valor $P= 0,00001$. Este resultado pode ser observado através do losango no gráfico, em que o teste foi favorável

ao CNN. O teste também mostrou alta heterogeneidade com o resultado de $I^2 = 99\%$, demonstrando que os estudos possuem diferença entre si ($P = 0,00001$).

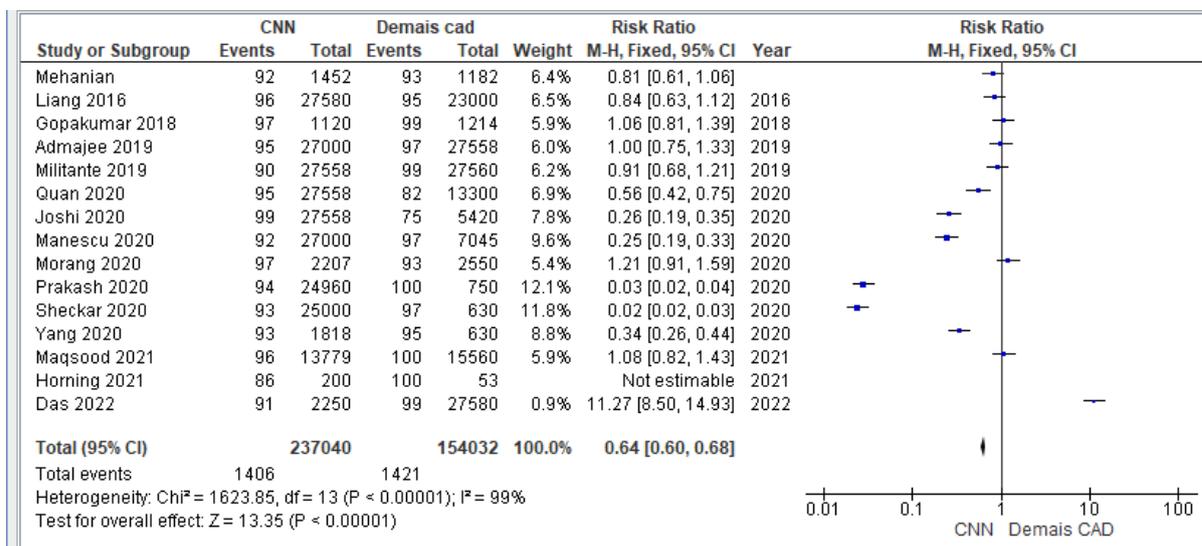
Figura 19: Forest plot CNN versus padrão ouro



Fonte: elaborada pela autora 2023

Também foi realizado o comparativo entre o método CNN versus os demais CAD, como pode ser observado na figura 20. Nota-se que através do losango do gráfico o teste foi favorável ao CNN e que o teste de efeito fixo mostrou uma diferença entre os grupos com o resultado de $P = 0,00001$. O teste também se mostrou heterogêneo com o $I^2 = 99\%$.

Figura 20: Forest CNN versus Demais CAD



Fonte: elaborada pela autora 2023

Apesar dos resultados mostrarem favorecimento a técnica de Rede Neural convolucional (CNN), deve-se levar em consideração o número de amostras utilizadas nos estudos para a comparação. No padrão ouro o número de amostras que foi utilizada nas pesquisas são pacientes e para o CNN utilizou-se o número de imagens geradas pela técnica, por este motivo o estudo demonstrou uma alta heterogeneidade pela discrepância que alguns estudos tem nos valores de amostrais.

6. DISCUSSÃO

Vimos vários recursos que podem ser adaptados ao diagnóstico da microscopia, que ainda é o padrão ouro utilizado na pesquisa da malária, mas existem desafios para estas aplicações. Estudos de validação das tecnologias são imprescindíveis para a futura implementação destas ferramentas.

São necessárias avaliações de desempenho em condições ideais e de poucos recursos para determinar sua eficácia em diferentes ambientes; ajustes no sistema de saúde e laboratoriais para garantir a adoção e implementação eficazes; é preciso realizar levantamento de valores da tecnologia; fazer avaliação de viabilidade operacional; verificar requisitos de políticas e regulamentação de organizações governamentais; empreender pesquisas operacionais para avaliar o efeito líquido da tecnologia de campo, distribuição, serviço e reparo, garantia e controle de qualidade (Rubio,2022).

A maioria dos esforços para implementar novas ferramentas de diagnóstico em ambientes com poucos recursos concentra-se em doenças infecciosas como HIV, Tuberculose e Malária. A profunda compreensão e coordenação das partes interessadas envolvidas no desenvolvimento e implementação do diagnóstico são cruciais para o sucesso das intervenções diagnósticas (Mugambi,2018).

Com base nos resultados encontrados nos artigos, podemos ver dados satisfatórios em relação ao sistema CAD, visto que o mesmo corrobora com valores melhores no sistema de Redes Neurais Convolucionais (CNNs). Percebe-se, portanto, que a agregação de metodologias de *deep learning* com CNNs tem potencializado e melhorado os resultados para a identificação de parasitas da malária em comparação com técnicas tradicionais de visão computacional.

Nenhum estudo foi totalmente testado em áreas endêmicas, além da ausência de algoritmos que diferenciem todos os tipos de *Plasmodium* que infectam o homem. Mas a partir destes que se tem atualmente, a microscopia digital automatizada carrega a promessa de auxiliar os provedores de cuidado da saúde em áreas remotas, fornecendo um diagnóstico com mais qualidade, mesmo em *Plasmodium* mais comuns.

Os resultados mostraram que o sistema CAD é altamente sensível em comparação ao padrão ouro, mas em relação à especificidade as técnicas não apresentam diferença significativa entre si, o que indica que a técnica do sistema CAD tem resultados mais confiáveis em mostrar se um paciente está mesmo com a doença.

As metodologias com modelos CNNs têm mostrado resultados confiáveis em relação, especificamente, a processamento e análises de imagens médicas, mas conjuntos de dados de

imagem de código aberto não estão disponíveis globalmente e geralmente são usados para treinamento individual de CNN. Modelos baseados em CNN são amplamente utilizados como modelos preditivos com a capacidade de distinguir formas de parasitas e células sanguíneas, e poderiam ser implementados em configurações de poucos recursos (Zhao,2020).

Um benefício adicional da digitalização do diagnóstico de malária seria a vinculação direta dos resultados a bancos de dados centrais. Assim, a tecnologia que utiliza aquisição de imagem digital, aprendizado de máquina ou inteligência artificial para o diagnóstico da malária, pode superar uma série de limitações importantes observadas no diagnóstico de rotina humana, como por exemplo beneficiar os microscopistas humanos que ficam sobrecarregados e perdem a experiência. Os dispositivos automáticos não se cansam nem perdem a experiência.

Para isso, dispositivos inovadores devem ser extremamente robustos e confiáveis, precisando ser parcialmente independentes de energia elétrica (alimentados por bateria) e, mais importante, devem permitir um teste de diagnóstico a custos acessíveis para países em desenvolvimento. Para o último requisito, pode ser que esquemas de financiamento inovadores possam apoiar tal desenvolvimento.

Os dispositivos automatizados podem sofrer algumas limitações, como dependência da qualidade da imagem, exigência de infraestrutura laboratorial, permissões de órgãos reguladores locais ou necessidade de criar um protocolo padronizado para o diagnóstico final - questões que ainda devem ser abordadas. No entanto, com o aumento dos estudos sobre o assunto e os avanços de sistemas CAD, os métodos estão se aprimorando a modelos preditivos, técnicas de pré-processamento, automação de microscópio e detecções mais rápidas (Sriporn,2020).

7 CONCLUSÕES E POSSIBILIDADE DE DESENVOLVIMENTO

A finalidade desta pesquisa foi realizar uma revisão sistemática e, através de um comparativo entre a análise feita pelo sistema CAD no diagnóstico da malária e as análises de microscopia (padrão ouro de diagnóstico), a fim de levantar dados que demonstrassem a técnica mais eficiente e fornecer atualizações de técnicas de automatização que ajudem a melhorar a qualidade e eficiência da microscopia.

Diante do exposto e dos resultados obtidos, estes se mostraram promissores, pois demonstraram alta sensibilidade diagnóstica na análise de amostra de sangue pelo método de rede neural convolucional, mas apesar da limitação em relação a identificação do parasita, já que não foram encontrados estudos que apresentem a distinção das cinco espécies de *Plasmócitos*, o referido método ainda se mostra útil no auxílio da detecção dos parasitas mais comuns, principalmente nas áreas endêmicas. Para superar essas limitações pode-se levar em conta a possível realização de estudos de melhoramento de sistemas CAD, permitindo que seja possível a identificação de todos os tipos de parasitas e quantificação, fornecendo assim uma melhor qualidade nos resultados.

Apesar de suas limitações, a microscopia de luz ainda pode continuar como sendo o diagnóstico de padrão ouro para a pesquisa da malária, pois através do microscopista é possível enumerar e identificar as cinco espécies de *Plasmócitos*, bem como os gametócitos transmissíveis.

Após uma análise do melhoramento do sistemas que rompam tais limitações, podem ser criadas orientações para facilitar a implantação de intervenções eficazes, a partir de uma análise feita por organizações governamentais, que poderá auxiliar na aplicação do sistema no âmbito da saúde. Esta pesquisa e outras pesquisas futuras, podem servir como indicadores para o aperfeiçoamento da técnica de diagnóstico da malária. Assim, será possível a detecção e o tratamento de um grupo maior de pessoas, especialmente nos países pobres, uma vez que este método de análise tem menor custo e maior rapidez na entrega do resultado se comparado ao método tradicional.

Respondendo a questão de pesquisa “Quais os impactos benéficos que o uso da inteligência artificial poderá trazer para a acurácia e precisão no diagnóstico da malária quando comparado com o padrão ouro?”: a ferramenta auxiliará na definição de estratégias terapêuticas baseadas na espécie do patógeno identificado, reduzindo o risco de erros que são comuns ao padrão ouro. Além disso, a rapidez diagnóstica ajudará na recuperação do paciente, e as redes neurais convolucionais (CNN) que, através dos resultados mostrados na pesquisa, foram

favoráveis. Podem, portanto, garantir um diagnóstico fidedigno com uma sensibilidade de até 99%, além de trazer uma confiança maior nos resultados. Sendo estes, de maior precisão, com custo benefício reduzido para as regiões mais pobres que dependem de uma alta demanda de exames a serem realizados, e assim diminuir os gastos que são mantidos pelo método da microscopia.

REFERÊNCIAS

- ADAMJEE, U; GHANI S. "Malaria Cell Identification from Microscopic Blood Smear Images", **8ª Conferência Internacional sobre Tecnologias de Informação e Comunicação (ICICT)**, 2019, pp. 82-86.
- ABADIA, D.D'. RECOMENDAÇÕES SOBRE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE: Análise dos processos realizados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Abr 2021, pp. 1-72.
- AFRIYIE, S.O; *et.al.* Accuracy of diagnosis among clinical malaria patients: comparing microscopy, RDT and a highly sensitive quantitative PCR looking at the implications for submicroscopic infections. **Malaria Journal** 2023 vol: 22 pp: 76.
- AIGBIREMO, M.O; Comparative analysis of four malaria diagnostic tools and implications for malaria treatment in southwestern Nigeria. **International Journal of Infectious Diseases** 2021. VOL: 108, PP: 377–381.
- AKCACIR, O; *et.al.* Automated wide-field malaria parasite infection detection using Fourier ptychography on stain-free thin-smears. **Biomed. Opt. Express**. 2022. Vol. 13, No. 7.
- AKIGDELE, S.T. Comparative Analysis of Malaria Diagnosis Using Microscopy and Rapid Diagnostic Test (RDT) in Ijebu-Igbo North Local Government, Southwest Nigeria, **UJMR**, 2021, Vol: 6 N: 2, pp 54 – 58.
- ANWAR, S.M; *et.al.* Medical Image Analysis using Convolutional Neural Networks: A Review. **J Med Syst**. 2018. Vol: 42. Pp: 226
- ANGGRAINI A; *et.al.* Automated Status Identification of Microscopic Images Obtained from Malaria Thin Blood Smears using Bayes Decision: A study case in Plasmodium Falciparum. **Conferência Internacional sobre Ciência da Computação Avançada e Sistemas de Informação**. 2011. Pp: 1-7.
- AHMAD, A; *et.al.* Comparison of polymerase chain reaction, microscopy, and rapid diagnostic test in malaria detection in a high burden state (Odisha) of India, **Pathogens and Global Health**. 2021, pp: 1-6.
- Apinjoh *et al.* Comparison of conventional and non-invasive diagnostic tools for detecting Plasmodium falciparum infection in southwestern Cameroon: a cross-sectional study. **Infect Dis Poverty** 2021, vol: 10 pp: 75.
- ARIS, T.A; *et.al.* Robust Image Processing Framework for Intelligent Multi-Stage Malaria Parasite Recognition of Thick and Thin Smear Images. **Diagnostics**. 2023. Vol: 13, pp: 511
- Ashraf, S; *et.al.* Malaria Detection Accelerated: combing a High-Throughput NanoZoomer Platform with a ParasiteMacro Algorithm. **Pathogens**. 2022, Vol: 11, pp:1182.
- Bases do Diagnóstico Microscópico da Malária. Parte 1: Guia do Aluno. Brasília, D.F.: Organização Pan-Americana da Saúde; 2020
- BARTRA-MORE, CA; *et.al.* Evaluación del desempeño en el diagnóstico microscópico de malaria en la red de laboratorios del Instituto Nacional de Salud de Perú, 2012-2017. **Rev Peru Med Exp Salud Publica**. 2019; vol: 36 ano: 3 pp: 469-74.
- BADIANE, A. Sensitivity and specificity for malaria classification of febrile persons by rapid diagnostic test, microscopy, parasite DNA, histidine-rich protein 2, and IgG: Dakar, Senegal 2015. **International Journal of Infectious Diseases**. 2022, vol: 121, pp: 92–97.

- BENIÉ, E.M.A; *et al.* Accuracy of a rapid diagnosis test, microscopy and loop-mediated isothermal amplification in the detection of asymptomatic Plasmodium infections in Korhogo, Northern Côte d'Ivoire. **Malaria Journal** 2022 vol: 21, pp: 111
- B. E, LR Flaih, D. Yuvaraj, S. K, A. Jayanthiladevi e TS Kumar, "Use Case of Artificial Intelligence in Machine Learning Manufacturing. **International Conference on Computational Intelligence and Knowledge Economy (ICCIKE)**, 2019, pp. 656-659.
- BACHMAN, C.M, *et.al.* Automated microscopy for routine malaria diagnosis: a field comparison on Giemsa-stained blood films in Peru. **Malar J.** 25 Sep 2018; vol: 17(1):339.
- BINBIN, D; NAIR, M. S; PUNITHA, P. "Malaria Parasite Detection From Peripheral Blood Smear Images Using Deep Belief Networks," in **IEEE Access**, 2017. vol. 5, pp. 9099-9108.
- CAO, J; ZHAO, A. e ZHANG, Z. (2020). Automatic image annotation method based on a convolutional neural network with threshold optimization. **PLoS One**15. 2020.
- CORTÉS, L.J; MUÑOZ, L; AYALA, M.S. Comparison of methodologies for microscopic malaria diagnosis. **Biomedica.** 15 Jun 2018; vol: 38 ano: 2 pp: 244-252.
- CHAYADEVI, M.L; RAJU, G.T. Usage of ART for Automatic Malaria Parasite Identification Based on Fractal Features. **International Journal of Video&Image Processing and Network Security.** 2014. Vol: 14, No: 04, PP: 7-15.
- CHIBUTA, S; ACAR, A.C. Real-time Malaria Parasite Screening in Thick Blood Smears for Low-Resource Setting. **J Digit Imaging.** 2020. Vol: 33, pp: 763–775.
- Cochrane UK,"How to read a forest plot?" <https://uk.cochrane.org/news/how-read-forest-plot>. 2016.
- DAS, D.K, *et.al.* Machine learning approach for automated screening of malaria parasite using light microscopic images. **Micron.** Feb 2013; vol: 45 pp: 97-106.
- DAS, D.K; MAITI, A. K; CHAKRABORTY, C. Automated system for characterization and classification of malaria-infected stages using light microscopic images of thin blood smears. **J Microsc.** 2015. Mar. Vol: 257. Ano: 3. Pp: 238-52.
- DAS, D.K.; MUKHERJEE, R; CHAKRABORTY, C. Computational microscopic imaging for malaria parasite detection: a systematic review. *Journal of Microscopy.* 2015. Vol. 260, Ano: 1, pp. 1–19.
- Das *et al.* Field evaluation of the diagnostic performance of EasyScan GO: a digital malaria microscopy device based on machine-learning **Malaria Journal** 2022, vol: 21, pp: 122
- DALLET, C; KAREEM, S; KALE, I. "Real time blood image processing application for malaria diagnosis using mobile phones," **IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS)**, 2014, pp. 2405-2408.
- DELAHUNT, C.D; *et al.* "Automated microscopy and machine learning for expert-level malaria field Diagnosis", **IEEE Global Humanitarian Technology Conference (GHTC)**, 2015, pp. 393-399
- DESHMUKH, S. S; *et.al.* Automated Recognition of Plasmodium falciparum Parasites from Portable Blood Levitation Imaging. **Adv. Sci.** 2022, vol: 9.
- DAVE, I. R "Image analysis for malaria parasite detection from microscopic images of thick blood smear," **International Conference on Wireless Communications, Signal Processing and Networking (WiSPNET)**, 2017, pp. 1303-1307.
- DORKENOO, A.M; *et.al.* The use of dried tube specimens of Plasmodium falciparum in an external quality assessment programme to evaluate health worker performance for malaria rapid diagnostic testing in healthcare centres in Togo. **Malar J** 2021, vol: 20, pp: 50.

- FEI L; *et.al.* Assessment of Malaria Microscopy Competency at Primary Health Institutions in the Chongqing Municipality. **Front. Med.** 2021, vol:8 pp:602442
- FILHO, A.L.Q; Computer- Aided Diagnoses (CAD) na avaliação de nódulos prostáticos através da ressonância magnética multiparamétrica. 2021
- GO, T; *et.al.* Machine learning-based in-line holographic sensing of unstained malaria-infected red blood cells. **J Biophotonics.** 11 Sep 2018.
- GHOSH, M; *et.al.* Quantitative characterisation of Plasmodium vivax in infected erythrocytes: a textural approach. **Int. J. Artificial Intelligence and Soft Computing.** 2013. Vol. 3, No. 3. Pp: 203-221.
- Gopakumar GP; *et.al.* Convolutional neural network-based malaria diagnosis from focus stack of blood smear images acquired using custom-built slide scanner. **J Biophotonics.** 2018 Mar; vol. 11 n: 3.
- Gezahegn, Y.G; *et.al.* Malaria Detection and Classification Using Machine Learning Algorithms. **Information and Communication Technology for Development for Africa.** 2017. Vol. 244. Springer.
- GIDEY, B; Mentorship on malaria microscopy diagnostic service in Ethiopia: baseline competency of microscopists and performance of health facilities *et al.* **Malar J** 2021 vol: 20, pp:115.
- HEALTHY.IO. Healthy.io serviços, disponível em: <<https://healthy.io/services/ten>>.
- HOODBHOY Z, *et al.* Machine Learning for Child and Adolescent Health: A Systematic Review. **Pediatrics.** 2021, vol. 147.
- HORNING, M.P; *et al.* Performance of a fully-automated system on a WHO malaria microscopy evaluation slide set. **Malar J.** 2021, vol: 20 pp:110
- INTELIGENCIA ARTIFICIAL. Hewlett Packard Enterprise.2019. Disponível em: <https://www.hpe.com/br/pt/what-is/artificial-intelligence.html?jumpid=ps_ryivsujbgd_aid-520061736&ef_id=Cj0KCQjwnbmaBhD-ARIsAGTPcfUvZq1Zn_RdXvRQvfkobNRPz-vCXnh8zY2t4-yYYb6SwJYVK3vcgwaAqEtEALw_wcB:G:s&s_kwcid=AL!13472!3!595029828664!p!!g!!hist%C3%B3ria%20da%20intelig%C3%Aancia%20artificial!17064354472!134725430583&> . Acesso em: 18 de setembro de 2022.
- IRADUKUNDA, O; *et.al.* "Malaria Disease Prediction Based on Machine Learning", IEEE **International Conference on Signal, Information and Data Processing (ICSIDP)**, 2019, pp. 1-7.
- JAMEELA, T; *et.al.* Deep Learning and Transfer Learning for Malaria Detection. **Hindawi Computational Intelligence and Neuroscience.** 2022, pp: 14
- JEFFERY, R; ISERMAN, E; HAYNES, RB. CDSS Systematic Review Team. Can computerized clinical decision support systems improve diabetes management? A systematic review and meta-analysis. **Diabet Med.** 30 Jun 2013; vol: 6. Pp: 39-45.
- JOSHI, A.M; DAS, A.K; DHAL, S. **IEEE REGION 10 CONFERENCE (TENCON) Osaka, Japan**, 2020. Pp 241-246.
- KIGGUNDU, Moses; *et.al.* Evaluation of a Comprehensive Refresher Training Program in Malaria Microscopy Covering Four Districts of Uganda. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** 2011, Vol: 84 Ano: 5, pp: 820–82.
- KUMAR, N., *et.al.* Efficient Automated Disease Diagnosis Using Machine Learning Models. **Journal of Healthcare Engineering** 2021, pp: 13.

- KEITTANAWONG, Chayakrit; KAPLIN, Scott. Artificial Intelligence in Global Health, **European Heart Journal**, Volume 42, Edição 24, 21 de junho de 2021, Páginas 2321–2322.
- KANGMING, L; *et al.* Performance Evaluation of Standard Health System Microscopy and Rapid Diagnostic Test for the Focused Screening and Treatment of Malaria in South-eastern Tanzania, **Research Square** 2021, pp: 2021.
- KUDISTHALERT, W; PASUPA, K; TONGSIMA, S. "Counting and Classification of Malarial Parasite From Giemsa-Stained Thin Film Images," **IEEE Access**, 2020. Vol. 8, pp. 78663-78682.
- LIANG, Z; *et al.* "CNN-based image analysis for malaria diagnostic," **IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)**, 2016, pp. 493-496.
- LINDER, N, *et al.* A Malaria Diagnostic Tool Based on Computer Vision Screening and Visualization of Plasmodium falciparum Candidate Areas in Digitized Blood Smears. **PLoS ONE**. 2014. Vol: 9, Ano 8 pp: 1-12.
- LI, W; *et al.* Evaluation of the combination of rapid diagnostic tests and microscopy for imported malaria surveillance in Anhui Province, China. **Acta Tropica** 2021 vol: 222, pp: 106042.
- LOPEZ, A.R; *et al.* Comparison of clinical, microscopic, and rapid diagnostic test methods in the diagnosis of Plasmodium falciparum malaria in four districts in the Eastern Region, Ghana. **HSI Journal** 2022, Vol: 3, pp: 320-326.
- LOPES, H.J.J. Garantia e controle de qualidade no laboratório clínico. **Goldanalisa**, 2003. Disponível em < http://www.goldanalisa.com.br/arquivos/%7B8530AFBA-AE96441390EE9C929C896B39%7D_Garantia_e_Controlo_da_Qualidade_no_Laboratorio_Clinico%5B1%5D.pdf> Acesso em: 13 de mar de 2022.
- LOBO, Luiz Carlos. Artificial Intelligence, the Future of Medicine and Medical Education. 2018. **Rev. bras. educ. med.** Vol: 42, ano: 3, pp: 3-8.
- MBAKILWA, H; *et al.* Quality of malaria microscopy in 12 district hospital laboratories in Tanzania. **Pathogens and Global Health**. 2012 vol: 106 n: 6, pp: 330-334.
- MADHU, G; *et al.* Intelligent diagnostic model for malaria parasite detection and classification using imperative inception-based capsule neural networks. **Sci Rep**. 2023, vol: 13, pp: 13377.
- MAQSOOD, A.; *et al.* Deep Malaria Parasite Detection in Thin Blood Smear Microscopic Images. **Appl. Sci**. 2021, vol: 11, pp: 2284.
- MAVANDADI, S; *et al.* Distributed Medical Image Analysis and Diagnosis through Crowd-Sourced Games: A Malaria Case Study. **PLOS ONE**. 2012. Vol: 7 ano: 5 pp: 1-8.
- MAITY, M; *et al.* A Web-Accessible Framework for Automated Storage with Compression and Textural Classification of Malaria Parasite Images. **International Journal of Computer Applications**. 2012. Vol.52. N.15. pp. 31-39.
- MADKHALI, A.M.; Ghzwani, A.H.; Al-Mekhlafi, H.M. Comparison of Rapid Diagnostic Test, Microscopy, and Polymerase Chain Reaction for the Detection of Plasmodium falciparum Malaria in a LowTransmission Area, Jazan Region, Southwestern Saudi Arabia. **Diagnostics** 2022, vol:12, pp:1485.
- MENDONZA N.M, *et al.* Evaluación de la calidad del diagnóstico de malaria en la red local de laboratorios y en los laboratorios intermedios en el contexto de la eliminación de la enfermedad en Ecuador.2019. **Biomédica**. Vol: 39 (Supl.2) pp: 101-16.
- MELO, G.C; *et al.* Performance of a sensitive haemozoin-based malaria diagnostic test validated for vivax malaria diagnosis in Brazilian Amazon. **Malar J**. 2021 vol: 20 pp: 146

- MEHANIAN C. *et al.* "Computer-Automated Malaria Diagnosis and Quantitation Using Convolutional Neural Networks", **IEEE International Conference on Computer Vision Workshops (ICCVW)**. 2017, pp. 116-125.
- MILITANTE, SV. Malaria Disease Recognition through Adaptive Deep Learning Models of Convolutional Neural Network", **IEEE 6ª Conferência Internacional sobre Engenharia Tecnológica e Ciências Aplicadas (ICETAS)**, 2019, pp. 1-6.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico. **Secretaria de Vigilância em Saúde**, Número Especial. Nov. 2020 pp 1-112
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório de recomendação de medicamentos - Tafenoquina para tratamento de pacientes com malária por *Plasmodium vivax*. Mar. 2021, pp 1-45.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de diagnóstico laboratorial da malária. Série A. normas e manuais técnicos. 1ªed. 2005, pp: 1-116.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Entendendo a incorporação de tecnologias em saúde no SUS, como sem envolver. 2016, pp – 1-36.
- MAYENGUE, Pembe Issamou, Evaluation of Routine Microscopy Performance for Malaria Diagnosis at Three Different Health Centers in Brazzaville, Republic of Congo, **Malaria Research and Treatment**, 2018, V: 9 P- 1-6
- MARO, J.K. *et al.* Low quality of routine microscopy for malaria at different levels of the health system in Dar es Salaam. **Malaria Journal** 2011; pp: 1-10
- MBAYE, O; BA, M; SY, A. On the Efficiency of Machine Learning Models in Malaria Prediction. **Stud Health Technol Inform**. May 2021 vol: 27; pp: 437-441.
- MANESCU, P; *et al.* Expert-level automated malaria diagnosis on routine blood films with deep neural networks. **Am J Hematol**. 2020. Vol: 95, pp: 883-891.
- MORANG'A, CM; *et al.* Machine learning approaches classify clinical malaria outcomes based on haematological parameters. **BMC Med**. 2020 Nov vol: 30; pp: 375.
- MANNING, K; ZHAI, X; YU, W. Image analysis and machine learning based malaria assessment system, **Digital Communications and Networks**.
- MUGAMBI, M.L. *et al.* How to implement new diagnostic products in low-resource settings: an end-to-end framework. **BMJ Glob Health** 2018; ano: 3, pp: 1-9.
- MUTABAZI, T; *et al.* Assessment of the accuracy of malaria microscopy in private health facilities in Entebbe Municipality, Uganda: a cross-sectional study. **Malar J** 2021, vol: 20 pp: 250.
- MUHAMMAD, F.N; *et al.* Assessment of Microscopic Detection of Malaria with Nested Polymerase Chain Reaction in War-Torn Federally Administered Tribal Areas of Pakistan. *Acta parasitologica*. 2021, pp: 1-7.
- MOLINA A, *et al.* Sequential classification system for recognition of malaria infection using peripheral blood cell images. **J Clin Pathol** 2020; pp:1-6.
- MORE, C.A.B; *et al.* Evaluación del desempeño en el diagnóstico microscópico de malaria en la red de laboratorios del Instituto Nacional de Salud de Perú, 2012-2017. **Rev Peru Med Exp Salud Publica**. 2019; vol:36 n:3 pp:469-74.
- MEDICINA S/A AFIP usa **Inteligência Artificial para exames laboratoriais** disponível em: <https://medicinasa.com.br/afip-ia/>
- NGASALA, B; BUSHUKATALE, S. Evaluation of malaria microscopy diagnostic performance at private health facilities in Tanzania. **Malar J**. 26 Nov 2019; vol: 18; ano: 1 pp: 375.

- NAMAGEMBEET, A. Improved clinical and laboratory skills after teambased, malaria case management training of health care professionals in Uganda. **Jornal da Malária** 2012, vol11; ano: 44 pp: 1-10
- NAUGLER, C; CHURCH, D.L. Automation and artificial intelligence in the clinical laboratory, **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, 2019 V: 56 N: 2, P: 98-110.
- NIAZI, M. K. K; PARWANI, A. V; GURCAN, M.N. Digital pathology and artificial intelligence. **Lancet Oncol.** 2019. Vol: 20, ano: 5, pp: 253-e261
- NGIAM, K.Y; KHOR, I.W. Big data and machine learning algorithms for health-care delivery. **Lancet Oncol.** 2019. Vol: 20 ano: 5 pp: 262-273.
- OFANÓ, A. S. Abordagens distintas à Interação entre *Anopheles spp.* e *Plasmodium spp.*: Estabelecendo um modelo murino de laboratório, estudando o escape dos esporozoítos e a microbiota. **Tese (Doutorado em Ciências - Concentração Biologia Celular e Molecular) -Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, 2016.**
- OTAJEVWO, F.D; ERHIRHIE, C.E. EVALUATION OF MICROSCOPY AND RAPID DIAGNOSTIC TEST KIT FOR MALARIA INFECTION DETECTION. **Western Delta University Journal of Natural and Applied Sciences (WDUJNAS).** 2021, Vol. 1, pp: 18-29.
- ONGSULEE, P. "Artificial intelligence, machine learning and deep learning," **15th International Conference on ICT and Knowledge Engineering (ICT & KE)**, 2017, pp. 1-6.
- OLUBOJA, A; WANG, Z. "Malaria parasite cleaning using different machine learning classifier", **International Conference on Machine Learning and Cybernetics (ICMLC)**, 2017, pp. 246-250.
- PATTANAIK, P. A; MITTAL, M; KHAN, M.Z. "Unsupervised Deep Learning CAD Scheme for the Detection of Malaria in Blood Smear Microscopic Images," **IEEE Access**, 2020, vol. 8, pp. 94936-94946.
- PARREIRA. G. curva ROC. GPestatística. Disponível em:
<<https://gpestatistica.netlify.app/blog/curvaroc/>> Acesso: 13 de mar de 2022
- PAZ, E. R. S; SANTIAGO, S.B; Diagnóstico de Malária – A Importância da Habilidade em Microscopia **SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO - Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde.** Jul-Dez.2015 vol.1, n. 01.
- PEREIRA.V.C.M. Teste de U Mann-Whitney (teste U). 2021, Disponível em:
<http://www.leg.ufpr.br/lib/exe/fetch.php/disciplinas:ce001:vivian_-_teste_u_de_mann-whitney.pdf> Acesso em: 20 de dez de 2021.
- PRAKASH, S.S; KOVOOR, B.C; VISAKHA, K. "Convolutional Neural Network Based Malaria Parasite Infection Detection Using Thin Microscopic Blood Smear Samples," **Second International Conference on Inventive Research in Computing Applications (ICIRCA)**, 2020, pp. 308-313.
- Pickcells-analises clinicas. **Pickcelss.2020** página inicial. Disponível em:
<<https://www.pickcells.bio/servicos/>> Acesso em 13 de mar de 2022
- POOSTCHI, Mahdieh; et.al. Image analysis and machine learning for detecting malária. **Translational Research**, Volume 194, 2018, Pages 36-55.
- QUAN, Q; WANG J; LIU, L. An Effective Convolutional Neural Network for Classifying Red Blood Cells in Malaria Diseases. **Interdiscip Sci.** 12 Jun 2020 vol: 12 ano: 2 pp: 217-225.
- RAHMAN, A. A comparative analysis of deep learning architectures on high variation malaria parasite classification dataset. **Tissue and Cell.**2021. Vol: 69, pp: 101473.
- RAJARAMAN et al. (2018), Pre-trained convolutional neural networks as feature extractors toward improved malaria parasite detection in thin blood smear images. **PeerJ.** 2018, pp. 1-18

- RAGB, H. K; DOVER, I.T; ALI, R. "Deep Convolutional Neural Network Ensemble for Improved Malaria Parasite Detection", **IEEE Applied Imagery Pattern Recognition Workshop (AIPR)**, 2020, pp. 1-10.
- RUBIO, C.M; *et.al.* Avanços e desafios no diagnóstico automatizado da malária usando imagens de microscopia digital com ferramentas de inteligência artificial: uma revisão. **Frente. Microbiol.** 2022. Vol. 13, pp: 1-17.
- SAVKARE, S.S; NAROTE S.P. Automatic Detection of Malaria Parasites for Estimating Parasitemia. **International Journal of Computer Science and Security (IJCSS)**. 2011, vol. 5. ANO: 3 PP: 310-315.
- SCHWALBE, N; WAHL, B. Artificial intelligence and the future of global health. **Lancet**. 16 May 2020; vol. 395 pp. 1579-1586.
- SORI, G; ZEWDIE, O; TADELE, G. External quality assessment of malaria microscopy diagnosis in selected health facilities in Western Oromia, Ethiopia. **Malar J.** 2018. Vol: 17, pp: 233.
- SHEKAR, G. REVATHY, S. GOUD, E. K., "Malaria Detection using Deep Learning," **4th International Conference on Trends in Electronics and Informatics (ICOEI)** 2020, pp. 746-750.
- SRIPORN, K; *et.al.* Analyzing Lung Disease Using Highly Effective Deep Learning Techniques. 2020. **Healthcare** 2020, vol:8, pp.1-21.
- SOUZA, M.M; **Avaliação do componente laboratorial do Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária, em duas unidades de saúde, no município de Porto Velho (RO), de 2000 a 2009.** 2011. Dissertação mestre - saúde pública. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Rio de Janeiro. 2011.
- TANEJA S.B; *et al.* Bayesian network models with decision tree analysis for management of childhood malaria in Malawi. **BMC Med Inform Decis Mak** 2021, vol: 21, pp: 158.
- USLUCA, S; *et.al.* Evaluation of Malaria Blood Smears Sent to National Malaria Reference Laboratory. **Turkiye Parazitol Derg** 2019; vol: 43 ano: 4 pp: 165-9.
- VISSER B.J; *et.al.* De behandeling van malaria [The treatment of malaria]. **Ned Tijdschr Geneesk.** 24 May 2019, vol: 163
- VERMA, Ramesh; KHANNA, Pardeep; CHAWLA, Suraj. Malaria vaccine can prevent millions of deaths in the world, **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, 2013 vol: 9 ano: 6, pp: 1268-1271.
- VEDOVATE, Shirley Vaz. A inteligência artificial e as transformações no setor da saúde no futuro da tecnologia na saúde. **Revista científica integrada.** 2021. Vol: 5. Ed. 1. Pp. 1-21
- VIJAYALAKSHMI, A; RAJESH, K. B. Deep learning approach to detect malaria from microscopic images. **Multimed Tools Appl.** 2020. Vol: 79, pp: 15297-15317.
- VINK, J.P. An automatic vision-based malaria diagnosis system. **Journal of Microscopy.** 2013. Vol. 250, Ano: 3, pp. 166–178.
- YANG, F; *et.al.* Deep Learning for Smartphone-Based Malaria Parasite Detection in Thick Blood Smears. **IEEE J Biomed Health Inform.** May 2020. Vol: 24 ano: 5 pp: 1427-1438.
- YUND, L; ALARCÓN, A; MILIÁN, J. Automated Image Analysis Method for p-vivax Malaria Parasite Detection in Thick Film Blood Images. **Revista S&T.** 2011. Vol:10. N:20. Pp: 9-25.
- YEASMIN, S. "Benefits of Artificial Intelligence in Medicine," **2ª Conferência Internacional sobre Aplicações para Computadores e Segurança da Informação (ICCAIS)**, 2019, pp. 1-6.
- Yu, H; *et al.* Malaria Screener: a smartphone application for automated malaria screening. **BMC Infectious Diseases.** 2020. Vol: 20. Pp- 2-8

ZANINOVIC, N; ROSENWAKS, Z. Artificial intelligence in human in vitro fertilization and embryology. **Fertil Steril**. Nov 2020; vol: 114 ano: 5 pp: 914-920.

Zhao O.S; *et.al.* Convolutional neural networks to automate the screening of malaria in low-resource countries. **Peer.J.** 2020; vol: 8 pp: 1-20.

Zhu, Z.; Wang, S.; Zhang, Y. ROENet: A ResNet-Based Output Ensemble for Malaria Parasite Classification. **Electronics** 2022, vol: 11, pp: 2040

APÊNDICE – TABELAS

TABELA A - Resultados dos diagnósticos feitos com sistemas de IA

Ano	Autor	Síntese de estudo	
		Sensibilidade	Especificidade
2023	Aris	99%	99%
2023	Madu	99%	99%
2022	Akcacir	72%	91%
2022	Ashraf	100%	87%
2022	Das	91%	75%
2022	Deshmukh	100%	91%
2022	Jameela	97%	96%
2022	Zhu	96%	94%
2021	Horning	86%	100%
2021	Rahman	92%	99%
2021	Maqsood	96%	98%
2021	Manning	98%	83%
2020	Chibuta	99,79%	93,33%
2020	Manescu	92%	90%
2020	Prakash	94%	96%
2020	Kudisthaler	95,99%	98,92%
2020	Yang	92,59%	94,33%
2020	Quan	97,86%	97,07%
2020	Morang ⁷	97,4%	91,8%
2020	Pattanaik	93,90%	83,10%
2020	Joshi	99,92%	99,90%
2020	Vijayalakshmi	93,44%	92,92%
2020	Ragb	97,94%	97,78%
2020	Shekar	93%	98%
2019	Militante	90%	96%
2019	Adamjee	LesNet: 95%	LesNet 95%
2019	Molina	100%	90%
2018	Gopakumar	97,06%	98,50%
2018	Gezahegn	80%	76,67%

2017	Oluboja	82%	79%
2017	Mehanian	91,6%	94,1%
2017	Binbin	97,60%	95,92%
2016	Liang	96,99%	97,75%
2015	Das	100%	98,64%
2014	Linder	95%	100%
2014	Chayadevi	94,32%	94,68%
2013	Das	96,62%	88,51%
2013	Ghosh	96%	99%
2013	Vink	75%	99%
2012	Mavandadi	97,81%	99,05%
2012	Maity	99,0%	99,8%
2011	Yunda	81,4%	74,29%
2011	Anggraini	92,59%	99,65%
2011	Savkare	93,12%	93,17%

TABELA B – Resultados do controle de qualidade de diagnóstico do padrão ouro

Ano	Autor	Síntese de estudo	
		Sensibilidade	Especificidade
2023	Afriyie	55%	98%
2023	Ahmad	84%	100%
2022	Badiane	97%	48%
2022	Benie	57%	97%
2022	Lopez	100%	100%
2022	Madkali	71%	99%
2021	Aigbiremo	37%	91%
2021	Akindele	100%	100%
2021	Apinjoh	86%	19%
2021	Gidey	78%	80%
2021	Kangming	72%	98%
2021	Li	89%	63%
2021	Mutabaz	95%	90%
2021	Nadeem	89%	87%
2021	Otajewo	100%	100%
2021	Prah	68%	98%
2021	Shuang	98%	95%
2021	Melo	75%	99%
2020	Bachman	68%	100%
2019	Ngasala	84,3%	90,8%
2018	Sori	78%	83,7%
2018	Mayengue	91,7%	94,9%
2018	Jamere	83%	97%
2018	Diallo	96,7%	98,9
2019	Mendonza	100%	100%
2016	Abebe	96,8%	96,7%
2016	Yitbarek	65,7%	100%
2014	Keating	88%	88%
2012	Namagembe	84%	91%
2012	Mbakilwa	91,8%	88,4%
2011	Maro	71,4%	47,3%
2011	Kiggundu	95%	97%

Fonte: elaborada pela autora, 2022.

Tabela C- Resumo dos estudos

AUTORES	DELINEAMENTO	DEFECOS	AMOSTRAS	RESULTADOS	OBSERVAÇÕES
Aris 2023	Desenvolver um reconhecimento inteligente do parasita da Malária em vários estágios para diagnóstico microscópico de imagens de esfregaços grossos e finos.	A estrutura proposta permite a detecção e estadiamento versátil do parasita da malária com um resultado interativo.	4.035 Imagens 300 pacientes	Sen: 99,8% Espe: 99,8%	O estudo avaliou apenas as espécies <i>P. vivax</i> e <i>P. Falciparum</i>
Madu 2023	Uma abordagem utilizando uma rede de cápsulas urgente e baseada nas redes Inception e Imperative Capsule para distinguir células parasitadas e não infectadas de imagens microscópicas.	Comparado à microscopia manual tradicional, o sistema proposto é mais preciso e rápido.	27.558 Imagens Paciente: não informado	Sen:99% Espe: 99%	O modelo poderá ser utilizado para reconhecer espécies e estágios do parasita em esfregaços de sangue fino.
Akcacir 2022	Um modelo de floresta aleatória fez uso de recursos baseados em morfologia e textura das imagens de fase quantitativa. A fim de rotular as imagens quantitativas das células como infectadas ou não infectadas, foi utilizado a cepa de <i>P. berghei</i> em todos os estágios do ciclo de vida.	Ao sobrepor a imagem de fluorescência com a imagem da fase quantitativa, pode identificar os eritrócitos para fins de rotulagem.	21.580 Imagens Pacientes: não informado	Sen: 72% Espe: 91%	Sensibilidades relatadas, são baixas. Isto pode ser devido a uma ambiguidade inerente na determinação de alterações quantitativas de características baseadas em imagens de fases relacionadas à infecção em uma fração significativa da população de células infectadas.
Ashraf 2022	Foi utilizado plataforma de imagem automatizada (NanoZoomer) para detectar o parasita da malária	O estudo que o NanoZoomer, combinado com o código Java (ParasiteMacro), pode ser amplamente	Não informado	Sen: 100% Espe: 87%	O sistema não foi testado para diferenciar as espécies de Plasmodium (<i>P. vivax</i> , <i>P. knowlesi</i> , <i>P.</i>

	no sangue infectado.	utilizado não apenas para identificar as espécies, mas também para estimar os níveis de parasitemia.			<i>cynomolgi</i> e <i>P. ovale</i> , etc.); em vez disso, apenas o <i>P. falciparum</i> foi utilizado como organismo modelo para a malária.
Das 2022	Avaliação do desempenho diagnóstico do protótipo de produção do EasyScan Go no que diz respeito à detecção de parasitas.	O desempenho do EasyScan Go na detecção de parasitas e na precisão, atende aos critérios de nível 2 de competência da OMS-TDR <i>Research Malaria Microscopy</i> .	2.250 Imagens Pacientes: não informado	Sen: 91% Espe: 75%	São necessárias melhorias adicionais no software para evoluir as estimativas de densidade de parasitas e a sensibilidade em baixas densidades de parasitas.
Deshmukh 2022	Foi desenvolvida uma plataforma de detecção POC para avaliar infecções por malária a partir de amostras clínicas de sangue total.	Esta plataforma permite a detecção portátil de parasitas e pode apoiar o diagnóstico, a vigilância e a investigação da malária em ambientes com recursos limitados.	53 Imagens 81 pacientes	Sen: 100% Espe: 91%	Este protótipo requer mais desenvolvimento e testes para ser implementado em escalas mais amplas, para assim limitar a necessidade de solução de problemas individuais.
Jamelaa 2022	Comparação dos modelos CNN ResNet50, ResNet34, VGG-16 e VGG-19, todos treinados para detecção de células infectadas da malária.	O modelo VGG-19 obteve o melhor desempenho geral considerando os parâmetros e conjunto de dados avaliados	13.779 Imagens	Sen: 97% Espe: 96%	-
zhu 2022	Criação de um método (ROENet) para classificar o parasita da malária no esfregaço de sangue.	O ROENet proposto é comparado com outros métodos de última geração e fornece os melhores resultados destes métodos.	27.558 Imagens 150 pacientes	Sen: 96% Espe: 94%	A quantidade de dados é pequena. Os testes foram feitos apenas em um conjunto de dados públicos.
Horning 2021	Foi avaliado o desempenho de um sistema de	O conjunto de slides 55 da OMS, elaborado	200 Imagens 55 pacientes	Sen: 86% Espe: 100%	O tempo de execução e a identificação de

	diagnóstico da malária totalmente automatizado, EasyScan GO, num conjunto de 55 lâminas da OMS.	para avaliar a competência dos microscopistas em casos de uso de campo cruciais, pode servir como referência para avaliar os sistemas.			espécies exigem melhorias para uso em ambientes gerais de gerenciamento de casos.
Rahman 2021	Transformou um conjunto de dados de detecção de objetos multiclasse de malária em um conjunto binarizado, demonstrando o desempenho de várias DCNNs no conjunto de dados. Também foi experimentada a aprendizagem por transferência utilizando imagens naturais e imagens médicas, e comparando-as com o desempenho de ambas as técnicas.	Descobriu que o pré-treinamento na área médica aumenta o desempenho por uma pequena margem.	56.149 Imagens Pacientes não informado	Sen: 92% Espe: 99%	Necessário investigar mais a fundo a síntese de imagens condicionais para gerar uma amostra ainda maior de dados sintéticos, ou gerar dados sintéticos de diferentes espécies de malária de um domínio diferente.
Maqsood 2021	Avaliou o desempenho de diferentes modelos de aprendizagem profunda existentes para a detecção eficiente da malária. Em seguida propôs um modelo de CNN personalizado que supera todos os modelos de aprendizado profundo observados.	O método proposto tem um desempenho melhor do que outros modelos de aprendizado profundo e também supera os algoritmos de detecção de malária comparados, alcançando uma precisão de mais de 0,96.	13.779 Imagens 200 pacientes	Sen: 96% Espe: 97%	-
Manning 2021	Desenvolvimento de uma interface gráfica do usuário que pode ser	O sistema de segmentação e classificação da malária proposto	27.560 Imagens Pacientes não informado	Sen: 99% Espe: 100%	As limitações dessas técnicas abrangem pontos como: elas não

	usada para ajudar a segmentar os glóbulos vermelhos e células infectadas, além de permitir que os usuários analisem as amostras de sangue, utilizando uma rede neural feed-forward (FNN) projetada para classificar as células em duas classes.	atingiu uma precisão geral de 92%, atualizando assim os parâmetros no NN e mostra grande promessa ao usar um FFNN.			funcionam em todos os casos e exigem ajustes adicionais para funcionar conforme o esperado. Embora seja um problema, ele destacou o potencial para o futuro para o sistema.
Chibuta 2020	Desenvolvimento de um pipeline de processamento de imagem, através de um algoritmo de detecção, YOLOv3, modificado para rodar em tempo real em dispositivos de baixo custo.	O sistema é capaz de detectar e localizar parasitas da malária em esfregaços de sangue espessos com alta precisão e sensibilidade.	2703 Imagens Pacientes não informado	Sen: 100% Espe: 93%	-
Manescu 2020	Treinamento de um classificador de Rede Neural Convolutiva de Malária Profunda (DeepMCNN) para diagnóstico automatizado de malária. O sistema também fornece contagens totais de parasitas da malária e leucócitos, permitindo a estimativa de parasitemia em MP / μ L.	A validação prospectiva do DeepMCNN atinge a sensibilidade / especificidade de 0,92 / 0,90 contra o diagnóstico de malária em nível de especialista. O que é clinicamente utilizável em ambientes endêmicos na metrópole densamente povoada de Ibadan.	27000 Imagens 299 pacientes	Sen: 92% Espe: 90%	Os dados abertos e DeepMCNN, facilmente implementáveis, fornecem uma plataforma clinicamente relevante, onde outros provedores de saúde podem aproveitar seus rótulos de diagnóstico de nível do paciente, prontamente disponíveis, para adaptar e melhorar ainda mais a precisão do classificador para suas configurações de via clínica.
Prakash 2020	O artigo se concentra na construção de uma rede neural	O modelo de rede neural entregou uma pontuação F1	24.960 Imagens Pacientes não informado	Sen: 94% Espe: 96%	O artigo será estendido para prever a infecção do parasita da

	convolucional profunda que pode prever a infecção do parasita da malária a partir de amostras finas de esfregaço de sangue.	acima de 94% para cada uma das classes parasitadas e não infectadas.			malária utilizando a técnica de aprendizagem de transferência com modelos pré-treinados como ResNet.
Kudisthaler 2020	O trabalho propôs um sistema de diagnóstico automatizado, auxiliado por computador, que pode realizar diagnósticos remotos em campo com alta precisão, exigindo menos demandas computacionais. A estrutura proposta consiste em duas partes principais, que são a contagem de glóbulos vermelhos e a classificação do estágio do ciclo de vida do parasita.	Os resultados experimentais mostraram que os métodos propostos conseguiram contar e classificar corretamente com 97,94% e 98,12% de precisão, respectivamente. O sistema geral pode atingir 96,18% de precisão.	23.000 Imagens Pacientes não informado	Sen: 95% Espe: 98%	Aprimorar o sistema para classificar mais espécies de malária, como <i>P.vivax</i> , <i>P.ovale</i> e <i>P.malariae</i> , e realizar segmentação semântica para RBC, a fim de eliminar o fundo, em vez de usar a imagem padrão de técnicas de processamento que contêm muitos parâmetros de ajuste.
Yang 2020	Desenvolveu o primeiro método de aprendizagem profunda que pode detectar parasitas de malária em imagens de esfregaço de sangue espesso, e pode ser executado em smartphones utilizando a rede CNN.	Nossos resultados experimentais demonstram a praticidade de nosso método para detecção automática de parasitas da malária, com alta sensibilidade diagnóstica.	1.818 Imagens 150 pacientes	Sen: 93% Espe: 94%	Melhorar o desempenho dos sistemas automatizados de métodos de detecção de parasitas usando técnicas de conjunto de rede, visando melhorar seu tempo de execução em smartphones.
Quan 2020	O estudo propôs uma rede de classificação inovadora e eficiente, denominada Rede Circular Densa Atenta (ADCN), que se baseia em Redes Neurais	Os experimentos mostram que os métodos de detecção de imagem baseados em rede neural são promissores para detectar células vermelhas do	27.558 Imagens 200 pacientes	Sen: 95% Espe: 97%	O método não pode classificar corretamente as três células não infectadas. Pode ser causado por artefatos de coloração ou impurezas nessas imagens de

	Convolucionais (CNN) para a detecção da malária.	sangue infectadas, indicando uma alta sensibilidade diagnóstica.			células não infectadas. O aparecimento de artefatos de coloração ou impurezas é muito semelhante ao do plasmódio, o que interfere na capacidade de classificação dos modelos.
Morang' 2020	O objetivo foi avaliar abordagens de aprendizado de máquina (ML), que podem classificar com precisão infecções não maláricas, malária não complicada e malária grave, utilizando parâmetros hematológicos.	O estudo fornece métodos de prova de conceito que classificam malária não complicada e malária grave a partir de infecções não maláricas, mostrando que a abordagem de ML é uma ferramenta viável para apoio à decisão clínica.	2.207 Imagens Pacientes não informado	Sen: 97% Espe: 91%	O trabalho adicional é calibrar e melhorar a capacidade de classificação do modelo usando mais dados de outras configurações geográficas e de transmissão, grupos demográficos, coinfeções e diferentes gravidades de doenças.
Pattanaik 2020	Um novo trabalho alternativo foi feito harmoniosamente usando técnicas de Rede Neural Artificial de Link Funcional (FLANN) e Autoencoder Empilhado Sparse (SSAE) para detecção de parasita da malária.	O esquema CAD proposto, fornece eficácia e eficiência mais ricas para o conjunto de dados da malária em comparação com outras técnicas de aprendizagem profunda, melhorando a decisão de diagnóstico e de gestão.	1.182 Imagens pacientes não informado	Sen: 93% Espe: 83%	Para uma melhor análise e classificação mais profunda das imagens de esfregaço de sangue, é necessário desenvolver um novo modelo de aprendizagem profunda simplificado para classificar os diferentes tipos de plasmódio da malária.
Joshi 2020	Utilizou o aprendizado profundo como método de uma abordagem usando uma Rede Neural Convolucional (CNN) para	O método possui um desempenho superior, pois mesmo após o uso de uma arquitetura de rede neural pequena reduz o	27.558 Imagens Pacientes não informado	Sen: 99% Espe:99%	-

	detectar malária a partir de imagens de células microscópicas usando classificação de imagens. Foram investigadas duas abordagens de treinamento, ambas foram comparadas com base no desempenho e, ao fim, foi selecionada a melhor abordagem.	tempo computacional além de dar ao método uma vantagem sobre os outros já existentes que usam modelos CNN pesados.			
Vijayalakshmi 2020	Foi avaliado um modelo VGG-SVM proposto. A imagem digital de malária foi gerada pela aquisição de imagens de exame de sangue de pacientes infectados e não infectados, e comparados com modelos de Rede Neural (CNN) de geração.	A unificação do VGG19-SVM mostra superioridade sobre os modelos CNN existentes em todos os indicadores de desempenho, como acurácia, sensibilidade, especificidade, precisão	2.550 Imagens 50 pacientes	Sen: 93% Espe: 92%	O sistema proposto é treinado para reconhecer parasitas da malária <i>P. falciparum</i> infectados e não infectados. Deve-se obter estudos para classificar também outros tipos de parasitas da malária.
Ragb 2020	Um algoritmo de rede neural convolucional profunda é proposto neste artigo para auxiliar na identificação precisa de células parasitárias de esfregaços de sangue vermelho.	É fortemente implícito nos dados que a complexidade de um modelo tem correlação positiva com o desempenho do modelo no alvo conjunto de dados.	27.558 Imagens 150 pacientes	Sen: 97% Espe: 97%	A análise contínua é necessária para refutar a hipótese nula sobre se a melhoria de precisão observada usando uma taxa de aprendizado cíclica está relacionada à pontuação de complexidade.
Sheekar 2020	O artigo propõe um novo modelo de aprendizado de máquina altamente robusto baseado em uma rede neural convolucional	O modelo Fine-Tuned CNN forneceu uma alta taxa de precisão em comparação com os outros modelos.	25.000 Imagens Pacientes não informado	Sen: 93% Espe: 98%	A única desvantagem da rede neural convolucional ajustada é que, apesar de ser um processo muito econômico,

	(CNN) que classifica e prediz automaticamente células infectadas em finos esfregaços de sangue em lâminas de microscópio padrão.				demanda mais tempo.
Militante 2019	O estudo avaliou o desempenho de várias arquiteturas da CNN na detecção e classificação de doenças infectadas com malária e não infectadas. O autor determina experimentalmente o modelo CNN ideal para extrair recursos dos dados de imagem da célula.	Os resultados mostram que os modelos ResNet, GoogleNet e VGGNet são os melhores modelos CNN, alcançando uma taxa de precisão que varia de 90% a 96% para detecção de malária em um aprendizado profundo adaptativo.	27.558 Imagens	Sen: 90% Espe: 96%	-
Adamjee 2019	Foram usados dois conjuntos de dados que contém imagens microscópicas de esfregaço de sangue e por meio de técnicas de aprendizagem profunda, como CNN, LesNet, ResNet, criou-se um modelo que pode classificar essas imagens.	O modelo é capaz de identificar padrões e aprender características com um precisão de até 94%.	27.000 Imagens Pacientes não informado	Sen: 95% Espe: 95%	-
Molina 2019	Este estudo teve como objetivo desenvolver uma abordagem de aprendizado de máquina capaz de discriminar eritrócitos parasitados não só de normais, mas também de outras inclusões de eritrócitos, como	O método proposto atinge um alto desempenho diagnóstico no reconhecimento de glóbulos vermelhos infectados com malária, juntamente com outras inclusões eritrocitárias frequentes	15.560 Imagens 87 pacientes	Sen: 100% Espe: 90%	Usar imagens diferentes do mesmo esfregaço no treinamento e na avaliação pode resultar em uma superestimação da precisão.

	corpos de Howell-Jolly e Pappenheimer, pontilhado basofílico, bem como plaquetas que recobrem os glóbulos vermelhos.				
Gopakumar 2018	Este artigo apresenta uma abordagem baseada em empilhamento de foco para detecção quantitativa automatizada de <i>P. falciparum</i> malária por esfregaço de sangue. Para a detecção, é usada uma rede neural convolucional (CNN) projetada sob medida operando na pilha de foco de imagens	Os resultados produzidos neste artigo sugerem o uso de CNN em vez de classificadores tradicionais como o SVM para uma melhoria considerável na especificidade e sensibilidade e também sugere operar em uma pilha de foco de imagens para o diagnóstico da malária	1.120 Imagens	Sem: 97% Espe: 98%	-
Gezahegn 2018	Neste artigo, são apresentadas comparações de técnicas convencionais de segmentação de imagens para extrair eritrócitos infectados com malária.	Concluiu-se que, se houver banco de dados suficiente de imagens de diferentes espécies e estágios do parasita da malária, os parasitas podem ser detectados e classificados com boa qualidade usando algoritmos de aprendizado de máquina como SIFT e SVM	300 Imagens	Sen: 80% Espe: 76%	No entanto, algumas imagens são classificadas incorretamente, porque não tiveram dados suficientes para treinamento e teste. Além disso, as imagens não foram pré-processadas, a qualidade das imagens coletadas varia, porque foi coletado de fontes diferentes, Também nota-se que as células livres de parasitas estavam altamente coradas e eles foram classificados erroneamente.

Oluboja 2017	Foi utilizado um método automático de detecção do parasita da malária usando processamento de imagens e comparado com várias técnicas de aprendizado de máquina para ver qual delas teve melhor desempenho	O algoritmo Fine Gaussian SVM teve uma taxa de verdadeiro positivo de 99,8% na detecção do eritrócito infectado com plasmódio.	13.300 Imagens Pacientes não informado	Sen: 82% Espe: 79%	-
Dave 2017	Este trabalho trata da estimativa automática da densidade parasitária em parasitas por microlitro de sangue a partir de imagens microscópicas de esfregaço de sangue espesso corado com Giemsa.	A discrepância na contagem automatizada de parasitas pelo algoritmo proposto é de 7,14%, o que é adequado para o diagnóstico auxiliado por computador (CAD) da malária, de acordo com os padrões de controle de qualidade da Organização Mundial da Saúde (OMS)	87 Imagens 5 pacientes	Sen: 86% Espe: 96%	A precisão pode ser melhorada com o uso de mais imagens para treinamento, melhorando a qualidade do slide e melhorando o método de aquisição de imagens.
Mehanian 2017	Desenvolveu-se um sistema de visão por computador que alavanca o aprendizado profundo para identificar parasitas da malária em micrografias de esfregaços de sangue espessos preparados em campo.	Os testes internos indicam que o sistema atingiu, até o momento, uma precisão de diagnóstico de malária suficiente para atingir o nível de competência 1 na avaliação de competência externa da OMS de microscopistas de malária para <i>P. falciparum</i> , o que significa que ele tem um	1.452 Imagens 101 pacientes	Sen: 92% Espe: 94%	O sistema pode falhar quando confrontado com novas preparações de lâmina ou artefatos aos quais não foi exposto. Essa tendência pode ser amenizada à medida que o material recém-encontrado é classificado e adicionado à sua biblioteca por meio de atualizações.

		desempenho semelhante ao de microscopistas bem treinados para esta espécie.			
Binbin 2017	Foi desenvolvido um método para identificar a presença de parasitas da malária em imagens de esfregaço de sangue periférico humano usando uma rede de crença profunda (DBN).	O método proposto teve um desempenho significativamente melhor do que os outros métodos de última geração com um F-score de 89,66%, uma sensibilidade de 97,60% e especificidade de 95,92%.	630 Imagens	Sen: 97% Espe: 95%	Como este estudo usou reconhecimento de padrões genéricos e arquitetura de aprendizado profundo, ele pode ser facilmente aproveitado para o diagnóstico de uma variedade de outras anormalidades relacionadas à hematologia.
Liang 2016	Este estudo propõe um novo e robusto modelo de aprendizado de máquina baseado em uma rede neural convolucional (CNN) para classificar automaticamente células únicas em esfregaços de sangue em lâminas de microscópio padrão como infectadas ou não infectadas.	O modelo CNN mostra superioridade sobre o modelo de transferência de aprendizagem em todos os indicadores de desempenho, como sensibilidade (96,99% vs 89,00%), especificidade (97,75% vs 94,98%),	27.580 Imagens	Sen: 96% Espe: 97%	-
Parck 2016	Este artigo apresenta um método de análise automatizado para detecção e estadiamento de glóbulos vermelhos infectados pelo parasita da malária <i>P. falciparum</i> no estágio de	Os resultados mostram que o LDC fornece a maior precisão de até 99,7% na detecção de células infectadas em estágio de esquizontes em comparação com	1.214 Imagens	Sen: 99% Espe: 83%	Embora seja necessário um desempenho superior para contar com o algoritmo automatizado para selecionar os cursos de tratamento, a capacidade da abordagem para

	trofozoíto ou esquizontes.	RBCs não infectados.			detectar infecção sugere que ela pode ser usada como uma ferramenta de triagem com discriminação de estágio posterior conduzida por meio de interpretação manual, se necessário.
Das 2015	O artigo propôs um quadro abrangente de caracterização de imagem e classificação para detecção de estágio infectado por malária, usando imagens microscópicas de esfregaços finos de sangue.	A avaliação de desempenho da metodologia proposta mostra que a rede perceptron multicamada fornece maior precisão para o reconhecimento de eritrócitos infectados com malária e classificação do estágio infectado.	750 Imagens	Sen: 100% Espe: 98%	-
Linder 2014	O estudo propôs um método usando detecção de visão computacional e visualização apenas das regiões de amostra mais relevantes para o diagnóstico em esfregaços de sangue digitalizados.	O sistema fornece um novo método para triagem de esfregaço de sangue com uma necessidade significativamente reduzida de exame visual e tem potencial para aumentar o rendimento no diagnóstico da malária.	630 Imagens 31 pacientes	Sen: 95% Espe: 100%	Uma alternativa interessante para a abordagem é um experimento público em larga escala onde imagens de esfregaços de sangue com suspeita de malária foram classificadas por 1.000 intérpretes não treinados e de origem coletiva em todo o mundo e combinadas em uma decisão diagnóstica, resultando em uma precisão comparável à de microscopistas especialistas.
Chayadevi 2014	Este artigo apresenta uma	O melhor desempenho de	476 Imagens	Sen: 94% Espe: 94%	No futuro, o trabalho será

	abordagem eficiente para detecção automática de malária com segmentação de cores baseada em difusa, extração de características fractais e classificação de rede neural ART.	98,52% foi registrado para o classificador ART Receiver Operating Characteristic Curve (ROC).	Pacientes não informado		estendido para identificar diferentes tipos de parasitas da malária com mais precisão.
Das 2013	O objetivo deste artigo é abordar o desenvolvimento da caracterização e classificação de parasita de malária assistida por computador usando a abordagem de aprendizagem por máquina com base em imagens microscópicas de luz de esfregaços de sangue periférico.	Os resultados mostram que a abordagem Bayesiana fornece a maior precisão, ou seja, 84% para a classificação da malária,	600 Imagens Pacientes não informado	Sen: 97% Espe: 88%	A metodologia proposta fornece capacidade discriminatória significativa para diferenciar ambos <i>P. falciparum</i> e <i>P. vivax</i> .
Ghosh 2013	Este artigo tem como objetivo introduzir uma abordagem de análise de padrões texturais para <i>P. vivax</i> a partir de esfregaço sanguíneo fino corado com Leishman.	Na abordagem, as características texturais diferenciam significativamente eritrócitos saudáveis e infectados a uma taxa de 95% (usando SVM) e 98% (Usando Bayes'), o que, por sua vez, proporcionará uma decisão adequada na triagem rápida e em situação crítica.	150 Imagens Pacientes não informado	Sem: 96% Espe: 99%	-
Vink 2013	O estudo propôs um sistema de scanner de diagnóstico parasitológico fácil de usar para	O sistema apresenta desempenho superior em comparação com propostas	5.420 Imagens Pacientes não informado	Sen: 75% Espe: 99%	Como os parasitas da malária no sangue do paciente podem ter várias condições que

	malária baseado em visão, com foco em baixas densidades da malária.	alternativas relevantes na literatura.			afetam a morfologia do parasita, o trabalho futuro deve ser feito apenas no sangue de pacientes positivos para a malária.
Mavandadi 2012	Neste trabalho, investigou se as capacidades inatas de reconhecimento visual e aprendizado de humanos não treinados podem ser usadas na condução de análises microscópicas confiáveis de amostras biomédicas para o diagnóstico.	Especificamente, usando jogadores não especialistas, relatamos o diagnóstico de glóbulos vermelhos infectados com malária com uma precisão de 1,25% das decisões de diagnóstico feitas por um profissional médico treinado.	7.045 Imagens Pacientes não informado	Sen: 97% Espe: 99%	A metodologia proposta pode ser expandida para incluir uma 'plataforma de treinamento'. Assumindo a expansão desta plataforma de diagnósticos crowdsourced e a geração de grandes bancos de dados de imagens com rótulos diagnósticos corretos.
Maity 2012	Uma estrutura acessível pela web para armazenamento automatizado de imagens microscópicas compactadas e triagem baseada em textura do parasita da malária foi desenvolvida para fornecer diagnóstico rápido e eficiente mesmo em clínicas de saúde pública remotas.	A partir do resultado, verificou-se que o classificador NBTree fornece maior precisão para classificar <i>P. vivax</i> e <i>P. falciparum</i> .	100 Imagens Pacientes não informado	Sen: 99% Espe: 99%	-
Yunda 2011	O artigo descreve um método de análise de gota espessa para a detecção do parasita da malária no sangue, realizado a partir da análise de imagens.	A implementação do método focado na detecção de bordas e regiões, não apresentou bons resultados para a segmentação de imagens de	248 Imagens Pacientes não informado	Sen: 81% Espe: 74%	Os resultados obtidos com redes neurais de uma camada oculta, tanto em sensibilidade quanto em especificidade, não foram tão bons quanto os resultados obtidos

		esfregação de sangue espesso. N			usando redes neurais de duas camadas ocultas. Isso é compreensível devido à complexidade do sistema que dificulta a separação das várias classes em uma única superfície.
Anggraini 2011	Este estudo se propõe a desenvolver um novo algoritmo de processamento de imagem para detectar de forma confiável a presença de parasitas da malária de <i>P. falciparum</i> neste esfregação de amostra de sangue periférico corada com Giemsa.	O modelo de classificação identificou eritrócitos infectados com sensibilidade de 92,59%, especificidade de 99,65%.	773 Imagens Pacientes não informado	Sen: 92% Espe: 99%	Vários problemas foram identificados quando o sistema proposto foi utilizado para analisar imagens com quantidade significativa de eritrócitos aglomerados. Além disso, o recurso de razão a/b falhou em identificar eritrócitos infectados quando os parasitas estavam no estágio de trofozoíto muito inicial, no qual o citoplasma do parasita era pouco aparente.
Savkare 2011	Neste trabalho é proposta uma técnica automática para detecção de parasitas da malária a partir de imagens de sangue, extraindo glóbulos vermelhos de imagens de sangue e classificando como normais ou infectados por parasitas.	A extração de glóbulos vermelhos atinge um desempenho confiável e a classificação real das células infectadas.	30 Imagens Pacientes não informado	Sem: 93% Espe: 93%	-

Questionário de avaliação do risco de viés

Fase 1: Declaração a pergunta de revisão:

Pacientes (configuração, uso pretendido do teste de índice, apresentação, teste prévio):

Teste(s) de índice:

Padrão de referência e condição de destino:

Fase 2: Desenho do diagrama de fluxo para o estudo primário

Fase 3: Risco de viés e julgamentos de aplicabilidade

DOMÍNIO 1: SELEÇÃO DO PACIENTE

A. Risco de viés

Descrever os métodos de seleção de pacientes:

- Foi uma amostra consecutiva ou aleatória de pacientes inscritos? Respostas:

Sim/Não/Incerto.

- Um projeto de caso-controle foi evitado? Respostas: Sim/Não/Incerto.

- O estudo evitou exclusões inadequadas? Respostas: Sim/Não/Incerto.

- A seleção de pacientes poderia ter introduzido viés? RISCO: BAIXO/ALTO/INCLARA

B. Preocupações com a aplicabilidade:

Descrever os pacientes incluídos (teste prévio, apresentação, uso pretendido do teste de índice e configuração):

Há preocupação de que os pacientes incluídos não correspondam à pergunta de revisão:

PREOCUPAÇÃO: BAIXA / ALTA / INCERTO?

DOMÍNIO 2: TESTE(S) DE ÍNDICE

Se mais de um teste de índice foi usado, preencha para cada teste.

A. Risco de viés

Descrever o teste de índice e como ele foi conduzido e interpretado:

- Os resultados do teste do índice foram interpretados sem conhecimento dos resultados do padrão de referência? Respostas: Sim/Não/Incerto

- Se um limite foi usado, ele foi pré-especificado? Respostas: Sim/Não/Incerto

A condução ou interpretação do teste de índice pode ter introduzido viés? RISCO: BAIXO / ALTO / INCERTO

B. Preocupações com a aplicabilidade:

Há preocupação de que o teste de índice, sua conduta ou interpretação sejam diferentes da questão de revisão? PREOCUPAÇÃO: BAIXA / ALTA / INCERTO

DOMÍNIO 3: PADRÃO DE REFERÊNCIA

A. Risco de viés

Descrever o padrão de referência e como ele foi conduzido e interpretado:

- É provável que o padrão de referência classifique corretamente a condição alvo? Respostas: Sim/Não/Incerto.

- Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem conhecimento dos resultados do teste índice? Respostas: Sim/Não/Incerto.

O padrão de referência, sua conduta ou sua interpretação poderiam ter introduzido viés?

RISCO: BAIXO / ALTO / INCERTO

B. Preocupações com a aplicabilidade:

Existe a preocupação de que a condição alvo definida pelo padrão de referência não corresponda à questão de revisão? PREOCUPAÇÃO: BAIXA / ALTA / INCERTO

DOMÍNIO 4: FLUXO E TEMPO

A. Risco de viés

Descrever os pacientes que não receberam o(s) teste(s) índice e/ou padrão de referência ou que foram excluídos da tabela 2x2 (consulte o diagrama de fluxo): Descrever o intervalo de tempo e quaisquer intervenções entre o(s) teste(s) de índice e o padrão de referência:

- Houve um intervalo apropriado entre o(s) teste(s) índice e o padrão de referência?

Respostas: Sim/Não/Incerto.

- Todos os pacientes receberam um padrão de referência? Respostas: Sim/Não/Incerto.

- Os pacientes receberam o mesmo padrão de referência? Respostas: Sim/Não/Incerto.

- Todos os pacientes foram incluídos na análise? Respostas: Sim/Não/Incerto.

O fluxo de pacientes pode ter introduzido viés? RISCO: BAIXO / ALTO / INCERTO

Tabela D - CHECKLIST REVISÃO SISTEMÁTICA (baseado em PRISMA - www.prisma-statement.org)

CHECK LIST DE REVISÃO SISTEMÁTICA		
Tópico	Item	Localização
Título	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, metanálise ou ambas.	Capa
Resumo estruturado	Apresente um resumo estruturado, incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática (revisão ainda não registrada).	Resumo e <i>Abstract</i>
Racional	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	Item 1.3
Objetivos	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com	Item 1.4

	referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudos (PICOS).	
Protocolo e Registro	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex.: endereço eletrônico) e, se disponíveis, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	Registrado no PROPERO: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/ ID: CRD42022288837
Critérios de elegibilidade	Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do segmento) e características dos relatos (ex.: anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	Item 4.2
Fontes de informação	Descreva todas as fontes de informação na busca.	Item 4.3
Busca	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os	Item 4.3

	limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	
Seleção de Estudos	Apresente o processo de seleção dos estudos.	Item 4.3
Processo de coleta de dados	Descreva o método de extração de dados dos artigos.	Item 4.4
Lista de dados	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.	Item 4.4
Risco de viés em cada estudo	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo, incluindo a especificação (se foi feita durante o estudo ou no nível de resultados), e como essa informação foi usada na análise de dados.	Item 4.6
Medidas de sumarização	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados.	Item 4.7
Síntese de resultado	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de	Item 4.7

	consistência para cada metanálise.	
Risco de viés entre estudos	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	Item 4.6
Análises adicionais	Descreva métodos de análise adicional, se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	Não aplicável
Seleção de Estudos	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	Figura 12
Características de estudos	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados e as citações.	Tabela dos sistemas
Risco de viés em cada estudo	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados.	Figura 13
Resultado dos estudos individuais	Para todos os desfechos	Tabela 7

	considerados (benefícios ou riscos), presente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção; (b) efeitos estimados e intervalos de confiança.	
Síntese de Resultados	Apresente resultados para cada meta análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	Tabela 6
Risco de viés entre os estudos	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos.	Não avaliável
Análises adicionais	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, meta regressão)	Não avaliável
Sumário de evidências	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e	Item 5

	formuladores de políticas).	
Limitações	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos.	Item 5
Conclusões	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas	Item 6
Financiamento	Descreva fontes de financiamento para revisão sistemática e outros suportes.	Não há financiamento

Fonte: elaborada pela autora, 2022

Questionário de submissão na plataforma PROSPERO

ID: CRD42022288837

Systematic review

Fields that have an **asterisk (*)** next to them means that they **must be answered**. **Word limits** are provided for each section. You will be unable to submit the form if the word limits are exceeded for any section. **Registrant** means the person filling out the form.

This record cannot be edited because it has been marked as out of scope

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

Aplicação da inteligência artificial na pesquisa de malária: uma avaliação entre o padrão ouro de diagnóstico da malária e sistema de diagnóstico automatizado utilizando inteligência artificial

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

09/04/2021

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

30/04/2023

5. * Stage of review at time of this submission.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed.

Update this field each time any amendments are made to a published record.

The review has not yet started: No

PROSPERO	 National Institute for Health Research	
International prospective register of systematic reviews		
Preliminary searches	No	Yes
Piloting of the study selection process	No	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	Yes
Data extraction	Yes	No
Risk of bias (quality) assessment	Yes	No
Data analysis	Yes	No
Provide any other relevant information about the stage of the review here.		

7. * Named contact email.

Give the electronic email address of the named contact.

9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.

Mr Elisangela Nunes da silva, Universidade Estadual da Paraíba
 Robson Pequeno de Sousa, Universidade Estadual da Paraíba

13. * Conflicts of interest.

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic).

None

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.

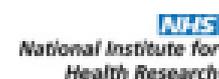
16. * Searches.

State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment below.)

IEEE Explores 04-06-2021 artigos em inglês artigos dos últimos 10 anos

Portal de Periódicos da CAPES:27-10-2021, artigos em inglês, artigos dos últimos 10 anos

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

Avaliação de métodos de diagnóstico da malária em dispositivos automatizados utilizando inteligência artificial, comparando com o padrão ouro de diagnóstico da malária

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Diagnóstico da malária por meio de dispositivos automatizados utilizando inteligência artificial, microscopia

Crterios de exclusão

22. * Types of study to be included.

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

Não há restrições a tipos de estudos

24. * Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

resultados dos estudos contendo detalhes de sensibilidade, precisão diagnósticas.

26. * Data extraction (selection and coding).

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

*** Explorar o uso de técnicas de inteligência artificial utilizada para o uso no melhoramento diagnóstico da malária.**

*** Incluir informações que se comprovem que o método utilizado de inteligência artificial pode auxiliar no diagnóstico da malária**

28. * Strategy for data synthesis.

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This should be stated and describe how the proposed approach will be applied to your data. If meta-analysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

Serão analisadas as variáveis SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE e CURVA ROC e serão aplicados os seguintes métodos estatístico visando as análises descritiva e inferencial: A: Síntese de média, mediana, desvio-padrão e coeficiente de variação. B: Produção de gráficos de normalidade: box-plot. C: Aplicação

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

NHS
National Institute for
Health Research

dos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. D: Aplicação de testes de hipóteses:
Teste de Mediana de amostras independentes (teste U de Mann-Whitney de amostras independentes).
Teste de Mediana de amostras independentes (teste H de Kruskal-Wallis de amostras independentes).

30. * Type and method of review.

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

Type of review

Cost effectiveness

No

Diagnostic

No

Epidemiologic

No

Individual patient data (IPD) meta-analysis

No

Intervention

No

Living systematic review

No

Meta-analysis

No

Methodology

No

Narrative synthesis

No

Network meta-analysis

No

Pre-clinical

No

Prevention

No

Prognostic

No

Prospective meta-analysis (PMA)

No

Review of reviews

No

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

 National Institute for
Health Research

Service delivery

No

Synthesis of qualitative studies

No

Systematic review

Yes

Other

No

Health area of the review

Alcohol/substance misuse/abuse

No

Blood and immune system

Yes

Cancer

No

Cardiovascular

No

Care of the elderly

No

Child health

No

Complementary therapies

No

COVID-19

No

Crime and justice

No

Dental

No

Digestive system

No

Ear, nose and throat

No

Education

No

PROSPERO**International prospective register of systematic reviews**

Endocrine and metabolic disorders

No

Eye disorders

No

General interest

No

Genetics

No

Health inequalities/health equity

No

Infections and infestations

No

International development

No

Mental health and behavioural conditions

No

Musculoskeletal

No

Neurological

No

Nursing

No

Obstetrics and gynaecology

No

Oral health

No

Palliative care

No

Perioperative care

No

Physiotherapy

No

Pregnancy and childbirth

No

Public health (including social determinants of health)

No

Rehabilitation

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

No

Respiratory disorders

No

Service delivery

No

Skin disorders

No

Social care

No

Surgery

No

Tropical Medicine

No

Urological

No

Wounds, injuries and accidents

No

Violence and abuse

No

32. * Country.

Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the countries involved.

34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format)

Add web link to the published protocol.

Or, upload your published protocol here in pdf format. Note that the upload will be publicly accessible.

No I do not make this file publicly available until the review is complete

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

Diagnóstico, malária, inteligência artificial

38. * Current review status.

Update review status when the review is completed and when it is published. New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission.

Please provide anticipated publication date:

Review_Ongoing

40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission). List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

Give the link to the published review or preprint.