

NOTA SÔBRE A APLICAÇÃO DA ANÁLISE
SEQÜENCIAL NA ROTINA DE LABORATÓRIO
DE UMA CAMPANHA DE ERRADICAÇÃO DE
MALÁRIA. AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE
DIAGNÓSTICA DE MICROSCOPISTAS *

ELZA S. BERQUÓ **

VICTORIO BARBOSA ***

A grande maioria dos países que estão em Campanha de Erradicação da Malária, tem adotado, segundo pudemos depreender do estudo dos seus Manuais das Operações de Epidemiologia, o seguinte critério para a revisão de lâminas: os laboratórios de zonas, em número variável conforme o programa que está sendo desenvolvido, devem enviar no fim de cada mês, para o Laboratório Central, tôdas as lâminas positivas e no mínimo 10% das negativas para serem submetidas à revisão, permitindo assim, avaliar o grau de fidedignidade dos resultados.

Êste critério apresenta um sério inconveniente do ponto de vista administrativo. De fato, dado o grande volume de negativos, o Laboratório Central, para estar apto à revisão dos 10% de negativos, todos os meses, deverá contar com um número relativamente elevado não só de técnicos diferenciados como também de instalações e material adequados.

O fato dêste percentual ser, até certo ponto, arbitrário, aliado às conseqüências do considerável volume de trabalho daí decorrente, levou-nos a pensar em um método, para análise dos negativos, que pudesse, ao menos em média, proporcionar uma economia de exames (revisões).

Êste é o método seqüencial¹ que ora começa a ser divulgado em conexão com as ciências biológicas.

Entregue para publicação em 10-12-1958.

* Trabalho das Cadeiras de Bioestatística (Prof. Subst. Elza S. Berquó) e de Epidemiologia e Profilaxia gerais e especiais (Prof. A. L. Ayroza Galvão) da Faculdade de Higiene e Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

** Professor Catedrático substituto de Bioestatística da Faculdade de Higiene e Saúde Pública da Universidade de São Paulo e Docente-Livre da Cadeira de Bioestatística da Faculdade de Higiene da Universidade de São Paulo.

*** Assistente da Cadeira de Epidemiologia e Profilaxia gerais e especiais da Faculdade de Higiene e Saúde Pública da Universidade de São Paulo e Assessor das Operações de Epidemiologia do Serviço de Profilaxia da Malária do Estado de São Paulo.

Admitindo-se que esta economia tanto em pessoal quanto em material fôsse conseguida pelo uso do referido método, achamos que, antes dêle ser possivelmente adotado como rotina no Serviço de Profilaxia da Malária do Estado de São Paulo, seria altamente desejável que os técnicos do Laboratório Central fôssem calibrados de acôrdo com o padrão considerado bom no Serviço em aprêço, tanto no que se refere ao diagnóstico, como avaliação das qualidades e defeitos das preparações.

Neste trabalho, que será o primeiro de uma série a ser publicado, começamos pela calibração dos técnicos do Laboratório Central quanto ao diagnóstico de espécie dos parasitas da malária.

Para o Laboratório Central as conseqüências de um êrro de diagnóstico são mais sérias quando se trata de uma lâmina positiva do que quando a lâmina é negativa, pois no primeiro caso, um caso de malária seria negligenciado. Por esta razão, a calibração dos técnicos seria feita usando apenas os resultados obtidos na leitura de lâminas positivas. Todavia, lâminas negativas seriam incluídas no lote a ser examinado com a finalidade exclusiva de evitar que o técnico após várias leituras pudesse descobrir tratar-se de uma bateria de lâminas tôdas positivas, invalidando dessa maneira, os resultados.

A habilidade de um técnico diagnosticar uma lâmina corretamente é influenciada pela qualidade da lâmina; o diagnóstico de uma lâmina de má qualidade é mais difícil do que o de uma lâmina bem preparada. O Laboratório Central distingue quatro categorias de lâminas, a saber: padrão, boas, médias e ruins. Seria altamente desejável que a proporção de lâminas ruins fôsse reduzida a um mínimo, mas, desde que é difícil garantir que na prática isto sempre aconteça, o Laboratório Central quer estar seguro de que um técnico seja capaz de acertar pelo menos 90% das lâminas lidas ainda mesmo quando a bateria apresentada contenha as 4 categorias em igual proporção. Um técnico será, então, considerado "satisfatório" no que se refere ao diagnóstico de espécie se a proporção de lâminas positivas que êle é capaz de acertar, p , é maior do que 90% e "não satisfatório" se p é menor do que 90%. Nestas condições o problema de classificar um microscopista se traduz em pôr em prova a hipótese:

$$H_0 : p \leq p_0 = 90\%$$

contra a alternativa

$$H_1 : p > p_0 = 90\%$$

Do ponto de vista prático, o Laboratório Central achou razoável:

- 1) Fixar em 5% o risco máximo de dizer que um técnico é "satisfatório" quando de fato êle é "não satisfatório", isto é, $\alpha = 5\%$.

2) Selecionar um valor de p , digamos $p_1 = 95\%$, e permitir que ocasionalmente um técnico com nível superior a 90% possa ser considerado “não satisfatório” se ele não obtiver mais do que 95% de acêrto.

3) Fixar em 15% o risco máximo de dizer que um técnico é “não satisfatório” quando, de fato, o seu nível é superior a 95% , isto é, $\beta = 15\%$.

Conhecidas estas três quantidades o método sequencial consiste no seguinte. Depois do exame de cada lâmina, calcula-se:

$m =$ número total de lâminas examinadas até o presente momento.

$x_m =$ número total de lâminas acertadas dentre as m examinadas.

Se

$$x_m \geq 3,790 * + 0,927 ** m$$

o processo terminará na $m - e$ 'sima leitura com a rejeição de H_0 , isto é, o técnico é considerado “satisfatório”.

Se

$$x_m \leq - 2,469 *** + 0,927 m$$

o processo terminará na $m - e$ 'sima leitura com a aceitação de H_0 , isto é, p é maior do que 95% ou seja o técnico é considerado “não satisfatório”.

$$* \quad U = \frac{\log \frac{1 - \beta}{\alpha}}{\log \frac{p_1 (1 - p_0)}{p_0 (1 - p_1)}} = \frac{\log \frac{1 - 0,15}{0,05}}{\log \frac{0,95 (1 - 1,90)}{0,90 (1 - 0,95)}} = 3,790$$

$$** \quad V = \frac{\log \frac{1 - p_0}{1 - p_1}}{\log \frac{p_1 (1 - p_0)}{p_0 (1 - p_1)}} = \frac{\log \frac{1 - 0,90}{1 - 0,95}}{\log \frac{0,95 (1 - 0,90)}{0,90 (1 - 0,95)}} = 0,927$$

$$*** \quad W = \frac{\log \frac{\beta}{1 - \alpha}}{\log \frac{p_1 (1 - p_0)}{p_0 (1 - p_1)}} = \frac{\log \frac{0,15}{1 - 0,05}}{\log \frac{0,95 (1 - 0,90)}{0,90 (1 - 0,95)}} = - 2,469$$

Se

$$- 2,469 + 0,927 m < x_m < 3,790 + 0,927 m$$

o técnico examinará mais uma lâmina e todo o processo acima será repetido.

O número médio esperado de lâminas necessário para atingirmos uma decisão é igual a 75 * se H_0 for verdadeira e igual a 136 ** se H_1 for verdadeira. Em ambos os casos este número médio é menor do que aquele necessário no processo clássico para o mesmo α , β e p_1 , ou seja, $N = 207$ ***.

O experimento foi planejado da seguinte maneira. Uma bateria de aproximadamente 200 lâminas positivas confeccionadas pelo Laboratório Central e contendo as categorias padrão, boas, médias e ruins, na mesma proporção, seria utilizada. As lâminas depois de numeradas de 1 a 200, seriam colocadas numa mesma ordem casual com o auxílio da Tabela dos Números Casuais². Em seguida, seriam apresentadas ao microscopista, uma de cada vez, para o diagnóstico. Depois de feita a leitura, verificar-se-ia se o exame estava certo ou errado e um ponto (m, x_m) seria projetado no gráfico 1. Se o ponto estivesse sobre ou acima da reta

$$x_m = 3,790 + 0,927 m$$

o experimento terminaria com a rejeição de H_0 . Se o ponto estivesse sobre ou abaixo da reta

$$x_m = - 2,469 + 0,927 m$$

o experimento terminaria com a aceitação de H_0 . Se o ponto estivesse entre as duas retas, o microscopista receberia a lâmina seguinte.

Os pontos projetados no gráfico 1 se referem à aferição, segundo o plano acima, descrito, de um microscopista o qual, como mostra o referido gráfico 1, foi aceito como satisfatório após 52 leituras.

$$* \quad \bar{n}_0 = \frac{W - \alpha (W - U)}{p_0 - V} = \frac{- 2,469 - 0,05 (- 2,469 - 3,790)}{0,90 - 0,927} = 75$$

$$** \quad \bar{n}_1 = \frac{U + \beta (W - U)}{p_1 - V} = \frac{3,790 + 0,15 (- 2,469 - 3,790)}{0,95 - 0,927} = 136$$

$$*** \quad N = \frac{[t_\beta p_1 (1 - p_1) + t_\alpha p_0 (1 - p_0)]^2}{(p_0 - p_1)^2}$$

$$= \frac{(1,04 \times 0,95 \times 0,05 + 1,64 \quad 0,90 \times 0,10)^2}{0,05^2} \cong 207$$

onde t_α e t_β são os valores na curva normal reduzida que tem à sua direita $\alpha\%$ e $\beta\%$ respectivamente da área total.

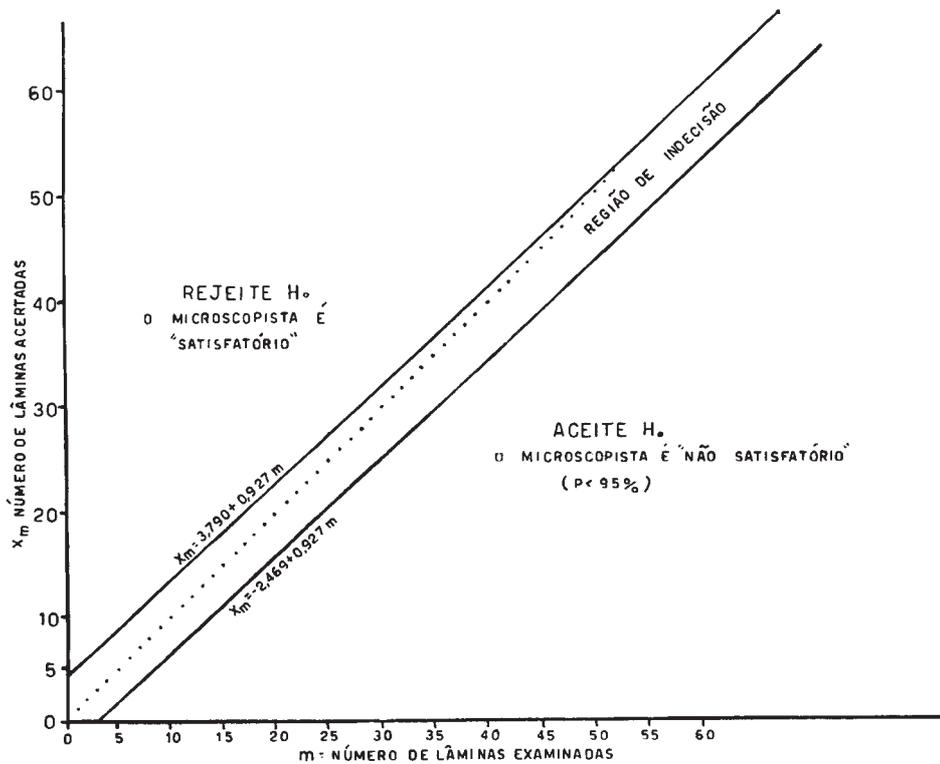


Gráfico 1

SUMMARY

In connection with the Malaria Eradication Campaign the Central Laboratory is routinely reviewing all positive slides and at least 10% of the negative slides prepared by each participating laboratory in each zone.

It is essential that the technicians of the Central Laboratory who will judge the readings done by the zone laboratories are readers of a really high level.

Our Department was asked to develop a method for testing whether a technician measures up to a standard adopted by the Central Laboratory in making correct diagnosis and also in judging the quality of the prepared slides. Here we dealt only with the first part, i. e., the qualifications of readers for diagnosis of species of Plasmodia. The method used was the sequential for testing the null hypothesis that a particular technician is "unsatisfactory" (the proportion p of correct readings on positive slide is at most 90%) against the alternative hypothesis that the technician is "satisfactory" ($p > 90$).

After 32 readings the experience ended with the rejection of the null hypothesis, i. e., the technician was accepted as "satisfactory". Comparing

these figure with the fixed size needed for a test satisfying the same criteria, namely, 207 readings, we can see that, on the average, we save on the number of readings by using the sequential plan.

BIBLIOGRAFIA

1. Fisher, R. A. & Yates, F.: Statistical tables for biological, agricultural and medical research. London, Oliver and Boyd, 1949. p. 133.
2. Wald, A.: Sequential tests of statistical hypothesis. Ann. math. Statist. **16** (2), 1945.