

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

LUANA SANTANA DAMASCENO

**ANEMIA NA MALÁRIA EM ADULTOS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Rio de Janeiro

2013

LUANA SANTANA DAMASCENO

**ANEMIA NA MALÁRIA EM ADULTOS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu* do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências. Área de Concentração: Doenças Infeciosas.

Orientadores: Prof. Dra. Patrícia Brasil
Prof. Dra. Lusiele Guaraldo

BANCA EXAMINADORA

Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fundação Oswaldo Cruz

Dr. Cláudio Tadeu Daniel-Ribeiro

Instituto Oswaldo Cruz - Fundação Oswaldo Cruz

Dr^a Elizabeth de Souza Neves

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fundação Oswaldo Cruz

Dr^a Vania Reis Girianelli

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fundação Oswaldo Cruz

*Aos pacientes de malária, ofereço esta pequena contribuição,
ao estudo da doença.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, obrigada por ter me dado força e serenidade, "*sem a Tua luz nada o homem pode; nenhum bem há nele*".

Às minhas orientadoras, Dr^a. Patrícia Brasil e Dr^a. Lusiele Guaraldo, agradeço pelo exemplo de boa vontade, dedicação. Pelos ensinamentos durante esses anos e por me emocionarem com sua simplicidade. A amizade do nosso convívio jamais será esquecida.

Ao Prof. Alexandre Gomes Vizzoni, por sua disponibilidade, paciência e incentivo durante as etapas de elaboração da dissertação.

Ao Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade, por sua participação nos seminários científicos.

Ao Prof. Paulo Marcelo Tenório Cotias, que foi um grande incentivador para o meu ingresso acadêmico.

Aos amigos do laboratório de Imuno-hematologia, Fernando e Flávia, agradeço pela colaboração.

Aos professores da disciplina de "Malária", cujo responsável é o Dr. Cláudio Tadeu Daniel Ribeiro, pela solidez dos conhecimentos adquiridos.

Aos meus estimados amigos que estiveram presentes neste período, pelos conselhos e contribuições. Em especial, ao Duda e à Michelli, agradeço pela amizade, correções textuais e pelos momentos de descontração.

Ao Luiz, pelo companherismo de sempre!

Aos meus pais e a minha querida irmã, pelas lições de perseverança e por serem o meu mais valioso exemplo de conduta de vida. "*Se não os amasse tanto assim, talvez perdesse os sonhos dentro de mim, e vivesse na escuridão*".

Damasceno, L.S. **Anemia na Malária em adultos: Uma Revisão Sistemática** Rio de Janeiro; 2013. 79.f Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

Introdução A malária constitui-se em um problema de Saúde Pública pela sua expressiva capacidade de disseminação e risco de complicações clínicas, principalmente em populações consideradas não-imunes, resultando em elevadas taxas de letalidade e morbidade em crianças, na África, e em viajantes provenientes de áreas endêmicas. A anemia na malária é uma das formas clínicas de apresentação da doença, especialmente das formas graves, cada vez mais comuns em áreas endêmicas. Nesse contexto, torna-se necessário o aprofundamento do conhecimento sobre seus principais mecanismos, fisiopatogenia e fatores associados, objetos desse estudo.

Metodologia Revisão sistemática com estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, LILACS, EMBASE, SCOPUS, SCIENCE DIRECT, WEB OF SCIENCE, e busca manual na lista de referências dos artigos elegíveis. Selecionaram-se estudos que apresentavam anemia ou medidas de frequência de anemia em indivíduos adultos com malária e excluíram-se os artigos de revisão, *guidelines* e editoriais e os que incluíram, exclusivamente, crianças (segundo critérios da OMS) e grávidas. A extração dos dados dos artigos foi realizada por dois revisores, utilizando um formulário pré-estruturado de extração dos dados. As discordâncias em relação aos dados coletados foram discutidas e resolvidas consensualmente.

Resultados Foram incluídos 57 artigos que permitiram avaliar a anemia, estimar a sua frequência, caracterizá-la, descrever os fatores associados e os mecanismos relacionados ao seu desenvolvimento.

Conclusão A anemia relacionada à malária é uma complicação clínica frequentemente observada entre indivíduos adultos e a sua gravidade está associada não somente à espécie *P.falciparum*, mais virulenta, mas também a *P.vivax*, devido à resistência dos parasitos aos antimaláricos. A avaliação de fatores, relacionados ao hospedeiro, sobretudo os genéticos, permitem especular sobre o risco ou a proteção de desenvolvimento da anemia e abre possibilidades para obtenção de novas formas de tratamento da malária e de prevenção das suas complicações.

Palavras-chave: 1. Anemia 2. Malária 3. Revisão Sistemática

Damasceno, LS. **Anemia in malaria: A Systematic Review**. Rio de Janeiro, 2013. –f Master [Science dissertation in Clinic Research in Infectious Diseases] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

ABSTRACT

Introduction Malaria is considered a world problem widely distributed in the tropical and subtropical regions and concerns public health authorities due to the large capacity of spread and risk of developing severe form in nonimmune populations, resulting in high rates of mortality and morbidity mainly in children in Africa, and in travelers from endemic areas. Anemia in malaria is one of the clinical forms of severe disease, becoming more common in non-endemic areas. In this context, it is necessary to understand its main mechanisms, pathogenesis and associated factors, objects of this study.

Methodology Systematic review with search strategy in electronic databases MEDLINE, LILACS, EMBASE, SCOPUS, SCIENCE DIRECT, WEB OF SCIENCE and also manual searching in the reference list of selected articles. The published studies that reported anemia or frequency measures of anemia in adults with malaria were covered. Review articles, editorial guidelines and those that included exclusively children (according to WHO criteria) and pregnant women were excluded. The data extraction of articles was performed by two reviewers using a pre-structured instrument. Disagreements relative to the data collected were discussed and resolved by consensus.

Results 57 articles were included to evaluate anemia, estimate their frequency, characterize it, and to describe the associated factors and mechanisms related to its development.

Conclusion Anemia related to malaria is a clinical complication frequently observed among adults and its severity associated not only to infections due to species *P. falciparum*, more virulent, but also to *P.vivax*, probably related to resistance to antimalarials. The evaluation of other factors, such as those related to the hosts, especially genetic, allow the speculation about risk or protection, anemia and may help to identify new forms of treatment for malaria and prevention of complications.

Keywords: 1 Anemia 2 Malaria 3 Systematic Review

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Situação epidemiológica na malária no Brasil em 2010	4
Figura 2: Ciclo evolutivo do <i>Plasmodium</i> spp	7
Figura 3: Fluxograma do processo de seleção dos artigos	22
Gráfico 1: Frequência de anemia grave segundo espécie de <i>Plasmodium</i>	33

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Estratégia para busca de estudos no National Library of Medicine (Medline).	17
Quadro 2: Estratégia para busca de estudos no Excerpta Medica Base (EMBASE)	18
Quadro 3 : Estratégia de busca de estudos na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)	18
Quadro 4: Estratégia de busca de estudos no SciVerse (Science Direct).....	18
Quadro 5: Estratégia de busca de estudos no SciVerse (Scopus).....	19
Quadro 6: Estratégia de busca de estudos no Institute for Scientific Information (Web of Science)	19
Quadro 7: Avaliação da Qualidade.....	20
Tabela 1: Estudos relatando anemia em indivíduos adultos infectados por <i>Plasmodium</i>	23
Tabela 2: Series de casos caracterizando anemia sob aspecto de gravidade em pacientes com malária	29
Tabela 3: Fatores associados à anemia na malária	31
Tabela 4: Mecanismos envolvidos na anemia da malária	32

ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-I – Auto-aglutinina anti- I

α - talassemia – Alfa-talassemia

BFU-E – Unidade formadora de blastos eritróides

BWF – *Blackwater fever*

CH – Concentrados de Hemácias

CSPs – Proteínas Circunsporozoítas

DAT – Teste de Antiglobulina Direto

EXT – Exanguíneo transfusão

EPO – Eritropoietina

G6PD – Glicose-6-fosfato desidrogenase

Hb – Hemoglobina

HbAS – Traço falciforme

HbC – Hemoglobina C

Hb E – Hemoglobina E

HbSS – Hemoglobina S (doença falciforme)

HGM – Hemoglobina Globular Médio

Htc – Hematócrito

HMS – Esplenomegalia hiper-reativa

IFN γ – Interferon gama

IL-2 – Interleucina 2

IL-4 – Interleucina 4

IL-6 – Interleucina 6

IL-10 – Interleucina 10

LDH – Lactato Desidrogenase

μL – Microlitro

MSP – Proteínas de Superfície do Merozoíto

NADPH – Nicotinamida adenina dinucleotídeo

P.falciparum – *Plasmodium falciparum*

P.vivax – *Plasmodium vivax*

P.ovale – *Plasmodium ovale*

P.malariae – *Plasmodium malariae*

TH1 – Linfócitos T helper 1

TH2 – Linfócitos T helper 2

TNF – Fator de Necrose Tumoral

TPI – Triose-fosfato isomerase

VGM – Volume Globular Médio

HGM – Hemoglobina Globular Médio

HTLV-1 – Vírus linfotrópicos de células T humanas do tipo 1

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
	ANEMIA NA MALÁRIA	1
2.	MARCO TEÓRICO	2
2.1	DISTRIBUIÇÃO DA MALÁRIA NO MUNDO E NO BRASIL	2
2.2	CICLO EVOLUTIVO DO <i>PLASMODIUM spp</i>	4
2.3	ASPECTOS CLÍNICOS.....	7
2.4	FATORES ASSOCIADOS À ANEMIA DA MALÁRIA.....	8
2.4.1	Idade.....	8
2.4.2	Deficiências nutricionais.....	9
2.4.3	Coinfecções	9
2.4.4	Defeitos genéticos dos eritrócitos	10
2.5	FISIOPATOGENIA.....	11
2.5.1	Aumento da destruição dos eritrócitos.....	11
2.5.2	Diminuição da produção de eritrócitos	13
3.	JUSTIFICATIVA	14
4.	OBJETIVO GERAL	15
4.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
5.	METODOLOGIA.....	16
5.1	BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	16
5.2	EXTRAÇÃO DOS DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS	19
6.	RESULTADOS.....	20
7.	DISCUSSÃO	34
7.2	FREQUÊNCIA DA ANEMIA NOS ESTUDOS SEGUNDO A ESPÉCIE E A REGIÃO ESTUDADA..	35
7.3	FATORES ASSOCIADOS À ANEMIA NA MALÁRIA	37
7.3.1	<i>Fármacos antimaláricos e anemia</i>	39
7.4	LIMITAÇÕES	40
8	CONCLUSÕES.....	42
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
	ANEXO 1	59
	ANEXO 2	60
	ANEXO 3	62
	ANEXO 4	63

1 INTRODUÇÃO

ANEMIA NA MALÁRIA

A anemia apresenta-se como uma das múltiplas facetas patogênicas da malária, sobretudo das formas clínicas graves, o que desperta interesse de especialistas, em razão da necessidade de compreensão da sua complexidade, que se estende desde a fisiopatogenia até as intervenções terapêuticas.

Vários mecanismos envolvidos podem estar relacionados tanto ao aumento da destruição dos eritrócitos quanto à diminuição da produção destes pela medula óssea. Ademais, podem estar associados a fatores relativos: tanto aos parasitas, como endemicidade do *Plasmodium falciparum*, e resistência das espécies aos antimaláricos; quanto aos hospedeiros, como (i) idade, (ii) deficiências nutricionais, (iii) fatores genéticos: hemoglobinopatias, deficiência de glicose -6- fosfato desidrogenase (G6PD), e (iv) infecções concomitantes (EKVALL, 2003, DRISS et al, 2011). Além destes, outros fatores, como condições sócio-geográficas; situação econômica e cultural; estratégias de controle de transmissão; acesso adequado ao diagnóstico e ao tratamento também pode ser determinante para a evolução da gravidade da doença e, portanto, para o aumento do risco de anemia.

Define-se a anemia como a condição em que há redução nos níveis normais de hemoglobina, considerando idade, gênero e *status* fisiológico, dentro de um contexto geográfico definido (WHO/GLOBAL DATABASE ON ANAEMIA, 2008).

Em muitos países ocidentais, o *cut-off* para o diagnóstico de anemia é dado por uma concentração de hemoglobina <12,0 g/dL, embora em outros países em desenvolvimento este padrão seja variável (PERKINS et al, 2011).

Ao adotar um determinado valor de hemoglobina como critério de definição para a anemia, aconselha-se uma avaliação bastante cautelosa, pelo fato de que este valor pode não ser adequado para populações com características específicas, considerando suas faixas etárias e o contexto geográfico em que vivem. Além disso, a classificação das anemias baseadas nos índices eritrocitários é bastante útil, pois, além de sugerir o tipo de anemia e a sua natureza, pode indicar também a anomalia subjacente, antes que a anemia se evidencie. A morfologia anormal dos eritrócitos também pode indicar um diagnóstico de uma doença específica (HOFFBRAND et al, 2004).

São vários os fatores que influenciam a avaliação da condição de anemia de uma população, como as deficiências nutricionais e a prevalência de parasitoses intestinais comumente observadas nas crianças.

Em áreas endêmicas de malária, torna-se imprescindível considerar esses fatores de risco. Isso é apontado em estudos como o realizado em uma área holoendêmica de malária na Tanzânia, em que a maioria das crianças infectadas por *P.falciparum* também apresentava deficiência de ferro (PREMJI, et al, 1995).

Segundo a OMS, a anemia grave da malária é definida por uma concentração de hemoglobina (Hb) < 5g/dL ou valor de hematócrito (Hct) < 15% na presença de *Plasmodium falciparum* com contagem parasitária > 10.000 parasitas por microlitro de sangue (μ L) e presença de hemácias normocíticas no esfregaço sanguíneo (WARRELL, et al, 1990). Ou, segundo uma aceção mais recente, concentração de hemoglobina (Hb) < 5g/dL ou valor de hematócrito (Hct) < 15% em presença de qualquer densidade parasitária (WHO/COMMUNICABLE DISEASES CLUSTER, 2000).

Essa definição, no entanto, ainda é discutida, visto que poderia excluir uma importante proporção de casos de anemia atribuíveis à malária, cujos valores de hemoglobina ou hematócrito são superiores aos acima mencionados.

Na prática clínica, o diagnóstico de anemia relacionada à malária é caracterizada pela redução da hemoglobina ou do hematócrito a níveis abaixo do considerado normal para variáveis, como idade, sexo e condição de gravidez em presença de parasitos no sangue periférico, em qualquer densidade parasitária (MENENDEZ et al, 2000).

2. MARCO TEÓRICO

2.1 DISTRIBUIÇÃO DA MALÁRIA NO MUNDO E NO BRASIL

Denominada também de maleita, impaludismo, paludismo e febre terçã ou quartã, a malária é uma doença parasitária, causada por protozoários de quatro espécies de plasmódio: *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae* e *P.ovale*, que se multiplicam em eritrócitos humanos (MUTIS et al, 2005). Atualmente, confirmou-se a infecção humana do *P.knowlesi*, considerada por muitos como a quinta espécie capaz de infectar o homem (SINGH et al, 2004). Ainda não há registros de casos autóctones ou importados diagnosticados no Brasil.

Ao longo da história, em diversos registros, é possível observar a característica intermitente da febre malárica, que contribuiu para revelar a presença da doença e identificá-la como tal. Acredita-se que esta seja uma das enfermidades mais antigas da humanidade e que, provavelmente, tenha se originado na África, de onde se disseminou para outras regiões tropicais e subtropicais em todo o mundo (CARTER; MENDIS, 2002; RETIEF; CILLIERS, 2006).

Na atualidade, a malária ainda é objeto de preocupação por parte das autoridades governamentais em todo o mundo, já que segundo os últimos relatórios publicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 3,3 bilhões de pessoas, ou seja, metade da população mundial está sob o risco de contrair malária todos os anos. Em 2010, foram registrados cerca de 216 milhões de casos da doença e aproximadamente 655.000 óbitos. A maioria dos casos foi registrada em populações vulneráveis e que vivem nos países mais pobres do mundo (WORLD MALARIA REPORT/ WHO, 2012).

A malária é um problema especialmente grave na África, onde, em 2010, a doença foi responsável por mais de 91% dos casos de óbito, principalmente em crianças menores de cinco anos. Este cenário deve-se em grande parte à fragilidade dos sistemas de saúde, caracterizada pela insuficiência dos recursos humanos, infraestrutura precária, acesso limitado da comunidade ao diagnóstico parasitológico e medicamentos ineficientes (WORLD MALARIA REPORT/WHO; 2012). Nas Américas, a malária é endêmica em 21 países. O Brasil é o país com maior número de casos: 99,9% oriundos da Região da Amazônia Legal (Acre, Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins) (Figura 1), onde a doença atinge crianças, adolescentes e adultos indiscriminadamente. Em 2010, o Brasil notificou 333.429 casos da doença, dos quais aproximadamente 84,8% foram causados pelo *P. vivax* e 15,2% pelo *P. falciparum*. Em 2011, esse número foi reduzido para 263.323 casos, dos quais 86,9% são causados pelo *P. vivax* e 13,1% pelo *P. falciparum* (SIVEP/MALÁRIA; 2012).

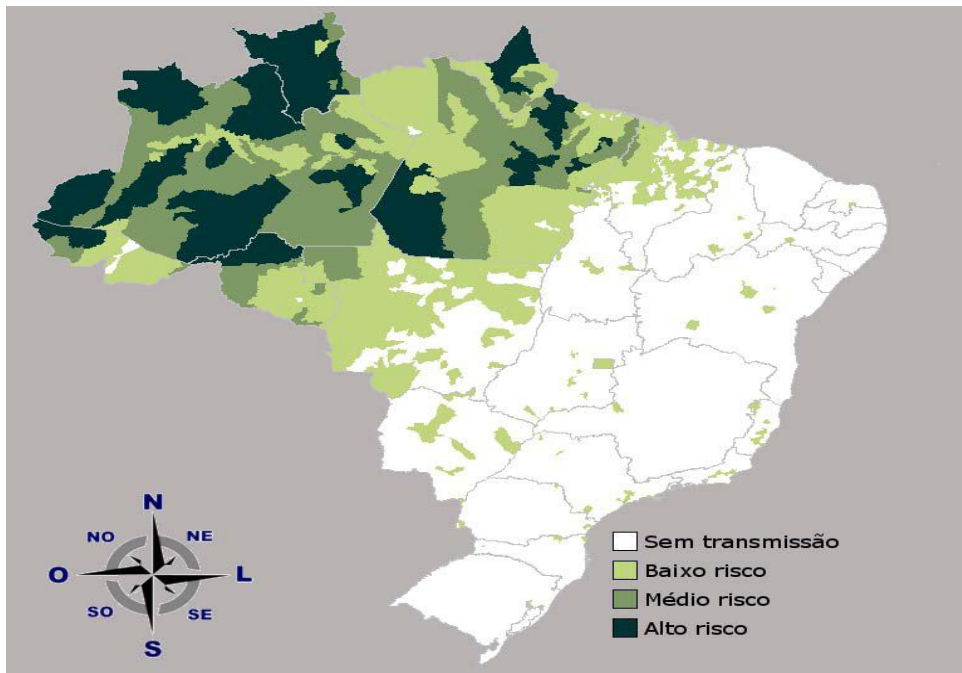


Figura 1: Situação epidemiológica na malária no Brasil em 2010.
 Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/MS

2.2 CICLO EVOLUTIVO DO *PLASMODIUM* SPP

Os parasitos da malária têm dois ciclos distintos: um que ocorre no vertebrado, hospedeiro intermediário (fase assexuada) e outro no vetor considerado hospedeiro definitivo, em que se processa a fase sexuada (MUTIS et al, 2005).

As formas infectantes do plasmódio no homem são os esporozoítos, originados por meio de um processo de multiplicação sexuada, que ocorre no mosquito anofelino fêmea, conhecido por esporogonia. Ao picar o homem durante o repasto sanguíneo, essas fêmeas podem inocular os esporozoítos abrigados em glândulas salivares, nos capilares cutâneos do homem os quais atingem os hepatócitos em torno de trinta a sessenta minutos. As proteínas circunsporozoítas (CSPs) são as moléculas de adesão, que reconhecem e aderem às moléculas sulfatadas da membrana dos hepatócitos, para penetrar na célula hepática onde desenvolvem a primeira esquizogonia (PRUDÊNCIO et al, 2006). Ao penetrar no hepatócito, forma-se o vacúolo parasitóforo, no qual os esporozoítas diferenciam-se em trofozoítos pré-eritrocíticos que se multiplicarão por divisão assexuada, dando origem aos esquizontes teciduais e,

posteriormente, evoluem para milhares de merozoítos que invadirão os eritrócitos (MOTA et al, 2004), num período de 8 a 15 dias, dependendo da espécie de plasmódio e da imunidade do paciente. Esta fase do ciclo antecede o ciclo sanguíneo e é conhecida como exo-eritrocítica, pré-eritrocítica ou tecidual. Muitos parasitos são fagocitados e destruídos, enquanto outros sobrevivem e vão invadir as hemácias.

Alguns esporozoítos das espécies, como o *P.vivax* e *P.ovale*, podem não se multiplicar por esquizogonia e permanecem inativos nas células hepáticas sob a forma de hipnozoítas, ocasionando as recaídas, que podem acontecer após um intervalo de tempo variável (KROTOSKI, 1985; COGSWELL, 1992).

Durante a fase eritrocítica, os merozoítas que apresentam tropismo para os eritrócitos fundem-se com a membrana das hemácias através de receptores específicos, as proteínas de superfície de merozoítos (MSP). A interação entre os ligantes da extremidade apical do parasito e os receptores presentes na membrana dos eritrócitos facilita a invasão, tornando a célula vacuolada onde o protozoário se desenvolve e se diferencia em trofozoíta, sob a forma de anel. O trofozoíta evolui e logo se transforma em esquizonte, que vai romper as células sanguíneas, liberando novos merozoítas, que vão invadir outras hemácias, reiniciando o ciclo eritrocítico. Esta fase do ciclo, denominada esquizogonia eritrocitária, é responsável pelo paroxismo febril, devido à liberação de citocinas como fator de necrose tumoral (TNF), interleucina (IL)-1, (IL)-6 e (IL)-2 (KROTOSKI, 1985).

Alguns merozoítos não se diferenciam para trofozoítos, mas evoluem para gametócitos (formas sexuadas), os quais são ingeridos com as hemácias pelo *Anopheles* fêmea durante a hematofagia, iniciando o ciclo esporogônio ou sexuado no mosquito. Os microgametas (machos) desprendem-se da hemácia por exflagelação, movimentam-se no estômago do mosquito e fertiliza o macrogametócito (fêmea), quando o encontra, forma o zigoto. Entre 18 a 24 horas, o zigoto diferencia-se em oocineto que penetra no epitélio do estômago do mosquito e transforma-se em oocisto. Quando maduro, o oocisto se rompe e libera os esporozoítas na cavidade geral, que vão atingir as glândulas salivares e serão inoculados no homem durante o repasto da fêmea do mosquito anofelino (MUTIS, et al, 2005; REY, 2008). Quando o mosquito, durante o repasto sanguíneo, inocula os esporozoítos no homem, o ciclo se reinicia, como ilustrado na figura 2 (RICHIE; SAUL, 2002).

O período de incubação da malária inclui o ciclo pré-eritrocítico, e difere segundo as espécies envolvidas. Por sua vez, o ciclo eritrocítico determina as manifestações clínicas da

doença. A depender da duração de cada um desses ciclos, o paroxismo febril pode ser observado em intervalos regulares, dependendo da espécie de *Plasmodium*, como o *P.falciparum* e o *P.vivax*, com intervalos de 48 em 48 horas, e o *P.malariae*, com intervalos de 72 em 72 horas. No entanto, na prática clínica, tais paroxismos podem não ser observados, devido a infecções mistas de plasmódio, por diferenças na resposta imune específica ou por tratamento precoce ou irregular (REY, 2008).

O conhecimento sobre o ciclo do plasmódio evoluiu e recentemente, verificou-se por técnicas de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), que os esporozoítos de *P.yoelli*, antes de entrarem em contato com os capilares cutâneos e penetrarem na corrente circulatória, a fim de alcançarem o fígado, permaneciam na derme do camundongo (SINNIS;COPPI,2007). Constatou-se experimentalmente, que os merozoítos do *P.berghei* não são lançados diretamente na circulação diante da ruptura dos hepatócitos, mas são transportados na corrente sanguínea por merossomos o que dificulta o reconhecimento do parasito pelo sistema imune do hospedeiro, devido à constituição dessas vesículas que se originam da própria membrana do hospedeiro (PRUDÊNCIO et al, 2006).

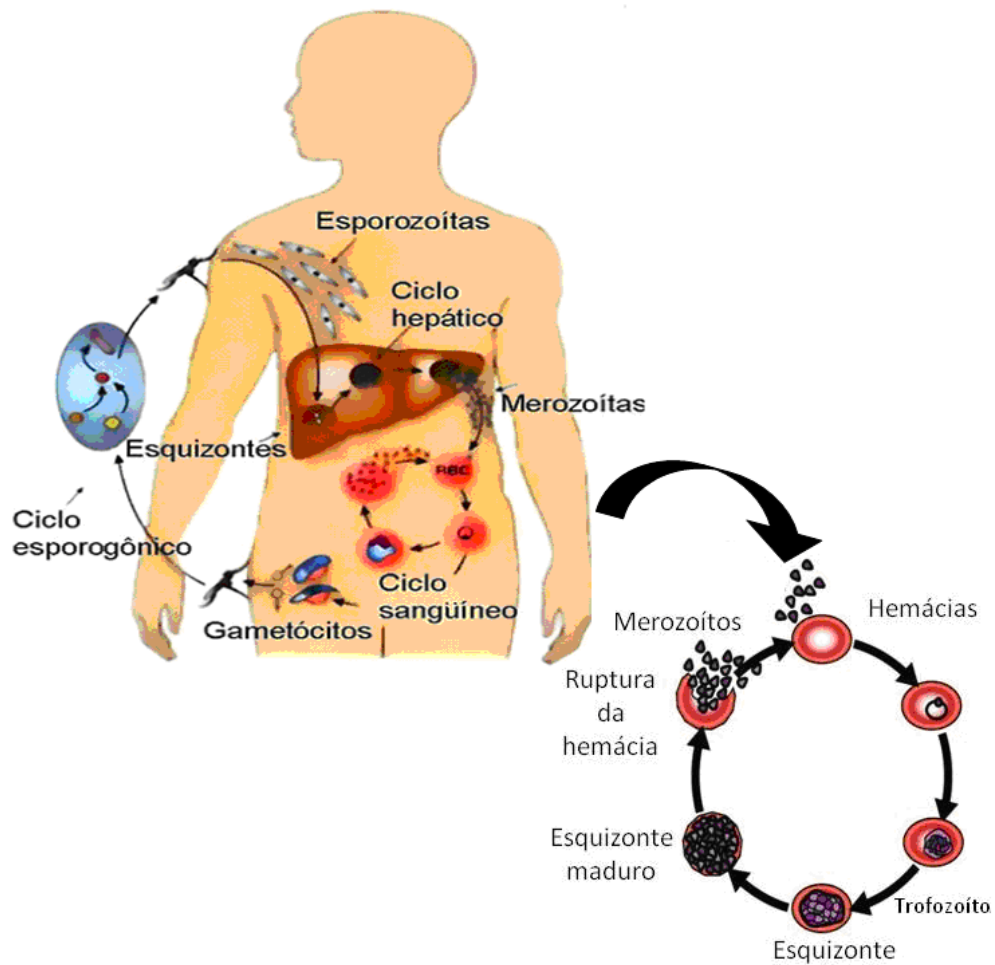


Figura 2: Ciclo evolutivo do *Plasmodium* spp .
Adaptado de: Richie;Saul, 2002

2.3 ASPECTOS CLÍNICOS

A malária, em sua forma típica, apresenta calafrios, acessos febris, seguidos de sudorese. A icterícia e anemia, quando presentes, estão usualmente associadas à gravidade clínica (REY, 2008). Outros sinais e sintomas observados durante o episódio de malária incluem cefaleia, anorexia, mialgia, dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, icterícia, urina escura, hepatomegalia, esplenomegalia e anemia (MUTIS et al, 2005).

Esses sintomas podem sugerir outros diagnósticos, devido à presença de sinais e sintomas semelhantes em outras doenças. Dessa maneira, o retardo no diagnóstico da malária em áreas não-endêmicas pode resultar em doença grave (COSTA et al, 2010).

Considera-se que a malária seja responsável por morbidades graves e morte, possivelmente, através de dois mecanismos principais: (i) anemia grave, que pode levar à hipóxia e à insuficiência cardíaca congestiva; (ii) comprometimento do sistema nervoso central (malária cerebral) (MENENDEZ et al, 2000).

A anemia é um dos parâmetros clínicos que desperta interesse, por estar intimamente relacionada ao parasitismo intraeritrocitário, uma vez que a multiplicação dos plasmódios induz à lise dos eritrócitos. Assim, durante o estágio de infecção, tanto o *P.falciparum* quanto o *P.vivax* podem provocar anemia (WEATHERALL et al, 2002; HALDAR; MOHANDAS 2009). Já a hemólise induzida por *P.malariae* e *P.ovale*, por ser mais branda, não representa uma complicação comumente descrita associadas a estas formas parasitárias.

A gravidade da anemia nem sempre se correlaciona à densidade parasitária, podendo persistir ou até intensificar-se após a negatificação da parasitemia, (WOODRUFF et al, 1979) o que caracteriza o seu caráter multifatorial e a complexidade da sua fisiopatogenia.

2.4 FATORES ASSOCIADOS À ANEMIA DA MALÁRIA

2.4.1 IDADE

A associação entre anemia da malária e idade tem sido expressa em estudos como os de Schellenberg et al (1999) e Price et al (2001), que mostraram que a frequência de anemia grave diminui com o aumento da idade. Price et al (2001) observou este fato mesmo em áreas de baixa endemicidade. Para Luxemburguer et al (1997), a idade pode ser considerada um fator importante para a gravidade da anemia e não apenas o grau de imunidade desenvolvido pelo indivíduo.

2.4.2 DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS

Ainda não há um consenso a respeito da real associação da desnutrição com a malária e suas complicações clínicas, como a anemia. Em teoria, o comprometimento da imunidade celular e humoral em condições de desnutrição intensificaria as manifestações patogênicas da malária, inclusive a anemia (MENENDEZ, 2000). Por outro lado, o estudo de Murray et al (1978), descreve que a deficiência de ferro pode proteger contra infecções, por criar um ambiente desfavorável ao crescimento de microrganismos.

2.4.3 COINFECCÕES

A relação entre malária e infecções secundárias bacterianas, parasitárias e virais e a gravidade da anemia tem sido atribuída à depressão do sistema imune (WARRELL et al, 1999).

A literatura tem apontado que as infecções virais podem agravar a anemia causada pela malária. O Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV), por exemplo, pode facilitar a progressão para gravidade da anemia por imunossupressão e aumento da carga parasitária, com redução da eficácia dos antimaláricos em indivíduos adultos (IDEMYOR, 2007). Por outro lado, o Parvovirus B19, inibe seletivamente a replicação de progenitores eritroides, e sua associação com malária resulta em falência da recuperação dos níveis de hemoglobina mesmo após o tratamento antimalárico efetivo (LORTHOLARY et al, 1992). Nesta coinfeção, ambos são causas potentes de anemia e a associação pode configurar risco de vida devido à anemia (GUPTA et al, 2005; INGRASSIA et al, 2010).

Em tese, a coinfeção de malária e parasitos intestinais pode agravar as manifestações clínicas nos hospedeiros, uma vez que diminui os níveis de hemoglobina e confere reticulocitopenia (NACHER et al, 2001a). No entanto, resultado divergente foi apresentado no acompanhamento de uma coorte de crianças infectadas com helmintíases intestinais e por *Plasmodium vivax*, que apresentavam proteção para a anemia. A infecção por helmintos, além de modular o impacto da parasitemia no desenvolvimento da anemia, também poderiam reduzir a contagem de reticulócitos, células preferenciais para a invasão do *P.vivax* (MELO et al, 2010).

2.4.4 DEFEITOS GENÉTICOS DOS ERITRÓCITOS

Fatores genéticos dos hospedeiros podem contribuir para a variabilidade de fenótipos de malária e podem ajudar a determinar alguns dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da doença causada pelo *Plasmodium falciparum* (WEATHERALL et al, 2008).

Várias mutações e polimorfismos genéticos conferem vantagens na sobrevivência e o processo de seleção natural tem aumentado a frequência destas manifestações ao longo das gerações. Dentre os polimorfismos, incluem-se: o traço falcêmico (HbAS) e outras hemoglobinopatias, como as talassemias e a deficiência de glicose -6-fosfato desidrogenase (G-6PD) (VERRA et al, 2009).

A deficiência de G6PD é um defeito enzimático comumente observado em humanos, presente em mais de 400 milhões de pessoas em todo o mundo. Altas frequências da deficiência são detectadas na África, Ásia, região do Mediterrâneo e no Oriente Médio. Devido a recentes migrações, a deficiência encontra-se também na América do Sul e em partes do norte da Europa (BEUTLER, 1996; FRANK, 2005).

Essa é uma enzima expressa em todos os tecidos, mas sua deficiência manifesta-se essencialmente nas hemácias. Ela é responsável por catalisar a 1ª reação na via da pentose fosfato, produzindo NADPH, uma molécula essencial para a proteção das células contra o estresse oxidativo. Para as hemácias, a única fonte de NADPH, ou seja, da defesa contra o dano oxidativo é dependente da enzima G6PD, pois a hemácia não possui mitocôndria. Algumas variantes de G6PD causam hemólises crônicas, levando à anemia hemolítica (MEHTA, 1994).

A distribuição mundial da malária é semelhante ao alelo mutado para a G6PD, validando a hipótese de que o parasita cresce mais lentamente em células que apresentam atividade deficiente da enzima (LUZZATTO, 1979; LUZZATTO; BIENZLE, 1979).

No Brasil, estudos em áreas não endêmicas para a malária têm relatado prevalências em torno de 1,7%, com predominância de um defeito enzimático considerado moderado para o risco de hemólise (CASTRO et al, 2006; COMPRI et al, 2000). Em áreas altamente endêmicas para a malária, na América, as estimativas de deficiência de G6PD são escassas e as principais variantes predominantes nestas regiões são desconhecidas.

Traços ou mutações genéticas de variantes de hemoglobinas têm sido identificados por influenciar relações de susceptibilidade ou resistência à malária (VERRA et al, 2009). As síndromes da hemoglobina S integram um grupo de doenças hereditárias que envolvem o gene de β -globina S. Pode apresentar-se sob a forma homozigótica (HbSS), que caracteriza a anemia falciforme, ou sob a forma heterozigótica (HbAS), que caracteriza o traço falcêmico (HOFFBRAND et al, 2006).

Em uma revisão sobre as desordens hemoglobínicas realizada no Brasil, mostrou-se que as anormalidades hemoglobínicas mais comuns são: HbS, HbC e beta-talasseмии (ZAGO; COSTA, 1985). As variantes homozigotas e heterozigotas são comuns, devido, principalmente, à miscigenação das populações do Mediterrâneo e de africanos com a prática do tráfico de escravos. Então, como resultado da miscigenação, a relativa proporção de heterozigotos é alta, particularmente com a hemoglobina S /beta –talassemia.

O traço falcêmico protege contra a malária, por criar um ambiente pouco favorável ao desenvolvimento do parasito, além do que, estas células falcêmicas infectadas são rapidamente fagocitadas ou retiradas da circulação pelo baço. O grau de proteção conferido pelo traço falcêmico pode variar de acordo com a idade dos indivíduos (LE HESRAN et al, 1999)

2.5 FISIOPATOGENIA

2.5.1 AUMENTO DA DESTRUIÇÃO DOS ERITRÓCITOS

O aumento da destruição dos eritrócitos pode resultar da atuação direta do parasita ou da resposta imune do hospedeiro diante da infecção. A hemólise ocorre depois de completadas 48 horas do ciclo eritrocítico. Assim, a gravidade da anemia pode não estar correlacionada à densidade parasitária.

O *P.vivax* infecta preferencialmente os reticulócitos que estão em menor número na circulação. Já o *P.falciparum*, uma espécie mais virulenta, invade hemácias de todas as idades e tem, portanto, uma parasitemia mais elevada. As mudanças estruturais observadas nessas células infectadas podem contribuir para a anemia, através do *clearance* aumentado destes eritrócitos, antes mesmo que sejam lisados ao serem completadas as 48 horas do ciclo eritrocítico (PHILLIPS; PASVOL, 1992; WARRELL et al, 1990).

A ativação da resposta imune humoral do hospedeiro é vista durante a fase aguda da doença, momento em que se pode observar a proliferação dos macrófagos com aumento de sua atividade e posterior fagocitose de eritrócitos parasitados e não-parasitados. A infecção pelo *P.falciparum* não somente altera a constituição lipídica da membrana, mas também proporciona alteração da deformabilidade destes eritrócitos, principalmente dos não parasitados (OMODEO- SALE et al, 2003; EGAN et al, 2002).

Além da remoção de eritrócitos parasitados, o *clearance* dos não parasitados tem sido sugerido como importante mecanismo que leva ao agravamento da anemia (PRICE, et al, 2001).

Outro órgão envolvido na fisiopatogenia da anemia é o baço, responsável pelo *clearance* da parasitemia, uma vez que extrai os eritrócitos parasitados sem estarem lisados por imediata ingestão destes, contribuindo para a anemia na fase inicial da malária aguda. A esplenomegalia está correlacionada com o nível menor de hemoglobina ou hematócrito. O hiperesplenismo é o principal mecanismo da anemia em pacientes com esplenomegalia hiperreativa da malária (HMS) (BUFFET et al, 2011).

Mecanismos imunes também foram especulados por muitos estudiosos, pelo fato de que o grau de parasitemia nem sempre esteve relacionado diretamente à gravidade da anemia. Os fenômenos hemolíticos, induzidos pela formação de autoanticorpos anti-eritrocitários e a existência de reações imunológicas, são avaliados através de teste de antiglobulina direto (DAT). No entanto, discute-se a inespecificidade dessas reações positivas (PHILLIPS; PASVOL, 1992).

As experiências relacionadas às hemólises imunomediadas ainda apresentam-se muito controversas, pois muitos destes autoanticorpos anti-eritrocitários podem em teoria, tanto ser indutores de hemólise e participar da gênese da anemia associada à malária, quanto ser protetores por um mecanismo de competição com o parasito através da ligação com os receptores para estes na membrana de eritrócitos (DANIEL-RIBEIRO; ZANINI, 2000).

2.5.2 DIMINUIÇÃO DA PRODUÇÃO DE ERITRÓCITOS

A diminuição da produção de eritrócitos durante a malária pode ser atribuída à supressão da síntese de eritropoietina ou, ainda, pelo desequilíbrio de citocinas, considerados relevantes para inadequada produção de eritrócitos pela medula óssea.

A participação entre citocinas pró e anti-inflamatórias desempenha um importante papel na patogênese da malária e em suas manifestações clínicas, como a anemia, podendo exercer função protetora ao hospedeiro quanto aos estágios de multiplicação do parasita. O desequilíbrio em sua produção pode estar envolvido com eventos patológicos da doença.

As citocinas, frequentemente relacionadas com a fisiopatogenia da anemia da malária, são: fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucina 10 (IL-10), interleucina 12 (IL-12) e interferon gama (IFN γ) (CLARK; CHAUDHRI, 1998; DANIEL-RIBEIRO; FERREIRA-CRUZ, 2000).

Segundo Rusten; Jacobsen (1995), o TNF- α induz a inibição de colônias de progenitores eritroides (BFU-E) de forma direta, ou de forma indireta, via estimulação de β -interferon. O TNF- α também pode acentuar processos inflamatórios por indução da enzima ciclooxigenase tipo 2 e da produção de prostaglandinas, responsáveis por sinais e sintomas associados a manifestações clínicas da malária.

O IFN γ é produzido pelas células *Natural Killer* e é uma molécula que exerce função protetora contra malária em crianças (D'OMBRAIN et al, 2008).

Considera-se que a rápida produção de IFN γ poderia estar associada com uma eficiente indução de mecanismos efetivos de controle da infecção. Em contrapartida, a produção inata rápida de IFN γ poderia predispor uma superprodução de citocinas inflamatórias, aumentando o risco de malária grave (ARTAVANIS-TSAKONAS; RILEY, 2002).

Altos níveis de IL-10 e IL-12 poderiam prevenir o desenvolvimento da anemia da malária grave, neutralizando o efeito de citocinas Th1. A hipótese de que altas concentrações plasmáticas de IL-10, em relação ao de concentrações de TNF- α , poderiam fornecer proteção contra anemia grave da malária por *down-regulating* dos efeitos patológicos do TNF- α , foi demonstrada em estudos realizados em crianças, no Quênia, com malária não-complicada. Por outro lado, valores baixos de IL-10, em relação aos níveis de TNF- α , foram observados em crianças com anemia grave (OTHORO et al, 1999).

Embora ainda não seja possível vislumbrar um padrão específico de resposta dessas citocinas na patogênese da anemia da malária, é possível avaliar que os estudos citados são consistentes com a hipótese de que o equilíbrio imune entre as citocinas reguladas por linfócitos Th1 (como TNF- α) e as citocinas reguladas pelos linfócitos Th2 (principalmente a IL-10) é essencial para a resolução da gravidade da doença e, conseqüentemente, da anemia em pessoas infectadas por *P.falciparum*, que vivem em áreas endêmicas.

Finalmente, o mecanismo descrito (HOWARD et al, 2007) mostra o envolvimento da hepcidina, um peptídeo hormonal produzido pelo fígado, na anemia da malária. Essa substância bloqueia a liberação de ferro pelos enterócitos, hepatócitos e macrófagos, levando à limitada disponibilidade de ferro para a eritropoiese. Observou-se que pacientes infectados com altos níveis de parasitemia de *P.falciparum* apresentavam liberação aumentada da hepcidina. Níveis aumentados de IL-6, associados à alta parasitemia por *P. falciparum*, têm sido implicados no estímulo de produção desse peptídeo hormonal (GANZ, 2005).

3. JUSTIFICATIVA

Recentemente, foram observados vários casos de anemia na malária em pacientes adultos diagnosticados e tratados no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fiocruz – RJ (DAMASCENO LS et al, 2012). A discussão destes casos evidenciou a necessidade de compreensão desta complicação, frente à complexidade dos quadros e dos possíveis fatores e mecanismos fisiopatogênicos envolvidos.

As revisões sistemáticas permitem, mediante critérios pré-especificados de elegibilidade, reunir e sintetizar toda a evidência empírica relacionada a uma questão específica de pesquisa. Não exprimem a opinião dos autores sobre o tema, mas utilizando métodos explícitos e sistemáticos, constituem-se em fontes confiáveis de informação das quais conclusões podem ser extraídas facilitando a tomada de decisões (GREEN et al, 2011).

Por meio de técnica científica objetiva e reprodutível, permite uma avaliação transparente dos achados dos estudos extrapolando-os de maneira independente tornando ainda possível avaliar a consistência de cada um deles e explicar as possíveis inconsistências e conflitos (Mulrow, 1994). De caráter retrospectivo e secundário, as revisões sistemáticas se propõe a apresentar uma síntese dos resultados de vários estudos independentes, podendo

conter ou não, recursos estatísticos como a metanálise (Green; Higgins, 2008; Sampaio; Mancini, 2007).

Podem economizar recursos em assistência e detectar tratamentos inadequados em estágios mais iniciais de seu uso, portanto, protegendo pacientes de efeitos adversos de tratamentos desnecessários e auxiliar decisões para políticas de saúde. Além disso, podem contribuir para a melhoria dos futuros estudos e atualização constante do tema em questão, pelas críticas e sugestões que devem ser incorporadas as edições atualizadas assim que surjam novos estudos sobre o assunto (Green; Higgins, 2008; Atallah; Castro, 1997).

Apesar de inúmeros estudos referentes à anemia da malária em crianças e gestantes, e embora já tenha sido publicada, uma revisão sistemática de estudos que avaliaram complicações clínicas da malária inerentes ao *Plasmodium vivax* (LACERDA et al, 2012), não há uma revisão sistemática de estudos em adultos que possibilite a compreensão do desenvolvimento da anemia nesta população, e identifique a espécie e outros fatores a ela relacionados, como a recente mudança no perfil de gravidade da doença por *P.vivax* (QUINTERO et al, 2011).

Uma maior compreensão do processo anêmico em adultos com este enfoque pode otimizar a abordagem terapêutica. Por exemplo, situações nas quais os próprios medicamentos antimaláricos podem ser precipitantes da anemia, na presença de fatores genéticos inerentes ao próprio hospedeiro, devem ser criteriosamente avaliados. Além disso, a estimativa da frequência de anemia em uma população possibilita a especulação sobre a eficácia das estratégias de controle da doença (MATHANGA et al, 2010; KORENROMP et al, 2004).

A abordagem da anemia na malária poderá ser baseada em evidências apontadas por esta revisão.

4. OBJETIVO GERAL

Identificar e descrever estudos sobre a anemia na malária em adultos e respectivos fatores associados.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características da anemia na malária de acordo com a sua gravidade, segundo avaliação dos parâmetros hematológicos e critérios de classificação.
- Verificar a frequência da anemia nos estudos em indivíduos adultos, de ambos os sexos, acometidos por malária.
- Identificar as principais espécies de *Plasmodium* envolvidas com a gravidade da anemia na malária.
- Identificar os fatores mais frequentemente associados à anemia na malária em adultos.

5. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática, elaborada, de modo a alcançar os objetivos explicitados acima e de acordo com o recomendado pelo PRISMA *Statment*. O PRISMA *Statement* consiste num *checklist* de vinte e sete itens (Anexo 1) e um fluxograma (Anexo 2) que orientam para a descrição clara de revisões sistemáticas e metanálises (MOHER et al, 2009).

5.1 BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A pesquisa foi realizada utilizando-se as seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, interface PUBMED), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), EMBASE (Excerpta Medica Base), ISI (Institute for Scientific Information-Web of Science), SCOPUS (SciVerse) e SCIENCE DIRECT (SciVerse), com os descritores: *Anemia, Malaria, Malaria, falciparum, Malaria, vivax, Plasmodium, Malaria, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale*, além de termos livres combinados numa equação de busca. As estratégias de busca para cada base são apresentadas nos quadros 1 a 6. Também foi realizada busca manual na lista de referências dos artigos selecionados.

Foram incluídos estudos publicados nos idiomas inglês, francês, espanhol, português, em humanos, adultos (indivíduos ≥ 12 anos de idade) com malária que apresentassem anemia expressa como valores de hemoglobina ou hematócrito (segundo critérios adotados nos

estudos) ou como medidas de frequência. Foram excluídos artigos de revisão, relatos de caso, ensaios clínicos, *guidelines* e editoriais e os que incluíram exclusivamente, grávidas e crianças (segundo critérios da OMS para parâmetros hematológicos). A exclusão de crianças justifica-se por ser uma população mais susceptível a deficiências nutricionais e parasitoses intestinais.

Sendo assim, estes apresentam-se como fatores concorrentes ao desenvolvimento de anemia. A exclusão de grávidas justifica-se por ser uma população susceptível ao desenvolvimento de anemia fisiológica por hemodiluição; portanto, a anemia pode já ser um fator preexistente.

A seleção dos estudos foi realizada de acordo com os critérios acima descritos e em três etapas sucessivas: leitura e seleção dos títulos, resumos e artigos na íntegra. Para todas as etapas foi realizada leitura dupla e independente por dois revisores (LSD e AGV). As discordâncias foram resolvidas por um terceiro autor (LG ou PB).

Durante todo o desenvolvimento do projeto foram feitas leituras constantes de artigos, incluindo revisões no PubMed para recuperação de referências cruzadas.

Quadro 1. Estratégia para busca de estudos no National Library of Medicine (Medline)

<p>#1 Search malaria,vivax [MeSH Terms] OR malaria,falciparum[MeSH Terms] OR malaria[MeSH Terms]</p> <p>#2 Search#1 AND anemia[Title/Abstract]</p> <p>#3 Search adult[MeSH Terms] OR aged[MeSH Terms] OR middle aged[MeSH Terms] OR aged 80 and over[MeSH Terms]</p> <p>#4 Search #2 AND #3</p> <p>#5 Search #2 AND #3 Limits: Editorial, Letter, Practice Guideline, Review, Case Reports</p> <p>#6 Search #4 NOT #5</p> <p>#7 Search#4 NOT#5 Limits: Humans</p>

Quadro 2: Estratégia para busca de estudos no Excerpta Medica Base (EMBASE)

#1' **malaria**'/exp OR **vivax** OR **falciparum**
 #2 '**anemia**'/exp OR **anemia**
 #3 '**adult**'/exp OR '**aged**'/exp OR '**aged 80 and over**'
 #4 #1 AND # 2
 #5 # 3 AND #4
 #6 #1 AND # 2
 #7 #3 AND #6
 #8 #3 AND #6
 #9 #8 AND # '**human**'/de

Quadro 3: Estratégia de busca de estudos na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)

anemia [Palavras] and *malaria* [Palavras]

Quadro 4: Estratégia de busca de estudos no SciVerse (Science Direct)

TITLE-ABSTR-KEY(plasmodium falciparum OR plasmodium vivax OR plasmodium malariae OR plasmodium ovale OR plasmodium OR malaria) and TITLE-ABSTR-KEY(anemia) AND EXCLUDE(topics, "plasmodium berghei,plasmodium chabaudi,african child,schistosoma mansoni") AND EXCLUDE(topics, "plasmodium yoelii,pregnant woman") AND EXCLUDE(topics, "plasmodium gallinaceum")

Quadro 5 : Estratégia de busca de estudos no SciVerse (Scopus)

TITLE-ABSTR-KEY (plasmodium vivax OR plasmodium falciparum OR plasmodium malariae OR plasmodium ovale OR plasmodium) and TITLE-ABSTR-KEY (malaria) and TITLE-ABSTR-KEY (anemia)

Quadro 6 : Estratégia de busca de estudos no Institute for Scientific Information- (Web of Science)

Topic=(plasmodium falciparum OR plasmodium vivax OR plasmodium ovale OR plasmodium malariae OR plasmodium) AND Topic=(malaria) AND Topic=(anemia) NOT Topic=(pregnancy) NOT Topic=(children)

5.2 EXTRAÇÃO DOS DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

A extração dos dados foi realizada de forma independente pelos mesmos pares de revisores (AGV); (LSD), mediante preenchimento de um formulário padronizado (Anexo 1). Nessa etapa, as divergências também foram resolvidas por um terceiro autor (PB e LG).

Os artigos selecionados foram avaliados quanto à qualidade metodológica, utilizando o instrumento “*Methodological Index for Non-Randomized Studies*” (MINORS), de acordo com a natureza do estudo (SLIM, 2003). Esse instrumento é constituído por uma escala de 12 itens, 8 dos quais são específicos para estudos não comparativos. Os itens são pontuados com valores de zero a dois (zero, para item não descrito; um para item descrito, mas inadequado ou 2 para item descrito e adequado), sendo a somatória máxima de 16 para estudos não comparativos (coortes e seccionais) e 24 para os estudos comparativos (casos-controle) (Anexo 4) (SLIM, 2003).

Os estudos de série de casos, não foram submetidos à avaliação da qualidade, o instrumento utilizado anteriormente não contemplava análise deste tipo de estudo. No entanto, as série de casos foram incluídas na revisão, pois por meio dessas, foi possível verificar as espécies de *Plasmodium* envolvidas com a gravidade da anemia, já que atualmente se discute o envolvimento do *P.vivax* com o desenvolvimento de malária complicada.

Quadro 7 : Avaliação da Qualidade

	Escores mínimo e máximo	Mediana
Seccionais	6/16 a 12/16	9
Caso-controle	15/24 a 20/24	17,5
Coortes	8/16 a 12/16	10

6. RESULTADOS

A busca nas bases de dados MEDLINE, LILACS, EMBASE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, SCIENCE DIRECT forneceu 1622 referências. Após retirada das duplicatas e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 787 títulos para leitura dos resumos e, destes, 173 artigos para leitura na íntegra (Figura 3). Com a procura nas listas de referências, foram encontrados 3 títulos de interesse, os quais não foram incluídos após leitura na íntegra, utilizando os mesmos critérios da primeira etapa.

Ao final, 57 artigos foram selecionados para esta revisão, dos quais 9 casos-controles, 13 coortes, 19 seccionais e 16 série de casos. Na tabela 1 foram listados os estudos longitudinais e seccionais que apresentaram medidas de frequência de anemia, porém nove estudos incluídos não apresentaram esta medida, mas ofereciam informações que se referiam à anemia. A tabela 2 lista as séries de casos relacionados à anemia na malária incluídas nesta revisão. Observou-se que as estimativas de frequência de anemia entre os pacientes com malária variou de 1,5 a 88%. Nas regiões da América do Sul, apesar de somente sete artigos selecionados, observamos a coexistência de duas espécies causadoras de anemia da malária: *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*. Na África, o *Plasmodium falciparum* esteve envolvido com a gravidade da anemia, apresentou frequência para essa complicação em dois estudos (Gráfico 1).

Na Ásia, os estudos mostraram predomínio de infecções por *P.falciparum* e *P.vivax* e, em menor número, por *P.malariae* e *P.ovale*. A anemia grave foi observada sobretudo entre a espécie de *P.falciparum*. Contudo, infecções por *P.vivax* também estiveram relacionadas ao desenvolvimento de anemia grave (Gráfico1).

A tabela 3 apresenta os artigos de fatores associados à anemia na malária, tanto dos parasitos quanto dos hospedeiros. Os fatores relacionados aos parasitos foram: densidade parasitária, presença de gametócitos e múltiplas invasões dos eritrócitos. Os fatores relacionados aos hospedeiros foram: hemoglobinopatias, coinfeção e tempo de duração da doença. Com o cálculo das medidas de associação foi possível avaliar os fatores associados à anemia, como a presença de hemoglobina E que pode estar associada ($p=0,044$) à ausência de manifestações clínicas graves, inclusive anemia. Outros fatores relacionados também ao parasito, como presença de gametócitos e múltiplas invasões de eritrócitos, e ao hospedeiro, como fatores genéticos, estiveram associados a menores níveis de hemoglobina. A resistência aos antimaláricos, também pode predispor ao desenvolvimento de anemia (BAMMIGATTI et al, 2011; MOHAPATRA et al, 2002).

A deficiência de G6PD é um outro fator, genético, que pode oferecer risco de hemólise na presença de antimaláricos como a primaquina, mefloquina e halofantrina, como descrito em algumas séries de casos (RAMOS et al, 2009; CHAU, et al 1996; ENDE et al 1998).

A tabela 4 lista os principais mecanismos envolvidos no processo anêmico, assim como a caracterização da anemia quanto aos índices eritrocitários. Nos estudos que caracterizavam os índices eritrocitários, observamos que a anemia era do tipo normocrômica e normocítica (EL HASSAN et al, 1997; CAMACHO et al, 1998), apesar também da evidência de anemia microcítica, macrocítica e hipocromica em pacientes com malária (DONDORP et al, 1999; CAMACHO et al, 1998, SELVAM; BASKARAN, et al 1996). A inadequada eritropoiese apresentou-se como um importante mecanismo envolvido no desenvolvimento da anemia da malária (LEOWATTANA et al, 2008; CAMACHO et al, 1998; EL HASSAN et al, 1997; BURGMANN et al, 1996; BALLAL et al, 2009). A hemólise de eritrócitos parasitados (SELVAM; BASKARAN, et al 1996), a fagocitose de eritrócitos não-parasitados (DONDORP et al, 1999) e o aumento da liberação de hepcidina urinária (HOWARD et al, 2007) foram também encontrados como mecanismos envolvidos na anemia da malária.

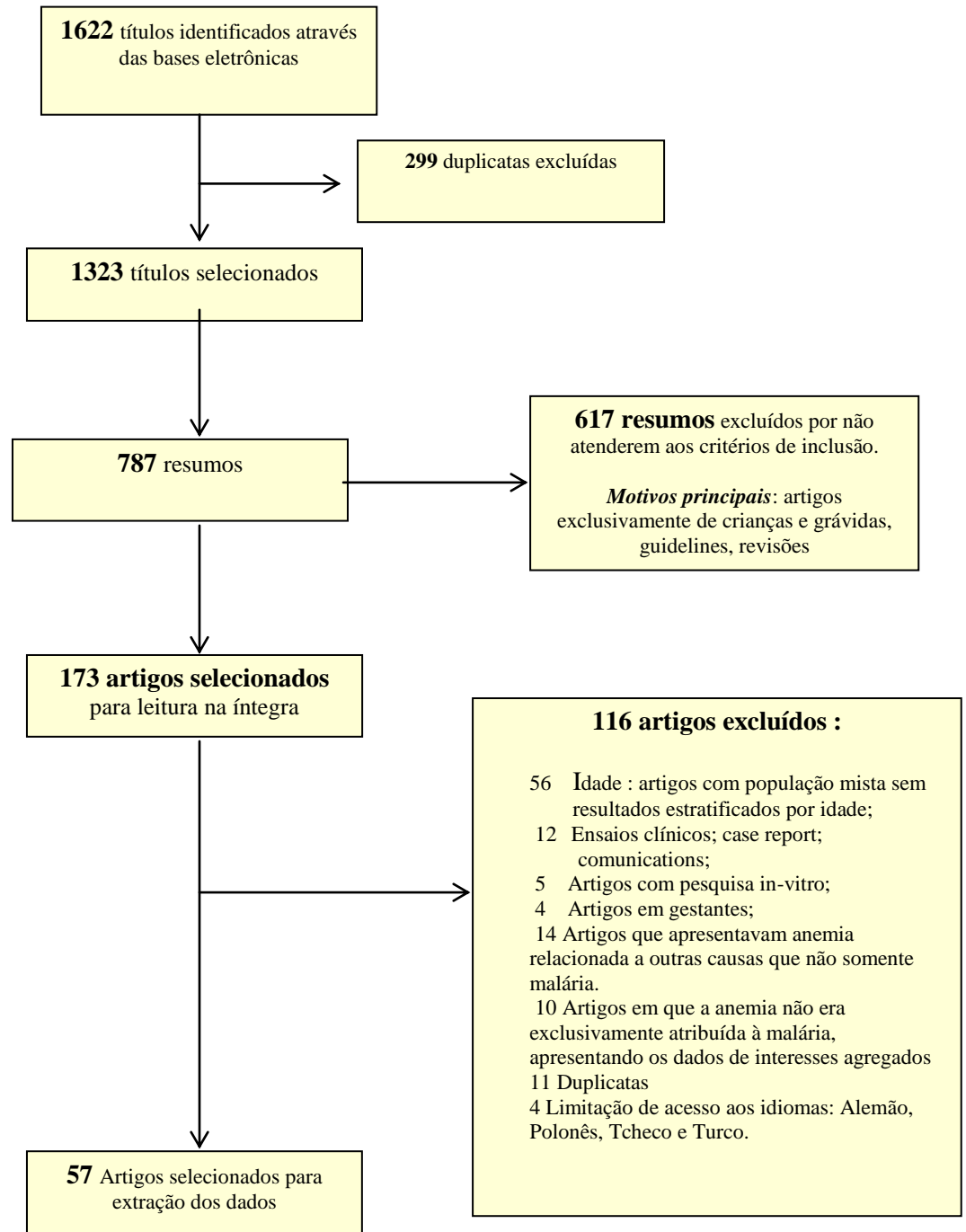


Figura 3: Fluxograma do processo de seleção dos artigos

Tabela 1 : Estudos longitudinais e seccionais relatando anemia em indivíduos adultos infectados por *Plasmodium*.

Estudos de Coorte							
Região	Autor, ano	Cidade (país)	População		Espécie #	Anemia	
			Amostra (n° de indivíduos)	Idade (anos)		Valores Hb (g/dL) ou Htc (%)	Frequência Anemia (%)
América do Sul	*Echeverri M et al (2003)	Turbo (Colômbia)	76	≥13	P.v	<13 g/dL	40,8
África	Eholié S.P et al (2004)	Abidjan (Costa do Marfim)	274	(16-82)	P.f	< 5g/dL	11,3
	Vannaphan S et al (2010)	Bangkok (Thailand)	915	(15-74)	P.f	<10 g/dL	29,3
	Krishnan A et al. (2003)	Mumbai (Índia)	301	(12-90)	P.f	< 5g/dL	7,6
Ásia	*Vidhan J et al (2008)	Jabalpur (Índia)	110	≥ 15	P.f	<5g/dL 5-7,9g/dL 8-10,9g/dL	7,27 38,18 42,73
	Camacho L.H et al (1999)	Bangkok (Tailândia)	70	M=24± SD=8	P.f	M=12,1±SD 1,8 g/dL	NA

	Mohapatra M.K et al (2002)	Orissa (Índia)	110	(15-60)	P.v	M=4,2±SD 1,6 g/dL M=8,2±SD 1,9 g/dL M=10,1±SD 2,1 g/dL	7,2 54,6 38,1
	Burchachart K et al (2001)	Bangkok (Tailândia)	593	(12-60)	P.v	M=35,6±SD 6,8 %	NA
	Luxemburguer C et al (1997)	Mae Sot (Tailândia)	≈133	>14	P.f	< 7,3 g/dL	9,8
	Leowattana W et al (2008)	Bangkok (Tailândia)	87	(18-65)	P.f	M=10,85±SD 1,70 g/dL	51,7
	Camacho L.H et al (1998)	Bangkok (Tailândia)	72	nd*	P.f	< 13 g/dL	63,9
Europa central	¶Goljan J et al (2006)	Gdynia (Polónia)	≈ 36	(23-70)	P.f (83,3 %) P.f + P.v (11,1%) P.f + P.m (2,8%) P.f + P.o (2,8%)	< 5g/dL	36,1
	¶Schwake L. et al (2008)	Heidelberg (Alemanha)	122	M=(38,4± SD=11,1)	P.f	<5 g/dL	0
Estudos Seccionais							
América do Sul	Ferreira C M et al (2007)	Manaus (Brasil)	247	> 18	P.f P.v (63,5%)	<12 g/dL	33

	Caicedo O et al (2009)	Tumaco (Colômbia)	126	(18-45)	P.f (88,9%) P.v	<7g/dL	1,6
		Manaus (Brasil)	120		P.f (16,7%) P.v	< 7g/dL	0
	Igbeneghu C et al (2011)	Ibadan (Nigéria)	141	(16-67)	P.f P.m	M=13,4.± SD 1,42g/dL	NA
	Mayor A et al. (2007)	Manhiça (Moçambique)	245	(15-83)	P.f	< 33%	9,8
	Mockenhaupt F. P et al (1999)	Ibadan (Nigéria)	47	≥ 18	P.f	M=13,4±SD 1,9g/dL	26
África	Sánchez A. P & Ramos L.T (2001)	Angola	191	M=(32,14 ± SD=12,74)	P.f	< 5g/dL	29,3
	*Ahiboh H et al (2008)	Abidjan (Costa do Marfim)	43	> 15	P.f	< 13g/dL	51,2
	* Howard C.T et al (2007)	Kpone On Sea (Ghana)	82	> 13	P.f	M=11,3±SD 1,6 g/dL	82,9
Ásia	Rasheed A et al (2009)	Quetta (Paquistão)	502	(12-60)	P.f (61,9%); P.v (19,9%); P.f + P.v (18,12%)	M=12,43±SD2,24g/dL M=13,7± SD1.74g/dL M=12.5±SD1,67g/dL	54,3 29 51,6

Kueh Y K & Yeo K L (1982)	Singapura	30	26	P.v (56,6%); P.f (40%); P.f + P.v (3,3%)	< 13g/dL	57
Mishra S.K et al (2007)	Rourkela (Índia)	2994	> 12	P.f	< 5g/dL	4,0
Mishra S. K et al (2004)	Rourkela (Índia)	1103	>12	P.f	<5g/dL	5,3
Huh A et al (2011)	República da Coréia	383	(14-89)	P.v	M=12,1±SD 2,2 g/dL	NA
Katyal V.K et al (1997)	Rohtak (Índia)	66	M=(37±SD=16,4)	P.f	>5-10g/dL < 5g/dL	46,9 37,9

Erhart L. M et al (2004)	Tak (Tailândia)	1100	(20-70)	P.v (59%); P.f (38%); P.f + P.v (2%); P.m (1%); P.o (0,2%)	<11g/dL	16
Bammigatti C et al (2011)	Udupi, Karnataka (Índia)	80	(17-80)	P.v	<12g/dL	18,75
Kochar D. K et al (2006)	Bikaner (Índia)	532	nd*	P.f	< 5g/dL	5,83
¶Abro A.H et al (2009)	Rashid (Dubai)	105	(14-68)	P.f	M=11,44±SD 3g/dL	64,7
Nacher M et al (2001)	Bangko (Tailândia)	307	(15-62)	P.f	M=11,3±SD 2,5 g/dL	NA

Estudos de Caso-Controle

África	Menendez A.R & Osa M G (1992)	Cotonú (Benin)	175	M=21,5±SD 5,3	P.f	Caso < 5	32,2
						Controle < 5	13,8
	Ballal A et al (2009)	Khartoum (Sudan)	77	(16-44)	P.f	Caso < 13	20
						Controle > 14	—
	*Inocent G. et al (2008)	Douala (Camarões)	34	(26-60)	P.f	Caso < 11	11,04
					Controle (12.00±0,13)	—	
	El Hassan AMA & Saeed AM (1997)	Áreas de Gedaref (Sudão)	134	(16-40)	P.f	Caso < 9,5 g/dL	41
						Controle 13,0	—
Ásia	Selvam R & Baskaran G et al (1996)	Madras (Índia)	235	(14-40)	P.v mono	Caso 13.34±1,36 g/dL	NA

						Controle 14,46±1,36	—
Hutagalung R. et al (1999)	Bangkok (Tailândia)	217	(14-45)	P.f		Caso 11,87 g/dL	NA
						Controle < 5 g/dL	0,6
Lee H.K et al (2001)	Seoul (korea)	58	(18-56)	P.v		caso 12,64±2,13 g/dL	NA
						controle M=15,33±SD 0,88g/dL	—
Burgmann H. et al (1996)	Bangkok (Tailândia)	30	(15-65)	P.f		Caso < 35%	80
						Controle 13,0	—
Dondorp A. M et al (1999)	Mae Sot (Tailândia)	36	> 14	P.f		Caso <9,0 g/dL	47,2
						Controle M=12,5±SD 1,3g/dL	NA

P.v= *Plasmodium vivax*; P.f= *Plasmodium falciparum*; P.m= *Plasmodium malariae*; P.o = *Plasmodium ovale* ; * nd: população adulta, porém faixa etária não foi descrita,

¶ Indivíduos com história de viagem à áreas endêmicas de malária.

NA = Dado não avaliado. * Dado estratificado para a população adulta

€ = Casos de malária grave

¥ = Pacientes adultos confirmados por P.f

Tabela 2: Série de Casos caracterizando anemia sob aspecto de gravidade em indivíduos com malária

Referência	Local	Indivíduos (n)	Idade (anos)	Espécies	Anemia Grave	Principais Achados
* Salord F et al (1991)	Lyon (França)	21	(34± 12)	P.f	Sim	Nível de parasitemia (↑) relacionou-se com a gravidade da anemia. Tratamento para anemia: transfusão sanguínea e ‡EXT.
Mukherjee A.P et al (1971)	Malasia	3	(28-46)	P.f	Sim	Reticulocitopenia; resposta inadequada da medula óssea; Paciente (n=1) apresentou deficiência de G6PD com anemia grave.
George P. & Alexander L.M et al (2010)	(Papua Indonésia) Índia	30	(18-66)	P.v	Sim	Resistência à cloroquina pode ser um fator que contribuiu para a gravidade da anemia.
¶ Chung H et al (2007)	Taipei (Taiwan)	16	(20-77)	P.f P.v P.f + P.v	Sim	Paciente (n=1) infectado por P.f desenvolveu anemia grave, embora com atividade normal de G6PD.
Srivastava S. et al (2011)	Uttarakhand (Índia)	50	(38,5± 20,8)	P.v	Sim	Casos de anemia entre pacientes com P.v (monoinfecção).
Kochar D.K et al (2005)	Bikaner (Índia)	11	(18-53)	P.v	Sim	Nível de parasitemia (↑) relacionou-se com a gravidade da anemia; Não havia co-infecção com Pf.
*Kotwal R.S et al (2005)	Leste Afeganistão	38	(19-39)	P.v	Não	Presença de anemia leve a moderada. Pacientes não apresentaram deficiência de G6PD.
Chau T.T.H et al (1996)	Vietnam	50	(17-75)	P.f P.f+P.v	Sim	Exposição ao quinino este ve associado com (↓) Htc. Casos diagnosticados com #BWF. Casos com diagnóstico de deficiência de G6PD.

Song H.H . et al (2003)	Chuncheon (Korea)	44	(35±16,7)	P.v	Não	Boa recuperação da anemia ao final do tratamento com antimaláricos.
Ramos Júnior M.W et al (2009)	Manaus	15	¶ (12-39)	P.v	Sim	Primaquina induziu hemólise; pacientes apresentavam deficiência de G-6PD.
Alexandre M.A et al (2010)	Manaus (Brasil)	10	¶ (34-58)	P.v	Sim	Apesar da existência de resistência na localidade. Não foi possível confirmar a existência deste fenômeno no estudo.
* Ruiz Gil W et al (1994)	Lima (Peru)	16	¶ (12 - 57)	P.v	Não	Anemia de origem multifatorial. Boa resposta ao tratamento com antimalárico.
Tuesta F.B et al (2000)	Iquitos (Peru)	186	(15-70)	P.f	Sim	Nível de parasitemia (↑) relacionou-se com a gravidade da anemia.
Mitjà O et al (2011)	Papua New Guinea (África)	7	(16-46)	P.v; P.f	Sim	Diagnóstico de anemia hemolítica. Pacientes diagnosticados com § HMS.
Ende J .V et al (1998)	países africanos	5	(39-64)	P.f	Sim	Casos diagnosticados com anemia hemolítica grave. Halofantrina sugerida como indutora de crises hemolíticas.
*Ritter K. et al (1993)	Göttingen (Alemanha)	15	(24-52)	P.f ; P.v	Sim	Curso benigno da anemia com P.v; pacientes infectados por P.f detectou-se autoanticorpos contra † TPI, os títulos estavam relacionados à anemia hemolítica. Mecanismo auto-imune.

¶ Análise dos dados para população de interesse (adultos) e não grávidas; Pv= *Plasmodium vivax*;

Pf = *Plasmodium falciparum*

* Pacientes com história de viagens para áreas endêmicas de malária.

‡Exanguíneo transfusão

§ Esplenomegalia hiperreativa da malária.

†Triose fosfato isomerase

#BWF Blackwater fever

Tabela 3: Fatores associados à anemia na malária

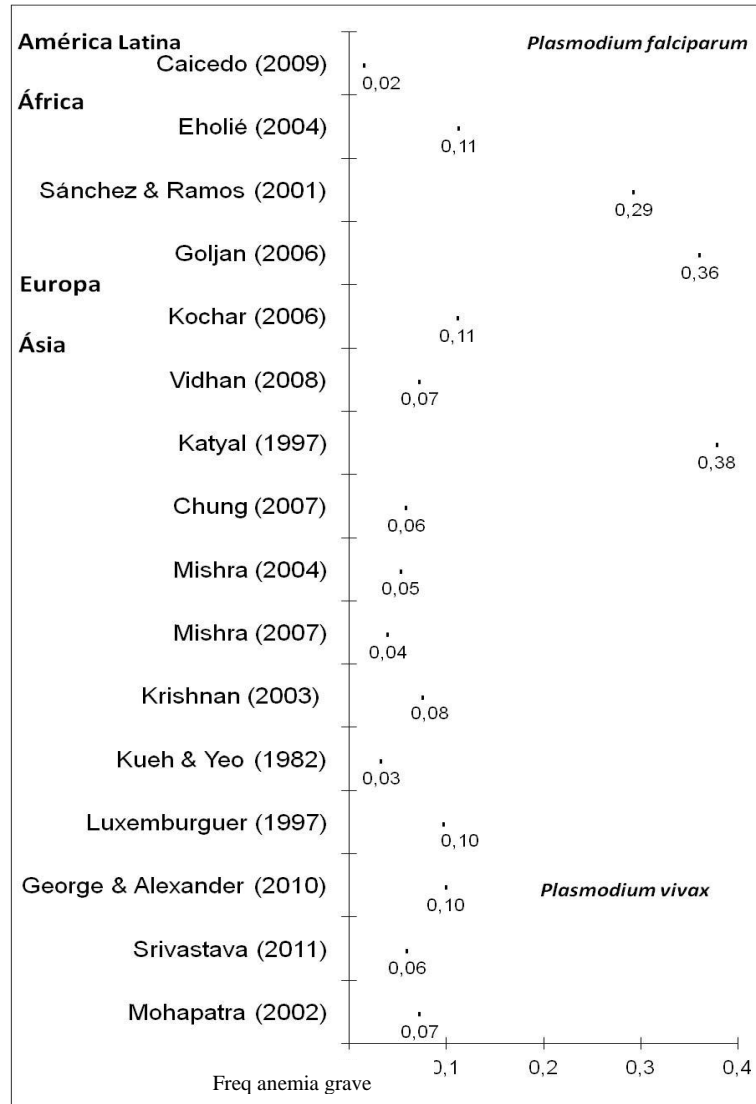
(Autor,ano)	Fatores Avaliados	Espécie [#]	Desfecho Avaliado	Medida de Associação	
				p valor	(OR); (RR); (IC 95%);(r)
Hospedeiro					
	<u>Genéticos</u> (Hemoglobinopatias)				
Hutagalung et al (1999)	HbE	P.f	Ausência de anemia grave	0,044*	-
Menendez & Osa (1992)	HbS(HbAS; HbSS; HbSC)	P.f	Anemia Grave	0.017	OR = 2.95 IC (1,18-7,14)
Mockenhaupt et al (1999)	α- talassemia (heterozigoto)	P.f	Anemia leve	0,006	-
	<u>Co-infecção</u>				
Nacher et al, (2001)	Helmintos	P.f	Redução dos níveis de hemoglobina	0.004	-
	<u>Características da Infecção</u>				
Caicedo et al (2009)	Maior tempo de doença	P.f; P.v	Redução dos níveis de hemoglobina	<0,01	-
Parasita					
Lee et al (2001)	Densidade Parasitária	P.v	Redução dos níveis de hemoglobina	0,012	r = - 0,368
Ahiboh et al (2008)	Maior densidade Parasitária	P.f	Aumento da Frequência de Anemia	0,001	-
Huh (2011)	(1)Presença de gametócitos (2)Múltiplas invasões dos eritrócitos	P.v	Redução dos níveis de hemoglobina	(1)0,002 (2) 0,001	-

HbE: hemoglobina E; Hb S: hemoglobina S, α- talassemia : Alfa talassemia;
[#] Pv= *Plasmodium vivax*; Pf =*Plasmodium falciparum*

Tabela 4: Mecanismos envolvidos na anemia da malária

Autor	Mecanismos envolvidos	Característica da Anemia	Parâmetros Avaliados
Burgmann et al (1996) El Hassan et al (1997) Camacho et al (1998) Leowattana et al (2008) Ballal et al (2009)	Inadequada eritropoiese	Normocítica e normocrômica (maioria) (72,2%) Normocítica; Microcítica	Eritropoietina (EPO); Reticulócito Bilirrubina sérica; Creatinina; Albumina; Enzimas hepáticas; IL-6;
Howard et al (2007)	Liberação de hepcidina	–	Hepcidina IL-6; Parasitemia
Dondorp et al (1999)	Clearance esplênico (↑)	Normocítica (86,1%) Microcítose (5 casos) (1 caso de deficiência de ferro e 4 talassemia).	Deformabilidade do eritrócito (RBC); Bilirrubina sérica; Transaminases; Ferro sérico; LDH (Lactato desidrogenase)
Selvam; Baskran et al (1996) Dondorp et al (1999)	* Hemólise de eritrócitos parasitados e fagocitose de não-parasitados	Macroscítica e hipocrômica;	Densidade parasitária; Fragilidade osmótica dos eritrócitos; Formação de corpúsculo de Heinz

Gráfico 1: Frequência de anemia grave segundo espécies de *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*



7. DISCUSSÃO

Os estudos descritos neste trabalho mostram que a anemia na malária é uma complicação clínica que ocorre em 1,5 a 88% dos indivíduos adultos. As formas graves de anemia são descritas principalmente nas infecções por *Plasmodium falciparum* (Gráfico 1).

Fatores como hemoglobinopatias (HbS, α -talassemia) e maior densidade parasitária estão associados ao desenvolvimento da anemia, ao passo que a presença de hemoglobina E está associada à ausência de anemia e envolvida com mecanismos de proteção ao desenvolvimento de complicações clínicas da malária.

7.1 CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DA ANEMIA NA MALÁRIA

Observou-se que, nos estudos que caracterizavam a anemia, os pacientes apresentavam anemia do tipo normocrômica e normocítica (EL HASSAN, et al 1997; CAMACHO et al 1998), corroborando com as características conferidas à anemia da malária, decorrente da inflamação ou das doenças infecciosas (HOFFBRAND et al, 2004). Porém, possivelmente em decorrência da coexistência de hemoglobinopatias e deficiência de ferro, com menores índices de volume globular médio (VGM), inerentes a estas condições clínicas, a anemia também foi identificada em outros estudos (DONDORP, et al 1999; CAMACHO, et al 1998) como microcítica. Do mesmo modo, durante infecções e inclusive na malária, os minerais são redistribuídos da circulação para os tecidos, levando à redução dos seus níveis séricos, motivo pelo qual alguns índices como ferro sérico, VGM e hemoglobina globular média (HGM) podem se apresentar diminuídos *apud* Keusch (1998).

Outros índices eritrocitários como a macrocitose e a hipocromia também foram descritos em pacientes com infecções recorrentes por *Plasmodium vivax* (SELVAM; BASKARAN, et al 1996). Essas alterações seriam resultantes de ataques repetidos aos eritrócitos levando a uma alteração da permeabilidade da membrana destas células e proporcionando um desequilíbrio iônico com aumento do volume e da fragilidade osmótica dos eritrócitos durante as infecções por malária (Seed; Kreier, 1972). Outro mecanismo proposto que explicaria a macrocitose em pacientes com malária seria a insuficiência de ácido fólico exigido para a

reprodução de hemácias, diante da destruição provocada pelas hemólises recorrentes (SEN et al, 1990).

7.2 FREQUÊNCIA DA ANEMIA NOS ESTUDOS SEGUNDO A ESPÉCIE E A REGIÃO ESTUDADA

A anemia em indivíduos adultos é uma manifestação clínica frequente observada durante a malária. Nos estudos abordados nesta revisão, as estimativas de frequência de anemia dentre os pacientes com malária variou de 1,5 a 88%. Essa variabilidade pode ser resultado de vários fatores, dentre eles, a espécie de *Plasmodium*; as variações da imunidade dos indivíduos estudados; a presença de comorbidades, de coinfeções e de outras complicações clínicas; o *status* da doença em função do retardo do diagnóstico e a resistência das espécies aos fármacos antimaláricos. Também deve ser considerada a heterogeneidade das definições de anemia adotadas nos estudos.

Na América do Sul, apesar do pequeno número de estudos selecionados, observamos a coexistência de duas espécies causadoras de anemia da malária: o *Plasmodium falciparum* e o *Plasmodium vivax*. Nessa região, as infecções puderam ser atribuídas principalmente à espécie de *P.vivax*, fato que caracteriza o perfil de endemicidade desta espécie, em vários países da América do Sul e Central. No período dos estudos (2003 a 2009), o *P.vivax* já era responsável por 76,8% dos casos de malária da América do Sul (PAHO, 2008). No Brasil, essa espécie representa atualmente 86,9% dos casos (SIVEP/MALÁRIA; 2012). Dados recentes indicam que houve redução de quase 60% dos casos de malária nas Américas (PAHO, 2012).

Apesar do crescente número de relatos de complicações clínicas relacionadas ao *Plasmodium vivax* (MUNTEIS et al 1997; FERREIRA et al, 2011), identificamos que nos estudos das regiões da América do Sul, a anemia grave não foi um achado frequente, limitando-se ao grau leve (entre 10 g/dL e 13g/dL); ou moderado (entre 7g/dL e 10g/dL) caracterizando o comportamento benigno desta espécie, que, preferencialmente, invade os reticulócitos, em menor número na circulação.

Na América do Sul, somente na região de Tumaco, na Colômbia, foi observada anemia grave (<7g/dL), devido ao predomínio de malária por *P. falciparum* (CAICEDO et al

2009). Nessa região, a população é possivelmente protegida da malária por *P.vivax*, pela alta prevalência de indivíduos *Duffy* negativos (proteínas comumente presentes nos eritrócitos, que conferem proteção à malária por *P.vivax*).

Nos países africanos, o *P.falciparum* é o responsável pelo maior número de infecções e a anemia grave (<5g/dL) referida nos estudos esteve relacionada a esta espécie de parasito, muito embora, em algumas regiões consideradas hiperendêmicas ou holoendêmicas, Ibadan (Nigéria), Manhiça (Moçambique), a frequência de anemia de grau leve a moderado tenha sido maior. A imunidade adquirida, que previne a gravidade de certas manifestações clínicas, como a anemia, apareceu como fator de proteção nessas áreas *apud* (Sergent; Parrot L, 1935).

Em 2010, na Ásia, cerca de 2,4 milhões de casos de malária foram parasitologicamente confirmados, dos quais 66% são apenas na Índia (WHO, 2011). Os estudos realizados nessa região mostraram predomínio de infecções por *P.falciparum* e *P.vivax* e, em menor número, por *P.malariae* e *P.ovale*. A anemia grave foi observada sobretudo entre a espécie de *P.falciparum*, 75% dos estudos que apresentavam medidas de frequência para anemia grave estiveram associadas à esta espécie. Entretanto, mesmo com menor frequência (25%), as infecções por *P.vivax* também estiveram relacionadas ao desenvolvimento de anemia grave nessa região, possivelmente devido à resistência à cloroquina verificada em algumas áreas destes estudos (Gráfico1). Essa mudança no perfil clínico-epidemiológico da malária vivax tem sido discutida entre os especialistas e apresentada em alguns relatos, que documentaram sinais e sintomas de malária grave por esta espécie (RAINA et al, 1998; GOGTAY et al, 1998).

Na Europa foram realizados estudos de casos importados de malária de regiões endêmicas da África para Gdynia (Polônia), confirmando a associação de anemia grave e primo-infecção por *P.falciparum*, predominante no continente Africano.

De uma maneira geral, a anemia grave mostra-se como um marcador de malária por *P.falciparum* e a anemia leve ou moderada, um marcador de malária por *P.vivax* nas regiões endêmicas.

7.3 FATORES ASSOCIADOS À ANEMIA NA MALÁRIA

Inúmeros fatores podem estar associados ao desenvolvimento da anemia na malária e esses podem relacionar-se tanto ao parasita quanto ao hospedeiro. Os principais fatores apresentados nesta revisão estão relacionados ao hospedeiro: presença de co-infecção, tempo de duração da doença e fatores genéticos em que se destacam as hemoglobinopatias envolvidas em processos fisiopatológicos e associadas ao desenvolvimento da anemia na malária (Tabela 3).

Apesar de pouco estudada em adultos, a helmintíase, levando ao sangramento e expoliação de ferro por lesão da mucosa em indivíduos com malária contribui para o desenvolvimento de anemia, independente da espécie do parasito e da gravidade da malária (NACHER et al 2001).

O aumento do tempo de duração da doença associado a menores níveis de hemoglobina pode ser reflexo do diagnóstico mais tardio da malária, ou do *status* nutricional da população (CAICEDO, 2009).

Os estudos que abordam a importância das hemoglobinopatias na anemia da malária são identificados principalmente em crianças, que não constitui objeto do estudo que ora se propõe. Todavia, os estudos das hemoglobinopatias associadas à anemia da malária especificadamente para a população de adultos são raros, como os estudos abaixo descritos analisados em nossa revisão.

Sabe-se que a presença do traço falcêmico na sua forma heterozigótica (HbAS) cria um ambiente desfavorável ao desenvolvimento do parasito no interior da hemácia. Dessa maneira, apesar desses indivíduos sofrerem de paludismo, apresentam menos complicações clínicas e menor incidência de anemia grave da malária se comparado ao resto da população (AYI et al, 2004; AIDOO et al, 2002).

Nesta revisão, o estudo de Menendez & Osa (1992), mostrou que os indivíduos portadores da variante de hemoglobina S, (HbS), em sua forma homozigótica (SS) ou em estágio heterozigótico (AS;SC), infectados por *Plasmodium falciparum*, apresentaram frequência maior de anemia grave, quando comparados a indivíduos sem traço falcêmico (HbAA). Isso pode ser explicado pelo fato de que a população analisada reúne não somente

indivíduos heterozigóticos, mas também indivíduos homozigóticos, em que a anemia já é uma característica inerente a essa população.

Outro estudo desta revisão, apontou que indivíduos infectados por *P.falciparum* e homozigotos talassêmicos apresentaram menores níveis de hemoglobina quando comparados a indivíduos com genótipo normal, na malária não-complicada (p-valor = <0,05) (MOCKENHAUPT et al, 1999). Isso sustenta a hipótese de que o grau de proteção conferido pelas hemoglobinopatias, pode ser leve ou nenhum, na malária com baixas parasitemias e que seja funcional ou efetivo somente na presença de altas parasitemias na malária complicada, possivelmente pela dificuldade de desenvolvimento do parasito em ambiente desfavorável. Do mesmo modo, uma metanálise de dois estudos caso-controle mostrou proteção para o desenvolvimento de anemia grave, entre indivíduos homozigotos talassêmicos (TAYLOR et al, 2012). No entanto, dados mais consistentes são necessários para a caracterização desses desfechos e identificação das possíveis relações com a genética do hospedeiro.

Finalmente, embora controverso, um último estudo demonstrou que complicações de malária, inclusive a anemia grave, estavam associadas à ausência de hemoglobinopatia pelo traço E quando comparados a pacientes que apresentavam o traço de hemoglobina E (HbE) (HUTAGALUNG, et al 1999; TAYLOR et al, 2012). O mecanismo proposto para explicar a proteção conferida pela hemoglobina E é o de que a presença desse gene confere uma rigidez da membrana do eritrócito que dificulta a invasão dos eritrócitos por merozoítos de *P.falciparum* (CHOTIVANICH et al, 2002).

Em relação aos parasitos, os estudos abordaram os seguintes fatores: aumento da densidade parasitária, presença de gametócitos e multiplicidade de invasões de eritrócitos. O aumento da densidade parasitária esteve significativamente correlacionado à redução dos níveis de hemoglobina e à maior frequência de anemia em vários estudos, evidenciando que o mecanismo de hemólise, induzido pelo parasita, independentemente da espécie, é um importante mecanismo para o desenvolvimento da anemia.

A presença de gametócitos e o evento de múltiplas invasões de eritrócitos, característico da espécie *P. falciparum*, mostraram-se relacionados aos menores níveis de hemoglobina, também em pacientes infectados pelo *P.vivax* (HUH et al, 2011). O intervalo entre o início dos primeiros sintomas e o diagnóstico foi mais longo em pacientes que apresentaram esses fatores (gametócitos e múltiplas invasões de eritrócitos), situações que

ocorrem em casos de retardo do diagnóstico e, conseqüentemente, que contribuem para a redução dos níveis de hemoglobina.

7.3.1 FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS E ANEMIA

A resistência aos antimaláricos é também um fator implicado no desenvolvimento e prognóstico da anemia, mesmo em infecções por *P.vivax* (MENENDEZ et al, 2002).

Dois estudos realizados na Índia e apresentados por esta revisão descreveram casos de resistência à cloroquina: um em Udipi, onde cerca de 60% dos pacientes (n=80) não responderam ao tratamento (BAMMIGATTI et al 2011); e o outro em Orissa, com dois casos de resistência (MOHAPATRA et al, 2002). A anemia grave fez parte da mudança de perfil clínico de apresentação da malária por *P.vivax* atribuída à resistência à cloroquina nessa região (Tabela 2).

Em séries de casos realizadas no Vietnam, sudeste da Ásia e Manaus, onde indivíduos fizeram uso de antimaláricos como: primaquina, mefloquina, halofantrina, mesmo em doses terapêuticas, além de quinino profilático de maneira irregular, os pacientes desenvolveram quadros graves de hemólise e hemoglobinúria, que caracterizam a síndrome de *Blackwater Fever*, em alguns casos. O quinino, embora não seja considerado oxidante, pode ter precipitado a hemólise através dos seus metabólitos. E, como alguns desses pacientes também apresentavam deficiência de G6PD, é possível que esta também tenha predisposto a hemólise.

A deficiência de G6PD é um defeito genético hereditário causado por mutações no gene G6PD, que resulta em variações de proteínas com diferentes níveis de atividade enzimática. O grau de hemólise está associado à variante, relacionada, por sua vez, à atividade enzimática. A anemia nos indivíduos deficientes de G6PD pode ser desencadeada por diversos fármacos, dentre eles, o antimalárico primaquina, que pode precipitar um processo hemolítico agudo, provocado por estresse oxidativo nos eritrócitos (CAPPELLINI; FIORELLI, 2008). A importância do diagnóstico da deficiência de G6PD, antes do uso da primaquina, tem sido cada vez mais discutida. No entanto, poucos estudos informam se o teste foi ou não realizado. Em uma série de casos apresentada por este estudo, o surgimento

de hemólise em pacientes diagnosticados com deficiência de G6PD e tratados com primaquina foi descrita em Manaus, Brasil (RAMOS et al, 2009). A anemia foi a complicação clínica mais relevante observada nesses pacientes, sendo necessária transfusão sanguínea (doze entre os dezoito pacientes). Inquérito realizado nessa região revelou a predominância da deficiência em 3%, (n= 200) na população estudada (SANTANA et al, 2009). Em contrapartida, pacientes que apresentavam essa deficiência enzimática na Tailândia e na Índia (Orissa) não apresentaram eventos adversos sérios (incluindo hemólise grave) e não houve requisição de transfusão sanguínea ou outra intervenção médica para o tratamento da anemia desses pacientes (MOHAPATRA et al 2002; BURCHACHART et al 2001).

Na Tailândia, a hemólise e hemoglobinúria não são comuns em portadores da variante enzimática predominante na região, responsável por formas brandas da primeira nessa população. Isto posto, as modificações do esquema terapêutico em função da deficiência da enzima G6PD, devem ser criteriosamente avaliadas, sobretudo em relação ao aspecto da atividade enzimática da G6PD.

Finalmente, também o artesunato esteve implicado no desenvolvimento de anemia hemolítica autolimitada, após o tratamento de malária grave de dezenove casos descritos em recente publicação (CDC.Malaria surveillance - United States 2013).

7.4 LIMITAÇÕES

- Embora tenha sido elaborada estratégia de busca adaptada às várias bases pesquisadas. E todo o processo de seleção e extração dos dados tenha sido realizado de maneira dupla e independente, com resolução das discordâncias por um terceiro autor, obedecendo a critérios previamente estabelecidos, alguns estudos relevantes podem não ter sido identificados.
- Esta revisão mostrou estimativas de frequência de anemia nos indivíduos estudados, que variaram de 1,5 a 88%. Vários fatores relativos ao hospedeiro e ao parasita (já discutidos anteriormente) podem influenciar a variabilidade destas estimativas, assim como a heterogeneidade nas definições adotadas de anemia e a não estratificação dos

pacientes por faixas etárias, condição essencial para a correta avaliação dos parâmetros hematológicos.

- Não se pode desconsiderar a possibilidade de que estudos tenham maior preocupação em descrever manifestações clínicas associadas às espécies mais virulentas, configurando um viés de publicação para descrição das anemias mais graves.
- Pouca informação sobre a caracterização da anemia e disponibilidade de estudos com a classificação dos índices eritrocitários, importante para identificação de outras causas concorrentes ao diagnóstico.
- Complexidade do tema, difícil identificar uma medida resumo para uma revisão sistemática.

A influência dos fatores genéticos naturais, como as hemoglobinopatias, envolvidas na anemia podem configurar risco ou proteção a determinadas complicações clínicas da malária, e constituem um campo de pesquisa importante na elucidação de novos mecanismos moleculares envolvidos na patogênese da malária. Esse conhecimento pode fornecer subsídios necessários para a exploração de futuros candidatos às vacinas e tratamentos da malária.

8 CONCLUSÕES

- A anemia da malária é uma complicação clínica frequentemente observada em indivíduos adultos, independente da espécie envolvida, evidenciando que esta condição deve ser adequadamente avaliada e tratada, devido ao risco de morbidade e mortalidade, observada também para esta população;
- Em indivíduos adultos, a anemia da malária apresenta índices normocrômicos e normocíticos em sua maioria, características que permitem confirmar o diagnóstico de anemia atribuída à malária, afastando a possibilidade de outros fatores concorrentes. Divergências quanto a estas características deram-se por razão da presença de hemoglobinopatias, deficiência de ferro ou reações inflamatórias motivadas por uma maior densidade parasitária;
- A espécie predominantemente envolvida com a gravidade da anemia foi o *P.falciparum*, embora o *P.vivax* também tenha sido relacionado a essa complicação clínica em algumas áreas endêmicas, em virtude da resistência ao antimalárico, sem evidências de comprometimento medular atribuído a essa espécie; (Gráfico1: Anemia grave relacionado à espécie de *Plasmodium*).
- Foram descritos como fatores de risco para anemia grave na malária: a presença de hemoglobina S, o maior tempo de duração da doença, a co-infecção por helmintos, o aumento da densidade parasitária. A hemoglobina E foi um fator relacionado à proteção ao risco de desenvolvimento de anemia.
- O uso de medicamentos foi identificado nos estudos como fator precipitante de hemólise. Dentre eles: a primaquina (em indivíduos com deficiência da G6PD) e mefloquina, halofantrina e artesunato, mesmo em pacientes não deficientes da G6PD.

Como contribuição clínico-terapêutica, conclui-se que o paciente deve ser avaliado quanto à identificação da deficiência de G6PD e avaliação do grau da atividade enzimática antes do início do esquema terapêutico. Alterações no tratamento específico da malária para prevenção de hemólise induzida pelo medicamento podem não ser necessárias, mesmo na presença de teste positivo para G6PD. A supressão da primaquina, por exemplo, pode levar a recaídas de malária por *Plasmodium vivax*, configurando-se maior risco à saúde do paciente e da população, se comparado ao risco irrelevante de hemólise por um defeito enzimático brando do indivíduo, que, nesse caso, pode ser monitorado durante o tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abro AH, Ustadi AM, Abro HA, Abdou AS, Younis NJ, Akaila SI. . Jaundice with hepatic Dysfunction in P. Falciparum Malaria. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan 2009, Vol. 19 (6): 363-366

Alexandre MA, Ferreira CO, Siqueira AM, Magalhães BL, Mourão MPG, Lacerda MV, Alecrim MGC. Severe *Plasmodium vivax* Malaria, Brazilian Amazon. Emerging Infectious Diseases, 2010; 16(10): 1611-1614.

Ahiboh H, Oga A.S, Yapi H.F, Kouakou G, Boua KD, Edjeme N, Monnet D. Anémie, métabolisme du fer et proteins de la reaction inflammatoire au cours du paludisme (Abidjan, Côte d' Ivore). Bull Soc Pathol Exot, 2008, 101, 1, 25-28.

Aidoo M, Terlouw DJ, kolczak MS, McElroy PD, ter Kuile FQ, kairuki S, et al. Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. 2002 Apr 13: 359(9314): 1311-2.

Artavanis-Tsakonas, K.; Riley, E.M. Innate immune response to malaria: rapid induction of IFN-gamma from human NK cells by live Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. Journal of Immunology. 2002; 169(6): 2956-63.

Ayi K, Turrini F, Piga A, Arese P. Enhanced phagocytosis of ring-parasitized mutant erythrocytes : a common mechanism that may explain protection against falciparum malaria in sicke trait and beta-thalassemia trait. Blood, 2004, 104: 3364-71

Ballal A, Saeed A, Rouni P, Jelkmann W. Effects of chloroquine treatment on circulating erythropoietin and inflammatory cytokines in acute Plasmodium falciparum malaria. Ann Hematol (2009) 88:411–415

Bammigatti Chanaveerappa, Sirish Shetty, Seema Shetty, Ashwini Kumar. Benign tertian malaria – a misnomer ? . Tropical Doctor, 2011; 41(7): 168-169

Barber BE, William T, Jikal M, Jilip J, Dhararaj P, Menon J, Yeo TW, Anstey NM. Plasmodium Knowlesi Malaria in Children. Emerg Infect Dis. 2011; 17(5): 814-20.

Beutler E. G6PD: population genetics and clinical manifestations. Blood Rev. 1996; 10 (1): 45-52.

Buffet PA, Safeukui I, Deplaine G, Brousse V, Prendki V, Thellier M, Turner GD, Mercereau-Puijalon O. The pathogenesis of *Plasmodium falciparum* malaria in humans: insights from splenic physiology. *Blood*. 2011; 117(2): 381-92.

Buchachart K, S Krudsood, P Singhasivanon, S. Treeprasertsuk, N Phophak, S Srivilairit, K Chalermrut, Y Rattanapong, L Supeeranuntha, P Wilairatana, G Brittenham, S Looareesuwan. Effect of primaquine standard dose (15 mg/day for 14 days) in the treatment of vivax malaria patients in Thailand. *Primaquine Treatment of Vivax Malaria Patients. Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011; 32, (4) : 720-726.

Burgmann H, Looareesuwan S, Kapiotis S, Viravan C, Vanijanonta S, Hollenstein U, Wiesinger E, Presterl E, Winkler S, Graninger W. Serum levels of erythropoietin in acute *Plasmodium falciparum* malaria. *Am.J.Trop.Med Hyg*, 1996 54 (3): 280-283.

Caicedo O, Ramirez O, Mourão GPM, Ziadec J, Perez P, Santos B. J, Quiñones F, C G, Alecrim C.G.M, Herrera A, Lacerda G.V M, Herrera S. Comparative Hematologic Analysis of Uncomplicated Malaria in Uniquely Different Regions of Unstable Transmission in Brazil and Colômbia. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2009 80(1) : 146–151

Calis JC, Phiri KS, Faragher EB, Brabin BJ, Bates I, Cuevas LE, et al. Severe anemia in Malawian children. *N Engl J Med*. 2008; 28 358 (9): 888-99.

Camargo EP. Malária, Maleita, Paludismo. *Cienc. Cult*. 2003; 55:1-6

Camacho L.H, Gordeuk R V, Wilairatana P, Pootrakul P, Brittenham M G, Looareesuwan S. The course of anaemia after the treatment of acute, falciparum malaria. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 1998; 92(5):525-537

Camacho L. H, Wilairatana P, Günter Weiss, Marco A. Mercader, Gary M. Brittenham, Sornchai Looareesuwan² and Victor R. Gordeuk. The eosinophilic response and haematological recovery after treatment for *Plasmodium falciparum* malaria. *Tropical Medicine and Internacional Health*, 1999; 4 (7) : 471-475.

Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008; 371:64-74

Cardoso MA, Ferreira MU, Camargo LMA, Szarfaze SC. Anemia em população de área endêmica de malária, Rondônia (Brasil). *Rev. Saúde Pública*. 1992; 3 (26):161-166.

Carter R, Mendis KN. Evolutionary and Historical Aspects of the Burden of Malaria. *Clin Microbiol*; 2002 15(10): 564-594

Castro S, Weber R, Dadalt V, Tavares V, Giugliani R. Prevalence of G6PD deficiency in newborns in the south of Brazil. *J Med Screen*. 2006; 13: 85–86

Center for Global Health, CDC. Briggs Melissa, Arguin PM. 2013, 62(1): 5-8

Chau T. T. Hong, Day N. P.J, Chuong LV, Mai NTH, Loc Phu Pharm, Phu NH, Bethell D.B, White NJ. Blackwater Fever in Southern Vietnam : A Prospective Descriptive Study of 50 Cases. *Clinical Infectious Diseases*. 1996 (23): 1274-81.

Chotivanich K, Udomsangpetch R, Pattanapanyasat, Chierakul W, Simpson J, Looareesuwan, White N. Hemoglobin E : a balanced polymorphism against high parasitemias and thus severe *P.falciparum* malaria. *Blood*. 2002 100 (4): 1172- 1176.

Chung C.H, Wang Tay Jann, Hsin-Yun Sun, Jiun-Ling Wang, Yi-Chun Lo, Wang-Huei Sheng, Szu- Min Hsieh, Chi-Tai Fang, Po-Ren Hsueh, Yee- Chun Chen, Shan-Chwen Chang. Clinical experience of 17 cases of imported malaria at a Taiwan university hospital, 1999-2005. *J Microbiol Immunol Infect*, 2007; 40: 209-215.

Clark, I.A, Chaudhri, G. Tumor necrosis factor may contribute to the anaemia of malaria by causing dyserythropoiesis and erythrophagocytosis. *Br. J. Haematol*. 1998; 70: 99–103

Cogswell FB. The hypnozoite and relapse in primate malaria. *Clin. Microbiol Rev*. 1992; 5(1): 26-35.

Compri MB, Saad ST, Ramalho AS. Genetico-epidemiological and molecular investigation of G-6PD deficiency in a Brazilian community. *Cad Saude Publica* 2000; 16(2): 335-42.

Costa AP, Bressan CS, Pedro RS, Valls-de-Souza R, Silva S, Souza PR, et al. Diagnóstico tardio de malária em área endêmica de dengue na extra- Amazônia brasileira: experiência recente de uma unidade sentinela no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; 43(5): 571-574.

Damasceno LS, Guaraldo L, Vizzoni AG, Brasil P. Anemia in Malaria: A Case Report. XVIII International Congress for Tropical Medicine and Malaria and XLVIII Congress of the Brazilian Society of Tropical Medicine. 2012; (1): 312

Daniel - Ribeiro CT, Zanini G. Autoimmunity and malaria: what are they doing together ? *Acta Tropica*. 2000; 76: 205 - 221.

Daniel-Ribeiro CT, Ferreira – Cruz MF. The new and the old in malaria immunopathology. *Ciênc Cult.* 2000; 52(4/5): 269-281

Driss A, Hibbert JM, Wilson NO, Igbal SA, Adamkiewicz TV, Stiles JK. Genetic polymorphisms linked to susceptibility to malaria. *Malar J.* 2011; 19:10: 271

Dondorp AM, Angus B J, Chotivanich K, Silamut K, Ruangveerayuth R, Hardeman M R. Red Blood Cell Deformability as a predictor of anemia in severe falciparum malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999; 60(5): 733-737.

D'Ombra MC, Robinson LJ, Stanistic DI, Taraika J, Bernard N, Michon P, et al. Association of early interferon-gamma production with immunity to clinical malaria: a longitudinal study among Papua New Guinean children. *Clin. Infect Dis.* 2008; 47(11): 1380-7.

Echeverri M, Tobón A, Álvarez G, J Carmon, Blair S. Clinical and Laboratory Findings of Plasmodium vivax Malaria in Colombia, 2001. *Rev. Inst.Med. Trop. S. Paulo.* 2003; 45(1): 29-34

Egan AF, Fabucci ME, Saul A, Kaslow DC, Miller LH. Aotus New World monkeys: model for studying malaria-induced anemia. *Blood.* 2002; 15: 99(10): 3863-6.

Eholié P. S, Ehui E, Bryn A K, Kouamé E.K, Tanon A, Kakou A, Bissagnéné E, Kadio A. Paludisme grave de l'adulte autochtone à Abidjan (Cote d'Ivoire). *Santé publique.* 2004; 2551 : 340-344.

Ende J. V et al, Coppens Guy, Verstraeten T, Haegenborgh TV, Depraetere K, Gompel AV, Enden EV, Clerinix J, Colebunders R, Peetermans WE, Schroyens W. Recurrence of blackwater fever : triggering of relapses by different antimalarials. *Tropical Medicine and International Health.* 1998; (3): 632-639.

Ekvall H. Malaria and anemia. *Curr Opin Hematol.* 2003; 10: 108-114.

El Hassan AMA, Saeed AM, Fandrey J, Jelkmann W. Decreased erythropoietin response in Plasmodium falciparum malaria-associated anaemia. *Eur J Haematol* 1997; 59: 299-304

Erchart M L, Kritsanai Yingyuen, Niphon Chuanak, Nilawan Buathong, Anintitta Laoboonchai, R. Scott Miller, Steven R.Meshnick, Robert A. Gassier JR; Chansuda Wongsrichanalai. Hematologic and clinical indices of malaria in a semi-immune population of western Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2004; 70 (1): 8-14.

Ferreira M C, Alecrim C G M, Ferreira A W, Vasquez G F, Fraiji A N. Anticorpos anti-eritrocitários em pacientes com Coombs direto positivo infectados com malária por *P. vivax* e *P. falciparum*. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 2007; 39(4): 311-314.

Ferreira ME, Gomes MD, Vieira JL: Methemoglobinemia in patients with *Plasmodium vivax* receiving oral therapy with primaquine. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011, 44:113-115.

Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician*. 2005; 72: 1277–82.

Ganz T. Heparin--a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005; 18 (2): 171-82.

George P, Alexander L.M. A study on the clinical profile of complicated *Plasmodium vivax* mono-infections. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2010; 560-562

Gogtay NJ, Garg PV, Bodhe GH, Tilve GH, Kshirsagar NA. Response of vivax malaria to chloroquine in Mumbai. *J Assoc Phys Ind*. 1998; 46:843-845.

Goljan J, Waclaw Leszek Nahorski, Agnieszka Wroczynska, Iwona Felczak-Korzybska, Halina Pietkiewcs. Severe Malaria – Analysis of Prognostic symptoms and signs in 169 patients treated in Gdynia in 19991-2005. *Internat. Marit.Health*. 2006; 57: 1-4.

Green S, Higgins JPT, Alderson P, Clarke M, Mulrow CD, Oxman AD. Chapter 1: Introduction. In: Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.]

Gupta R, Singh T. Parvovirus B19 co-infection with falciparum malaria: a cause of severe anemia. *Hematologica* 2005; 90 (12 Suppl): ECR 41.

Haldar K, Mohandas N. Malaria, erythrocytic infection, and anemia. *Hematol* 2009; 87-93.

Helleberg M, Goka BQ, Akanmori BD, Obeng-Adjei G, Rodrigues O, Kurtzhals JA. Bone marrow suppression and severe anaemia associated with persistent *Plasmodium falciparum* infection in Africa children with microscopically undetectable parasitemia. *Malar J*. 2005; 4-56.

Hoffbrand A.V; Pettit J.E; Moss P.A.H; trad. Ivan Carlquist In: Essential Haematology. 4. ed. – Porto Alegre: Artmed, 2004.

Howard CT, McKakpo Uri S, Quakyi I A, Bosompem K M, Addison E A, Sun K, Sullivan D, Semba R D. Relationship of Hepcidin with Parasitemia and Anemia among Patients with Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria in Ghana. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2007; 77(4): 623–626

Huh A J, Kwak Y G, Kim E S, Kkot S L, Joon-Sup Y, Yong-Kyun C, Chang-Seok Kim, Jae-Won Park. Parasitemia Characteristics of Plasmodium vivax Malaria Patients in the Republic of Korea. J Korean Med Sci 2011; 26: 42-46.

Hutagalung R, Wilairatana P, Looareesuwan S, Brittenham GM, Aikawa M, Gordeuk VR. Influence of Hemoglobin E Trait on the Severity of Falciparum Malaria. The Journal of Infectious Diseases. 1999; 179: 283-6.

Idemyor V. Human immunodeficiency virus (HIV) and malaria interaction in sub-Saharan Africa: the collision of two Titans. HIV Clin Trials. 2007; 8(4):246-53.

Igbeneghu C, Odaibo A.B, Olaleye D.O. Impact of Asymptomatic Malaria on Some Hematological Parameters in the Iwo Community in Southwestern Nigeria, Med Princ Pract. 2011; 20: 459-463

Ingrassia F, Gadaleta A, Maggi P, Pastore G. Plasmodium falciparum malaria and Parvovirus B19; a case of acute co-infection. BMC Infect Dis. 2010; 10: 87

Inocent G, Marceline D.N, Bertrand PMJ, Honore F K. Iron Status of Malaria Patients in Douala- Cameroon. Pakistan Journal of Nutrition. 2008; 7 (5): 620-624

Katyal K.V, H.Singh, S.B. Siwach, Jagdish, S. Lahri & Mitra Basu. The changing profile of Plasmodium falciparum malaria. Indian J Med Res. 1997; 105: 22-26.

Keusch G. T Infection : Nutritional Interaction : In : Sadler MJ, Strain JJ, Caballero B (eds) : Encyclopedia of Human Nutrition, vol 2 London, Academic Press. 1998; 1117-1121.

Kochar DK, Saxena V, Singh Narvachan, Kochar SK, Kumar SV, Ashis Das. Plasmodium vivax malaria. Emerging Infectious Diseases, 2005; 11 (1): 132-134.

Kochar DK, Agrawal R.P, Sabir M, Nayak KC, Agrawal T.D. The changing spectrum of severe falciparum malaria: a clinical study from Bikaner (northwest India). *J Vect Borne Dis*, 2006, 43: 104–108

Korenromp EL, Armstrong-Schellenberg JR, Williams BG, Nahlen BL, Snow RW. Impact of malaria control on childhood anaemia in Africa – a quantitative review. *Trop Med Int Health*. 2004; 9 (10): 1050-65.

Kotwal RS, Wenzel RB, Sterling RA, Porter WD, Jordan NN, Petruccioli BP. An Outbreak of Malaria in Us Army Rangers Returning from Afghanistan. *JAMA*. 2005; 293 (2): 212-216.

Krishnan A, Karnad DR. Severe falciparum malaria : An important cause of multiple organ failure in Indian intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2003; (31) 9: 2278-2284

Krotoski W A. Discovery of the hypnozoite and a new theory of malarial relapse. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1985; (79):1-11.

Kurtzhals JA, Rodrigues O, Addae M, Commey JO, Nkrumah FK, Hyiid L. Reversible supresión of bone marrow response to erythropoietin in Plasmodium falciparum malaria. *Br J Haematol*. 1997; 97: 169-74.

Kueh K.Y & Yeo L. K. Haematological Alterations in Acute Malaria. *Scand J Haematol* 1982; 29: 147-152.

Lacerda MV, Mourão MP, Alexandre MA, Siqueira AM, Magalhães BM. Understanding the clinical spectrum of complicated Plasmodium vivax malaria: a systematic review on the contributions of the Brazilian literature. *Malar J*. 2012 9;11:12.

Lee H K, Lim J, Kim M, Lee S, OH E J, Lee J, OH J, Kim Y, Han K, Lee EJ, Kang C.S and Kim B.K. Immunological alterations associated with Plasmodium vivax malaria in South Korea. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. 2001; 95 (1): 31-39

Le Hesran JY, Personne I, Personne P, Fievet N, Dubois B, Beyemé M, Boundin C, Cot M, Deloron P. Longitudinal study of Plasmodium falciparum infection and immune responses in infants with or without the sickle cell trait. *Int J Epidemiol* 1999; 28(4) : 793-8.

Leowattana W, Srivicha Krudsood, Noppadon Tangpukdee, Gary Brittenham, Sornchai Looreesuwan. Defective erythropoietin production and reticulocyte response in acute

Plasmodium Falciparum malaria-associated anemia. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2008; 39(4): 581–588.

Lortholary O, Eliaszewicz M, Dupont B, Courouce AM. Parvovirus B19 infection during acute Plasmodium falciparum malaria. Eur J Haematol. 1992; 49 (4): 219.

Luxemburguer C, Ricci F, Nosten F, Raimond D, Bathet S, White NJ. The epidemiology of severe malaria in an area of low transmission in Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1997; 91(3): 256-62.

Luzzatto L. Genetics of red cells and susceptibility to malaria. Blood 1979; 54: 961–76.

Luzzatto L, Bienzle U. The malaria/G6PD hypothesis. Lancet 1979; 1: 1183–84.

Mathanga DP, Campbell CH, Vanden Eng J, Wolkon A, Bronzan RN, Malenga GJ, Ali D, Desai M. Comparison of anaemia and parasitaemia as indicators of malaria control in household and EPI-health facility surveys in Malawi. Malar J. 2010; 21; 9:107.

Mayor A, Aponte J.J, Fogg C, Saúte F, Greenwood B, Dgedge M, Menendez C, Alonso P L. The epidemiology of malaria in adults in a rural area of southern Mozambique. Malaria Journal 2007; 6(3): 1-6

Melo GC, Reyes-Lecca RC, Vitor-Silva S, Monteriro WM, Martins M, Benzecry SG, Alecrim MG, et al. Concurrent helminthic infection protects schoolchildren with Plasmodium vivax from anemia. PLoS ONE. 2010; 5e: 11206.

Menendez A.R.O, Osa de La M.G. Paludismo y drepanocitosis. Correlación de aspectos clínicos y epidemiológicos. Rev. Cubana Med Trop 44(1), 1992, 62-65

Menendez C, Fleming AF, Alonso P.L. Malaria-related Anaemia. Parasitol Today. 2000; 16 (11):469-476.

Mehta AB. Postgrad Med J. 1994; 70: 871-877

Mitjá O, Hays R, Malken J, Ipai A, Kangapu S, Robson J, Bassat Quiesque. Short Report : HMS-Related Hemolysis after Acute Attacks of *Plasmodium vivax* Malaria. Am.J.Trop.Med.Hyg; 2011; 85 (4): 616-618.

Mishra K. S, S Mohanty, S.K. Satpathy, D.N. Mohapatra. Cerebral malaria in adults – a description of 526 cases admitted to Ispat General Hospital in Rourkela, India. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. 2007; 101(3): 187–193

Mishra K S, S.S. Pati, S.K. Satpathy, S. Mohanty, D.N. Mohapatra. The influence of hyperbilirubinaemia on malaria-related mortality: an analysis of 1103 patients. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. 2004; 98(6) 555–558

Mockenhaupt FP, Falusi AG, May J, Ademowo OG, Olumese PE, Meyer CG, Bienzle U. The contribution of alpha +- thalassemia to anaemia in a Nigerian population exposed to intense malaria transmission. *Trop Med Int Health*. 1999; 4(4): 302-7

Mohapatra MK, K.N. Padhiary, D.P. Mishra, G. Sethy. Atypical Manifestations of *Plasmodium vivax* Malaria. *Indian Journal of Malariology*. 2002; 39: 18-25

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* . 2009; 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Mota MM, Giordano S, Rodrigez A. Targeting *Plasmodium* host cells: survival within hepatocytes. *Trends Mol Med* 2004; 10(10):487-492.

Mukherjee A P, White J C, Lau K S. Falciparum malaria associated with jaundice, renal failure and anemia *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1971 65 (6): 808-814.

Mulrow CD. Systematic reviews: rationale for systematic reviews. *BMJ* 1994; 309: 597–9.

Munteis E, Mellibovsky L, Márquez M.A, Mínguez S, Vázquez E, Díez A. Pulmonary involvement in a case of *Plasmodium vivax* malaria. *Chest*. 1997; 111(3):834-5.

Murray MJ, Murray AB, Murrat MB, Murray CJ. The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. *Med J*. 1978; 21; 2(6145): 1113-5.

Mutis MCS, Espinosa-Martinez FE, Albuquerque BC, Coura JR.. Malária. In: Coura JR. *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005 833-855.

Nacher M, Singhasivanon P, Gay F, Phumratanaprapin W, Silachamroon U, Looareesuwan S. Association of helminth infection with decreased reticulocyte counts and hemoglobin concentration in Thai *falciparum*. Am J Trop Med Hyg. 2001a; 65(4):335-337.

Nacher M, Pratap Singhasivanon, Udomsak Silachamroon, Sombat Treeprasertsuk, Srivicha Krudsood, Fre´DE` Rick Gay, Dominique Mazier, Sornchai Looareesuwan. Association of Helminth Infections with increased gametocyte carriage during mild *falciparum* malaria in Thailand. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2001; 65(5) : 644–647

Omodeo-Salè F, Motti A, Basilico N, Parapini S, Oliario P, Taramelli D. Accelerated senescence of human erythrocytes cultured with *Plasmodium falciparum*. Blood. 2003; 15: 102(2): 705-11.

Othoro C, Lal AA, Nahlen B, Koech D, Orago AS, Udhayakumar V. A low interleukin-10 tumor necrosis factor-alpha ratio is associated with malaria anemia in children residing in a holoendemic malaria region in western Kenya. J Infect Dis. 1999; 179 (1): 279-82

PAHO- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Report on the Situation of Malaria in the Americas, 2008; 1-252

PAHO- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION– [homepage na internet] Malaria Program, 2012 [acesso em 17 março 2013]. Disponível em : <http://new.paho.org/index.php>

Perkins D.J, Were T, Davenport G C, Kempaiah P, Hittner J.B. Severe Malarial Anemia: Innate Immunity and Pathogenesis. International Journal of Biological Sciences, 2011; 7 (9) 1427-1442.

Phillips, R.E. and Pasvol, G. Anaemia of *Plasmodium falciparum* malaria. Baillière's Clin. Haematol. 1992; (5) 315–330

Premji Z, Hamisi Y, Shiff C, Minjas J, Lubega P, Makwaya C. Anaemia and *Plasmodium falciparum* infections among young children in an holoendemic area, Bagamoyo, Tanzania. Acta Trop. 1995; 59 (1):55-64.

Price RN, van VugtM, Phaipun L, et al. Adverse effects in patients with acute *falciparum* malaria treated with artemisin derivatives. Am J.Trop Med Hyg. 1999; 60:547

Price RN, Simpson JA, Nosten F, Luxemburguer C, Hkirjaroen L, ter Kuile F, et al. Factors contributing to anemia after uncomplicated *falciparum* malaria. Am J Trop Med Hyg. 2001; 65 (5): 614-22.

Prudêncio M, Rodriguez A, Mota MM. The silent path to thousands of merozoites: the *Plasmodium* liver stage. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4:849- 856.

Quintero JP, Siqueira AM, Tobón A, Blair S, Moreno A, Arévalo-Herrera M, Lacerda MV, Valencia SH. Malaria-related anaemia: a Latin American perspective. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106 Suppl 1:91-104.

Ramos Júnior WM, Sardinha JFJ, Costa MRF, Santana MS, Alecrim MGC, Lacerda MVG. Clinical aspects of hemolysis in patients with *P.vivax* malaria treated with primaquine, in the Brazilian Amazon. *Braz J Infect Dis*. 2010; 14 (4): 410-412.

Raina V, Sharma A, Gurjral S, Kumar R. *Plasmodium vivax* causing pancytopenia after allogenic blood stem cell transplantation in CML. *Bone Marrow Transplant*. 1998; 22 (2): 205-206

Rasheed A, Shahzad S, Saleem Ahmed Khan. Clinical and laboratory findings in acute malaria caused by various plasmodium species. *J Pak Med Assoc*. 2009; 59 (4): 220-3.

Retief F, Cilliers L. Periodic pyrexia and malaria in Antiquity. *S Afr Med J*. 2006; 96(8): 684, 686-688.

Rey L. Os Plasmódios e a Malária : II. A Doença. In : Rey L. *Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2008; 222-248.

Richie T L; Saul Allan. Progress and challenges for malaria vaccines. *Nature*. 2002; 415: 694-701.

Ritter K, Kuhlencord A, Thomssen R, Bommer W. Prolonged haemolytic anaemia in malaria and autoantibodies against triosephosphate isomerase. *The Lancet*. 1993; 343: 1333-1334.

Ruiz Gil W, Tokeshi Gusukuda-Shirota Arturo, Pichilingue Prieto Oscar. Malaria por *Plasmodium vivax* : Aspectos clínicos y hematológicos. *Ver. Med. Hered*. 1994; 5 (3): 119-128.

Rusten LS, Jacobsen SE. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha directly inhibits human erythropoiesis in vitro: role of p55 and p75 TNF receptors. *Blood*. 1995; 15 85(4): 989-96.

Salord F, Allaouchiche B, Gaussorgues P, Boibieux A, Sirodot M, Gerard-Boncompain, Biron F, Peyramond D, Robert D. Severe falciparum malaria (21 cases). *Intensive Care Med*. 1991; (17): 449-454

Sampaio RF, Mancini MC. *Rev. Brasileira de Fisioterapia* 2007, Vol.11 (1): 83-89.

Sánchez A.P, Ramos L.T. Mortalidad por malaria cerebral en poblaciones civiles y militares de la Republica Popular de Angola. *Rev Cubana Med Milit*. 2001; 30:13-19.

Santana MS, Lacerda MV, Barbosa Md, Alecrim WD, Alecrim Md. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in an endemic area for malaria in Manaus: a cross-sectional survey in the Brazilian Amazon. *PLoS One*. 2009; 4(4): 52-59.

Schawake L, Streit JP, Edler L, Encke L, Stremmel W, Junghanss T. Early treatment of imported falciparum malaria in the intermediate and intensive care unit setting: an 8-year single-center, retrospective study. *Crit Care*.;2008 12(1): 1-10

Schellenberg D, Menendez C, Kahigwa E, Font F, Galindo C, Acosta C, Schellenberg JÁ, Aponte JJ, Kimario J, Urassa H, Mshinda H, Tanner M, Alonso P. African children with malaria in an area of intense *Plasmodium falciparum* transmission: features on admission to the hospital and risk factors for death. *Am J Trop Med Hyg*. 1999; 61(3):431-8.

Seed, TM, Kreier,JP. Erythrocyte membrane alterations and associated plasma changes induced by experimental infections. *Proc. Helminthol. Soc. Wash*. 1972; 39: 387-411.

Selvam R, Baskaran G. Hematological in recurrent *Plasmodium vivax* infected patients. *Jpn.J.Med.Sci.Biol*; 1996; 49: 151-165.

Sen R, Bhatnagar BM, Singh U, Yadav MS and Sehgal PK. Patterns of Erythropoiesis and Anaemia in Malaria. *J.Com. Dis*. 1990; 22(4): 247-253

Sergent E, Parrot L : L'immunité. La prémunition et la résistance innée. *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie* 1935; 13: 279-319.

Singh B, Sung LK, Matsop A, Radhakrishnan A, Shamsul SSG, Cox-Singh J, Thomas A, Coway DJ. A large focus of naturally acquired *Plasmodium Knowlesi* infections in human beings.

Sinnis P, Coppi A. A long and winding road : the plasmodium sporozoite's journey in the mammalian host. *Parasitol Int.* 2007; 56(3): 171-178.

SIVEP/MALARIA. 2011; 2012 [homepage na internet] Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica – Notificação de Casos de Malária. Relatórios. Resumo epidemiológico, Região Malária. Ministério da Saúde. DATASUS. [acesso em 07 fevereiro 2013]. Disponível em: http://www.saude.gov.br/sivep_malaria.

SIVEP/MALARIA. 2009 [homepage na internet] Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica – Notificação de Casos de Malária. Relatórios. Resumo epidemiológico, Região Malária. Ministério da Saúde. DATASUS. [acesso em 20 de setembro de 2011]. Disponível em: http://www.saude.gov.br/sivep_malaria.

Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZJ Surg.* 2003; 73(9): 712-6.

Smith T, Beck HP, Kitua A, Mwankusye S, Felger I, Fraser-Hurt N, et al. Age dependence of the multiplicity of *Plasmodium falciparum* infections and of other malariological indices in an area of high endemicity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999; 93:15-20. RETIRAR !!!

Song Hun Ho, Soon Ok O, Su Ho Kim, Sang Ho Moon, Jin Bong Kim, Jong Woo Yoon, Ja Ryong Koo, Kyung Sun Hong, Myung Goo Lee, Dong Joon Kim, Dong Hoon Shin, Sung Ha Kang, Moon Gi Choi, Kwang Hack Lee. Clinical Features of *Plasmodium Vivax* Malaria. *The Korean Journal of Internal Medicine.* 2003; 18: 220-224.

Srivastava S, Sohaib Ahmad, Nadia Shirazi, Sanjiv Kumar Verma, Prashant Puri. Retrospective analysis of vivax malaria patients presenting to tertiary referral centre of Uttarakhand. *Acta Tropica.* 2011; 117: 82-85

Taylor SM, Parobek CM, Fairhurst RM. Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 457-68

Tuesta FB; Olórtegui CP. Manejo en UCI de la Malaria falciparum severa y complicada. *Bolétin de la Sociedad Peruana de Medicina Interna.* 2000; (13): 30-39.

Vannaphan S, Walters N, Saengnedasawang T, Tangpukdee N, Patcharin Kham-In, Molleudee Klubprasit, Polrat Wilairatana and Looareesuwan S. Factors associated with acute renal

failure in severe falciparum malaria patients. *Acute Renal Failure in Severe Falciparum Malaria Patients*. 2010; 41(5) 1042-104

Verra F, Mangano VD, Modiano D. Genetics of susceptibility to *Plasmodium falciparum*: from classical malaria resistance genes towards genome-wide association studies. *Parasite Immunol*. 2009; 31:234-253.

Vidhan Jain, Avinash C. Nagpal, Mrigendra P. Singh, Pradeep K. Joel, Manmohan Shukla, Rasik B. Gupta, Aditya P. Dash, Saroj K. Mishra, Venkatachalam Udhayakumar, Jonathan K. Stiles, Neeru Singh. Burden of Cerebral Malaria in Central India (2004-2007). *Am J Trop Med Hyg*. 2008; 79(4): 636–642.

Warrell D.A, Molyneux M.E, Beales P.F. Severe and complicated malaria. *Trans.R.Soc. Med. Hyg*. 1990; 84 (Suppl.2), 1-65.

Weatherall DJ, Miller LH, Baruch DI, Marsh K, Doumbo OK, Pascual-Casals C et al. Malaria and the Red Cell. *Hematol*. 2002; 35-57.

WHO [homepage na internet] WHO Library Cataloguing-in- Publication Data. *World Malaria Report 2009*. [acesso em 07 fevereiro 2010]. Disponível em: <http://www.who.int>

WHO [homepage na internet] WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. *World Malaria Report 2011*. [acesso em 07fevereiro 2013]. Disponível em : <http://www.who.int>

WHO [homepage na internet] WHO Library Cataloguing-in- Publication Data. *World Malaria Report 2012*. [acesso em 07fevereiro 2013]. Disponível em: <http://www.who.int>

WHO/GLOBAL DATABASE ON ANAEMIA, 2008.

Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 : WHO global database on anaemia/ Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell.

WHO/COMMUNICABLE DISEASES CLUSTER, 2000

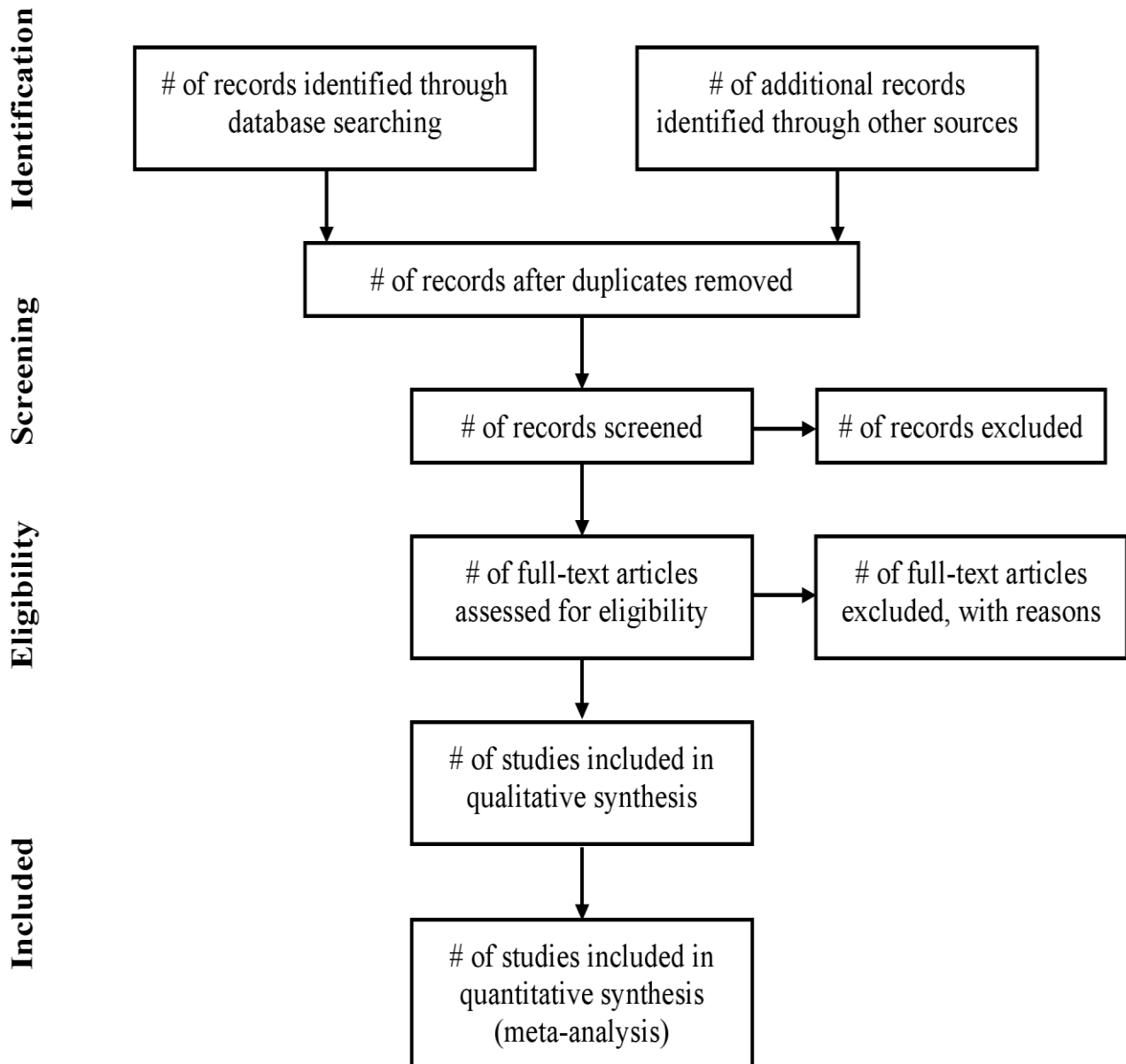
Severe falciparum malaria; World Health Organization. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2000; 94 (Suppl 1): S1-90.

Woodruff AW, Ansdell VE, Pettit LE. Cause of anaemia in malaria. *Lancet*.1979; 1 (38125): 1055-1057.

Zago MA, Costa FF. Hereditary hemoglobin disorders in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1985; 79 (3): 385-388.

ANEXO 1

Modelo de fluxograma recomendado pelo PRISMA Statement (Moher D et al, 2009)

PRISMA Statement

ANEXO 2

Checklist recomendado pelo PRISMA Statement (Moher D et al, 2009)

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in	

measures		means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

ANEXO 3

Escala MINORS para avaliação da qualidade dos artigos (referencia)

The revised and validated version of MINORS

Methodological items for non-randomized studies Score

†	Score
<p>1. A clearly stated aim: the question addressed should be precise and relevant in the light of available literature</p> <p>2. Inclusion of consecutive patients: all patients potentially fit for inclusion (satisfying the criteria for inclusion) have been included in the study during the study period (no exclusion or details about the reasons for exclusion)</p> <p>3. Prospective collection of data: data were collected according to a protocol established before the beginning of the study</p> <p>4. Endpoints appropriate to the aim of the study: unambiguous explanation of the criteria used to evaluate the main outcome which should be in accordance with the question addressed by the study. Also, the endpoints should be assessed on an intention-to-treat basis.</p> <p>5. Unbiased assessment of the study endpoint: blind evaluation of objective endpoints and double-blind evaluation of subjective endpoints. Otherwise the reasons for not blinding should be stated</p> <p>6. Follow-up period appropriate to the aim of the study: the follow-up should be sufficiently long to allow the assessment of the main endpoint and possible adverse events</p> <p>7. Loss to follow up less than 5%: all patients should be included in the follow up. Otherwise, the proportion lost to follow up should not exceed the proportion experiencing the major endpoint</p> <p>8. Prospective calculation of the study size: information of the size of detectable difference of interest with a calculation of 95% confidence interval, according to the expected incidence of the outcome event, and information about the level for statistical significance and estimates of power when comparing the outcomes</p> <p><i>Additional criteria in the case of comparative study</i></p> <p>9. An adequate control group: having a gold standard diagnostic test or therapeutic intervention recognized as the optimal intervention according to the available published data</p> <p>10. Contemporary groups: control and studied group should be managed during the same time period (no historical comparison)</p> <p>11. Baseline equivalence of groups: the groups should be similar regarding the criteria other than the studied endpoints. Absence of confounding factors that could bias the interpretation of the result</p> <p>12. Adequate statistical analyses: whether the statistics were in accordance with the type of study with calculation of confidence intervals or relative risk</p>	

† The items are scored 0 (not reported), 1 (reported but inadequate) or 2 (reported and adequate). The global ideal score being 16 for non-comparative studies and 24 for comparative studies.

ANEXO 4**FORMULÁRIO PARA EXTRAÇÃO DE DADOS
ANEMIA NA MALÁRIA**

Avaliador: _____ Data: ____/____/____
Nº: ____

I. IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

1. Título do artigo	_____

2. Autores	_____

3. Periódico	
Nome	_____
Nome abreviado	_____
Volume: _____	Número: _____ Páginas: _____ - _____ Ano: _____

II. TIPO DE ESTUDO

A) Caso Controle	
B) Seccional	
C) Coorte	
D) Série de Casos	

1. POPULAÇÃO

Preencher com os dados que estiverem disponíveis

1.1 Elegíveis: adultos segundo critério da OMS

N: _____

Faixa etária :

Intervalo de idade : _____ a _____ anos ; mediana : _____

média : _____

1.2 Sexo

Calcular as % faltantes somente quando o autor fornecer o N absoluto

_____ % (F) _____ % (M) Sem informação ()

1.3 Comorbidades : Sim () Qual (is): _____

Não ()

Sem informação ()

1.4 País de estudo: _____

1.5 Área Endêmica : ()
Área não endêmica : ()

1.6 Intensidade de Transmissão :

Holoendêmica ()
Hiperendêmica ()
Mesoendêmica ()
Hipoendêmica ()
Não Informado ()

2. CARACTERÍSTICA DA INFECÇÃO MALÁRICA

2.1 Espécies :

P. falciparum () % _____
P. vivax () % _____
P. malariae () % _____
P. ovale () % _____
Infecção Mista () % _____ Espécies: _____

2.3 Parasitemia (mm³)

Contagem Parasitária : _____
Nível de Parasitemia : _____
Média de Parasitemia : _____ SD _____

3. MÉTODO DE DIAGNÓSTICO :

Gota espessa ()
Distensão Sanguínea ()
Teste rápido ()
PCR ()
Outro () _____
Método não Informado : _____

4. CARACTERÍSTICAS DA ANEMIA

Normocítica Normocrômica ()
Microcítica Hipocrômica ()
Macroscítica ()
SI ()

Outros :

Deficiências nutricionais :

Co-infecção :

Medicamentos:

Outros :

III. TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR MALÁRIA

Esquema de tratamento utilizado :
(preencher o esquema de tratamento antimalárico utilizado de acordo com a espécie envolvida na infecção ,bem como as doses dos fármacos administradas ou outros fármacos utilizados concomitantemente ao tratamento)

Cloroquina + Primaquina vo ()	Dose(mg): _____+_____	Via de administração :
Artesunato iv + Quinino iv ou vo ()	Dose(mg): _____+_____	Via de administração :
Artesunato / Mefloquina vo ()	Dose(mg): _____+_____	Via de administração :
Artesunato + Amodiaquina vo ()	Dose(mg): _____+_____	Via de administração :
Artesunato + Sulfadoxina + Piremetamina	Dose(mg): _____+_____	Via de administração :
Artemeter/Lumefantrina vo ()	Dose(mg): _____+_____	Via de administração :
Artemether/Lumefantrina e primaquina vo ()	Dose(mg): _____+_____	Via de administração :
Halofantrina + Mefloquina vo ()	Dose(mg): _____+_____	Via de administração :
Artesunato/Mefloquina e primaquina vo ()	Dose(mg): _____+_____	Via de administração :
Artemeter im ()	Dose(mg): _____+_____	Via de administração :
Outro () _____	Dose : _____	Via de administração :

IV . TRATAMENTO DA ANEMIA :

V. MECANISMO DA ANEMIA :

VI. OBSERVAÇÕES

