



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS APLICADAS À HEMATOLOGIA**



MALÁRIA TRANSFUSIONAL NAS AMÉRICAS: REVISÃO SISTEMÁTICA

REGINA CLAUDIA REBOUÇAS MENDES ALHO

MANAUS

2015

REGINA CLAUDIA REBOUÇAS MENDES ALHO

MALÁRIA TRANSFUSIONAL NAS AMÉRICAS: REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, para a obtenção do grau de *Mestre em Ciências Aplicadas à Hematologia*.

Orientador: **Prof. Dr. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda**

Co-orientador: **Prof. Dr. Wuelton Marcelo Monteiro**

**MANAUS
2015**

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária: **Ana Cristina Chagas Sena CRB-11/348**

A96m Alho, Regina Claudia Rebouças Mendes.

Malária transfusional nas américas: Revisão sistemática sobre./ Regina Claudia Rebouças Mendes Alho. Manaus: UEA/Fundação Hemoam, 2015.

66p. Ilust.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda.

Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas em Hematologia) – Universidade do Estado do Amazonas e Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas. Escola de Ciências da Saúde (ESA)

1. Doador de Sangue 2. Malaria 3. Transfusão de Sangue. I. Título.

CDU: 616.38

FOLHA DE JULGAMENTO**REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE MALÁRIA TRANSFUSIONAL NAS
AMÉRICAS****REGINA CLAUDIA REBOUÇAS MENDES ALHO**

“Esta Dissertação foi apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, para a obtenção do grau de *Mestre em Ciências Aplicadas à Hematologia*”.

Banca Julgadora:

Presidente

Membro

Membro

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação a minha família pelo apoio constante para que os obstáculos que a vida me deu não impedissem a realização desse sonho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Jesus que me permitiu realizar esse sonho e que nessa caminhada colocou pessoas fundamentais para essa realização e com certeza ainda continuarão a fazer parte da minha vida;

As amigas e amigos que juntos fizemos mais que a 1º turma do mestrado, mas sim minha família em Manaus;

Aos meus orientadores que foram muito mais que profissionais, foram amigos e apoiadores, com muita paciência, para que eu conseguisse finalizar o estudo;

A coordenação do mestrado, em especial ao Dr. Nelson Fraiji pelo apoio e incentivo;

Aos meus exemplos profissionais na Hemoterapia e amigos queridos que foram fundamentais para que eu escolhesse esse caminho na minha vida profissional: Dra. Luciana Carlos (HEMOCE) e Dr. João Carlos Pina Saraiva (HEMOPA).

EPÍGRAFE

“ Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim. ”

Chico Xavier

RESUMO

A malária é uma doença infecciosa, que apresenta características clínicas de caráter agudo, sendo considerado um grave problema de saúde pública no mundo. Em 2013, a Organização Mundial de Saúde estimou que ocorreram aproximadamente 207 milhões de casos de malária no mundo. A malária, além da transmissão natural, pode ser adquirida através da transfusão de sangue e, esta transmissão depende de diversos fatores como: os critérios estabelecidos pelos países em relação a seleção de doadores, em especial nas regiões endêmicas onde há presença de indivíduos semi-imunes para malária e com baixo nível de parasitemia, além da característica do *Plasmodium* conseguir sobreviver em sangue estocado a 4° C e da baixa sensibilidade dos testes utilizados nas triagens dos hemocentros. O objetivo desse trabalho foi estudar as características epidemiológicas da malária transfusional nas Américas, para tal realizou-se uma revisão sistemática da literatura nas bases científicas LILACS, PUBMED e Web of Science. Na revisão foram incluídos 62 estudos que foram organizados nas categorias: triagem clínica-epidemiológica, triagem laboratorial e hemovigilância. Identificamos estudos de 1943 até 2014, 53% deles foram realizados e publicados por países não endêmicos (EUA), seguido de 18% do Brasil considerado endêmico. Com relação ao tipo de estudo 76% foram descritivos: relatos de casos e inquéritos; a espécie prevalente nas Américas é o *P. vivax* e foi a segunda espécie mais envolvida nos casos de malária transfusional, sendo precedida pelo *P. malariae*. Considerando a legislação brasileira, a literatura mostra que há necessidade de implantação de testes laboratoriais com mais especificidade e sensibilidade para identificação do Plasmódio no sangue doado, como o uso do NAT, que utiliza o PCR em tempo real, na investigação do parasita; isto permitiria um ganho considerável na prevenção da malária transfusional

Palavras Chaves: Doador de sangue, Malária, Transfusão de sangue.

ABSTRACT

Malaria is an infectious disease that has an acute clinical and is considered a major public health problem in tropical and subtropical areas. In 2013, the World Health Organization estimated that there were on average 207 million cases of malaria worldwide. The occurrence of transfusion-transmitted malaria depends on: i) the criteria established by the countries regarding the selection of donors, especially in endemic regions where the presence of semi-immune individuals with mild parasitemias; ii) Plasmodium survival in blood stored at 4°C; and iii) the low sensitivity of the tests used in the screening of blood banks. The objective of this work was to study the epidemiological characteristics of transfusion-transmitted malaria in the Americas. For that, we carried out a systematic review of the literature on scientific bases LILACS, PubMed and Web of Science. Total of 62 studies were included, regarding donor selection, serology and blood surveillance. We identified studies since 1943 to 2014, 53% of them have been conducted and published from non-endemic countries (United States), followed by 18% from Brazil. Studies were mostly (70%) descriptive, with case reports and surveys. The prevalent species in the Americas is the *P. vivax* and was the second species most involved in cases of transfusion malaria, being preceded by *P. malariae*. Considering the Brazilian legislation, the literature shows that there is need to implement laboratory tests with more sensitivity and specificity for Plasmodium identification in donated blood, as the use of NAT, which uses real-time PCR, research the parasite would gain significant in the prevention of transfusion-transmitted malaria.

Keywords: Blood donor, Malaria, Blood Transfusion

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. CICLO EVOLUTIVO DO <i>PLASMODIUM</i> . _____	3
FIGURA 2. PROJEÇÃO DA INCIDÊNCIA DE MALÁRIA NO MUNDO NO PERÍODO DE 2000-2015. _____	6
FIGURA 3 CLASSIFICAÇÃO DE RISCOS DE MALÁRIA NAS AMÉRICAS EM 2013. _____	7
FIGURA 4 REGISTROS DE CASOS DE MALÁRIA, POR AGENTE ETIOLÓGICO, NO PERÍODO DE 2009 A 2013 NAS AMÉRICAS. _____	7
FIGURA 5 INTERNAÇÕES E MORTES POR MALÁRIA NO BRASIL _____	8
FIGURA 6. ESQUEMATIZAÇÃO DO PROCESSO DE INCLUSÃO DOS ARTIGOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA. _____	20
FIGURA 7. ARTIGOS DISTRIBUÍDOS POR CATEGORIA. _____	21
FIGURA 8. CRONOLOGIA DAS PUBLICAÇÕES. _____	22
FIGURA 9 CASOS DE MALARIA TRANSFUSIONAL. _____	23
FIGURA 10 HEMOCOMPONENTES ENVOLVIDOS NOS CASOS DE MALÁRIA TRANSFUSIONAL _____	24

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 ESTUDOS SOBRE MALÁRIA E PROCESSAMENTO DE BOLSAS DE SANGUE.....	13
QUADRO 2. DESCRITORES USADOS NA PESQUISA DE LITERATURA.	17
QUADRO 3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS RESUMOS	17
QUADRO 4. PUBLICAÇÕES SOBRE TRIAGEM CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE MALÁRIA NA SELEÇÃO DE CANDIDATOS.....	26
QUADRO 5. PUBLICAÇÕES SOBRE TRIAGEM LABORATORIAL DE MALÁRIA EM DOADORES.....	27
QUADRO 6. HEMOVIGILÂNCIA DA MALÁRIA TRANSFUSIONAL EM PACIENTES TRANSFUNDIDOS.....	29
QUADRO 7. HEMOVIGILÂNCIA NOS DOADORES ENVOLVIDOS EM EPISÓDIOS DE MALÁRIA TRANSFUSIONAL.	34

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO:	1
1.1. Considerações gerais:	1
1.2. Ciclo Evolutivo do Plasmódio	2
1.4. Epidemiologia	5
1.5. Malária Transfusional:	11
2. OBJETIVOS:	15
2.1. Geral:	15
2.2. Específicos:	15
3. MATERIAL E MÉTODOS	16
3.1. Tipo do estudo:	16
3.2. Identificação e Seleção	16
3.3. Análise dos Artigos:	17
4. RESULTADOS	19
5. DISCUSSÃO	22
6. CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

1. INTRODUÇÃO

1.1. Considerações gerais

A malária é uma doença infecciosa, que apresenta características clínicas de caráter agudo, sendo considerado um grave problema de saúde pública no mundo; segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2013 estimou-se que 3.3 bilhões de pessoas residiam em regiões consideradas endêmicas e dessas 1.2 bilhões estavam em áreas de alta transmissão para a doença (1).

Em 2013, a Organização Mundial de Saúde estimou que ocorreram em média 207 milhões de casos de malária no mundo. A África foi o continente onde ocorreram 80% dos casos e 90% dos casos de óbito, tendo 77% desses ocorridos na população infantil menor de cinco anos (1).

A malária é uma doença que ocorre em áreas tropicais e subtropicais do mundo, acomete principalmente países com baixo índice de desenvolvimento socioeconômico. O parasita do gênero *Plasmodium* é o agente etiológico da doença: 05 espécies são as responsáveis por infecção no homem: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi*. (1,2).

A transmissão natural da malária ocorre por meio da picada de fêmeas do mosquito do gênero *Anopheles* infectadas, sendo a malária transmitida por diferentes espécies deste mosquito. Os criadouros preferenciais são áreas úmidas, com coleções de água limpa, quente, sombreada e de baixo fluxo, o que favorece a deposição e eclosão dos ovos; e a temperatura entre 20 e 30°C. (3–5).

A transmissão da malária também pode ocorrer por transfusão de sangue, transplante de órgãos, acidente em laboratórios, compartilhamento de seringas contaminadas e por via vertical ocasionando infecção congênita (3).

1.2. Ciclo Evolutivo do Plasmodio

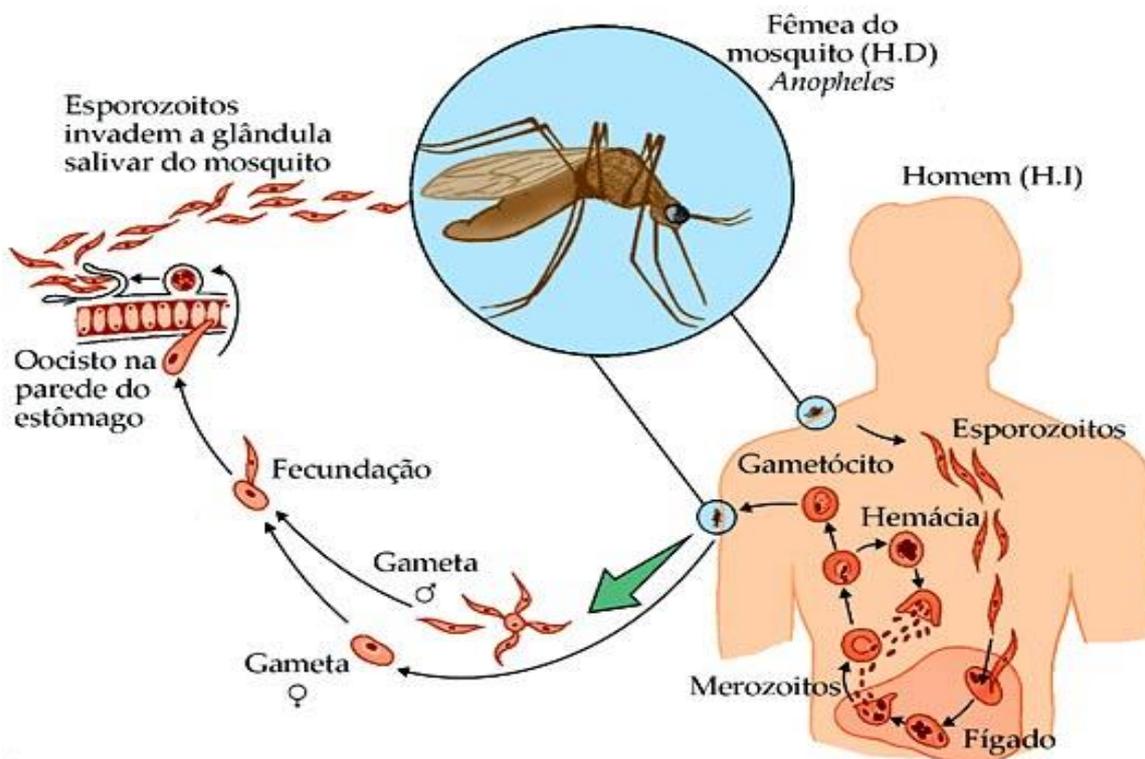
O homem é o único hospedeiro das espécies de *Plasmodium*, que são transmitidas de homem a homem pela picada da fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*, que albergam as formas infectantes do plasmódio em suas glândulas salivares; a ocorrência de malária está intimamente associada à presença desses vetores (6).

Os parasitas do gênero *Plasmodium* que causam a malária humana apresentam ciclo evolutivo complexo em dois hospedeiros: no mosquito e no homem ocorrem os ciclos hepático e eritrocítico (Figura 1). A transmissão inicial da malária humana ocorre quando fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles* infectadas inoculam no homem a forma infectante do parasita denominado esporozoítos (4).

Os esporozoítos, após serem inoculados pela picada do vetor, irão invadir as células do fígado, os hepatócitos onde se multiplicam e dão origem a milhares de novos parasitos denominados nessa fase de merozoítos. O desenvolvimento do parasito nos hepatócitos ocorre aproximadamente em uma semana para o *P. falciparum* e *P. vivax*. Entretanto, nas infecções por *P. vivax*, alguns parasitos permanecem em estado de latência no hepatócito e são denominados de hipnozoítos; essa forma é responsável pela recaída da doença, a qual pode ocorrer em semanas ou meses (4).

Os merozoítos ao chegarem à circulação sanguínea, invadem as hemácias, onde iniciam um novo ciclo de multiplicação: rompem a hemácia e invadem outras e após repetitivos ciclos e formação de novas gerações, alguns merozoítos se diferenciam em formas sexuadas, denominadas gametócitos. O ciclo eritrocítico é o período em que ocorre a sintomatologia da malária (3).

A idade do eritrócito é importante para cada espécie de parasita: o *P. vivax* tem tropismo por formas jovens, os reticulócitos, enquanto o *P. falciparum* pode parasitar tanto formas jovens como maduras (3,4).



Fonte: <http://interna.coceducacao.com.br/ebook/pages/664.htm>

Figura 1. Ciclo Evolutivo do *Plasmodium*.

1.3. Manifestações Clínicas

O quadro clínico da malária pode ter uma apresentação clínica com características leves, moderadas ou graves. Essa variabilidade depende da espécie do parasito, do parasitismo e do nível de imunidade adquirida. As gestantes, as crianças e os primoinfectados constituem o grupo de maior risco de evolução para a forma da grave da doença (4).

O período de incubação é diferente para as espécies de *Plasmodium*, sendo em média de 8-12 dias para o *falciparum* e de 13-17 dias para o *vivax*. A crise aguda da malária caracteriza-se por episódios de calafrios seguidos de febre elevada e sudorese. A febre tem duração variável de 3 a 4 horas e pode cursar com temperatura igual ou superior a 40°C (6,7).

Em geral, a sintomatologia clássica pode ser precedida e até acompanhada por profundo mal-estar, cefaléia, mialgia, náuseas e vômitos. Após o período febril, a sintomatologia desaparece, e volta a se repetir de acordo com a ocorrência do ciclo eritrocítico, que em geral é de 48 horas (7).

Em áreas endêmicas para malária e existem populações consideradas semi-ímmunes para a doença. A imunidade natural contra o *Plasmodium* é adquirida de forma lenta, e ocorre após exposições repetidas ao parasita e observa-se uma redução de casos graves de malária, porém ocorre infecções assintomáticas, as quais estão geralmente associadas a baixas parasitemias e conseqüentemente com poucas chances de detecção do parasita pelo exame microscópico do sangue padronizado para o diagnóstico (5,8).

A imunidade à malária depende da idade, da frequência de exposição ao parasita pelo indivíduo e pode ser perdida, pois a estimulação do sistema imunitário depende do contato permanente com o parasita. Nas regiões endêmicas, adultos raramente apresentam sintomatologia aguda severa, sendo frequente a presença de parasitemia e ausência de manifestação clínica (9).

A invasão dos eritrócitos pelos merozoítos é fundamental para o estabelecimento e manutenção da infecção malárica em um indivíduo. Mecanismos essenciais ao processo de invasão das células sanguíneas, como o reconhecimento da célula, parecem envolver variadas proteínas, especialmente as da superfície do parasito (2).

Katsuragawa et al. (2009) (10) relata que na cidade de Porto Velho, Rondônia, foram observados diferentes graus de prevalência para malária e chamaram a atenção para a existência de potenciais portadores assintomáticos, os quais, em seu estudo, corresponderam a 103 das 432 pessoas avaliadas.

1.4. Epidemiologia

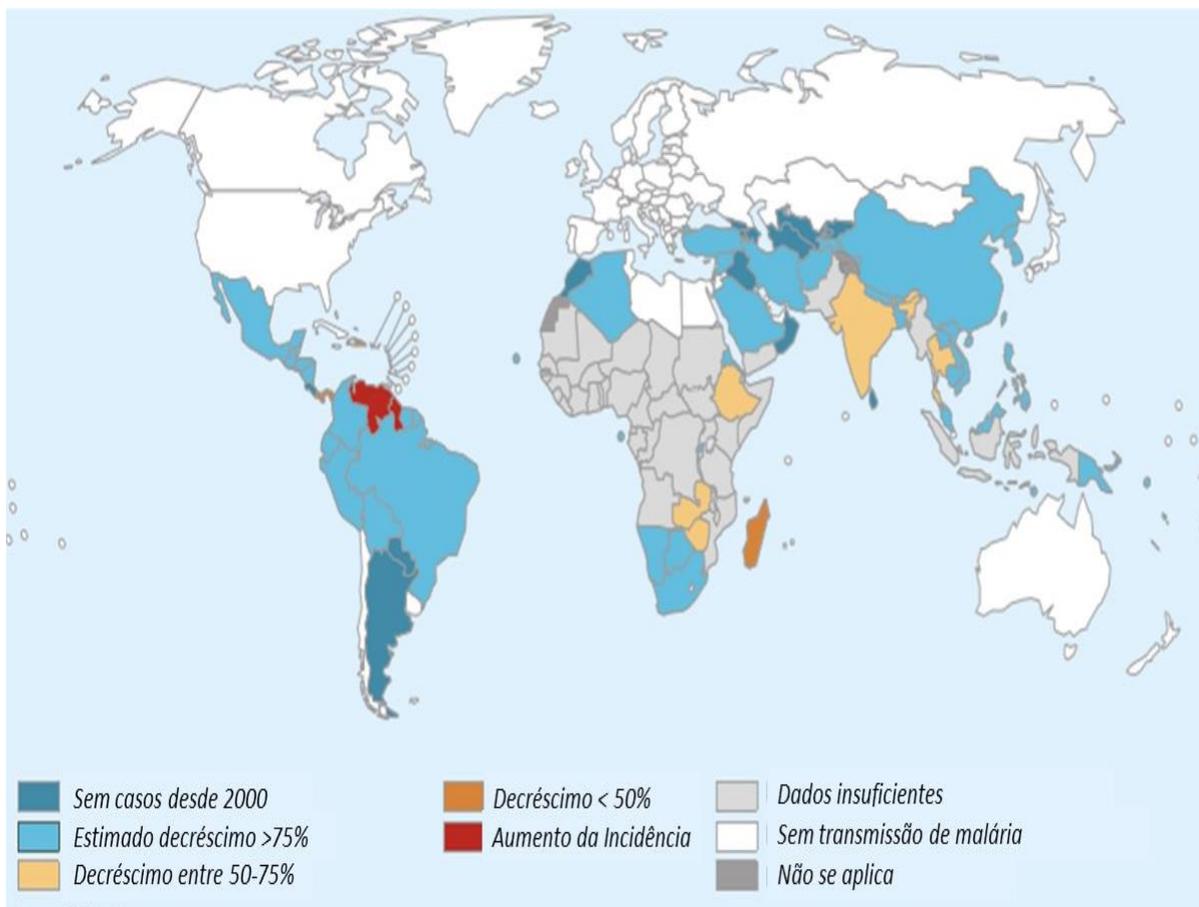
De acordo a OMS, em 2013, estimou-se 97 regiões como áreas de transmissão ativa para malária, sendo a espécie *P. falciparum* prevalente no continente Africano. Observou-se uma redução de 47% dos casos em todo o mundo entre 2000 a 2013; em 2014, 19 regiões foram consideradas áreas em fase de pré-eliminação ou eliminação (1)

As áreas endêmicas são classificadas pela OMS, de acordo com o Índice Parasitário Anual (IPA), em alto risco: >01 casos /1.000 pessoas, baixo risco: <01 casos/1.000 pessoas e sem risco de malária. O IPA corresponde ao número de exames positivos de malária por mil habitantes, em determinado espaço geográfico em um determinado ano; a positividade resulta da identificação do parasita na corrente sanguínea do indivíduo infectado (11).

O mosquito do gênero *Anopheles* está distribuído por todo o mundo à exceção da Antártida e não existe somente em áreas consideradas endêmicas, também se localizam em regiões onde a doença já foi erradicada, estando assim, estas áreas em constante risco de reintrodução da doença (5).

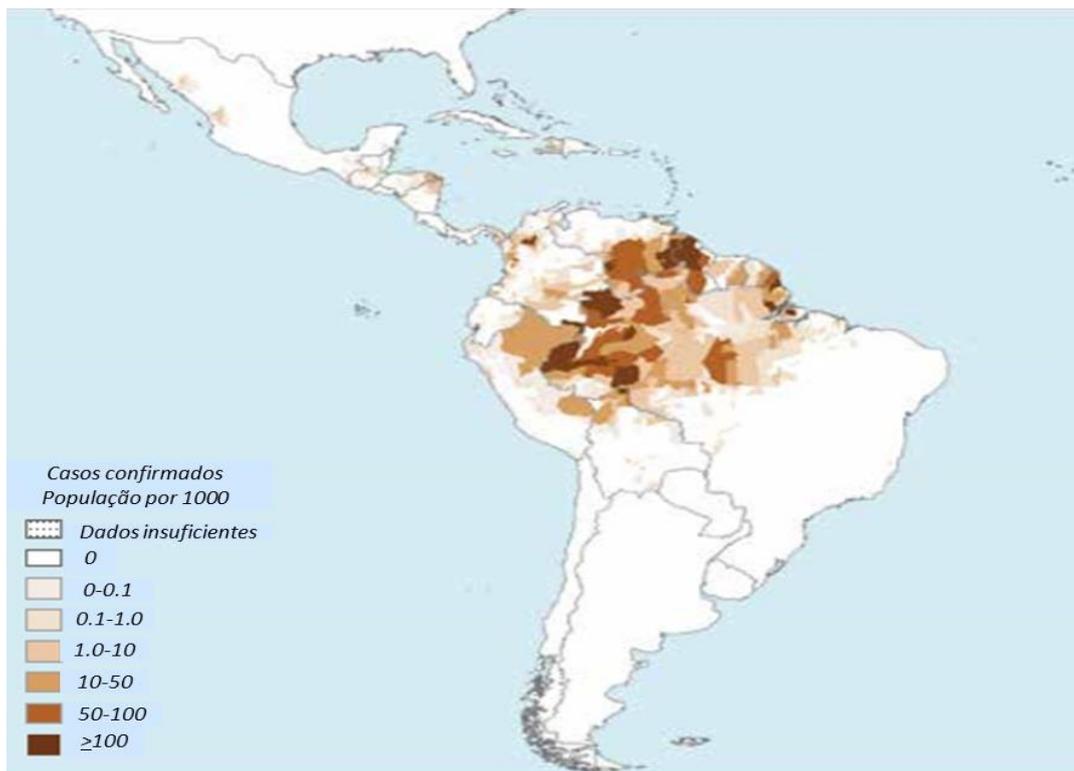
A América é o segundo continente com maior registro de casos e em 21 países a transmissão de malária é constante; 07 deles, porém já estão na fase de pré-eliminação ou eliminação. No período de 2000 a 2013, observou-se que o número de casos reduziu de 1,2 milhões para 427.000 respectivamente (1).

No continente americano, no período de 2009 a 2013, o agente etiológico mais frequente foi o *P. vivax* na maioria das regiões; o *P. falciparum* foi responsável por menos de 30% dos casos registrados no continente americano, com exceção da Guiana e Suriname onde foi responsável por 50% dos casos e em 100% na República Dominicana e no Haiti. O Brasil foi responsável pelo registro de 42% dos casos de malária (1).



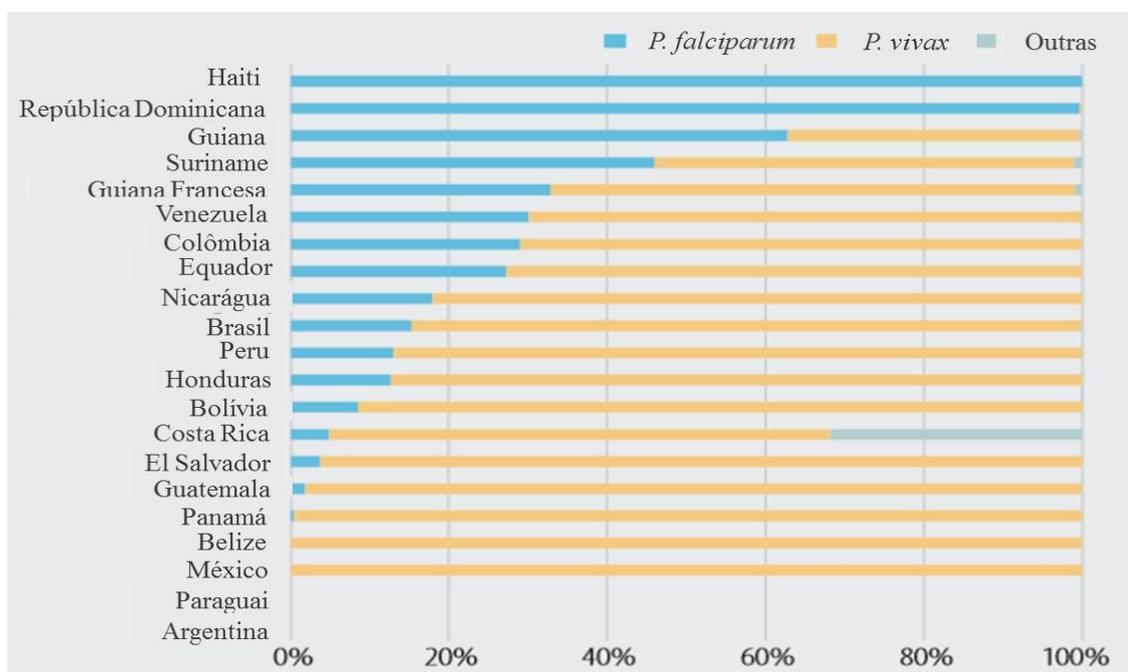
Fonte: WORLD MALARIA REPORT, 2014 (adaptado).

Figura 2. Projeção da incidência de malária no mundo no período de 2000-2015.



Fonte: WORLD MALARIA REPORT, 2014 (adaptado).

Figura 3 Áreas de Riscos de malária nas Américas em 2013.



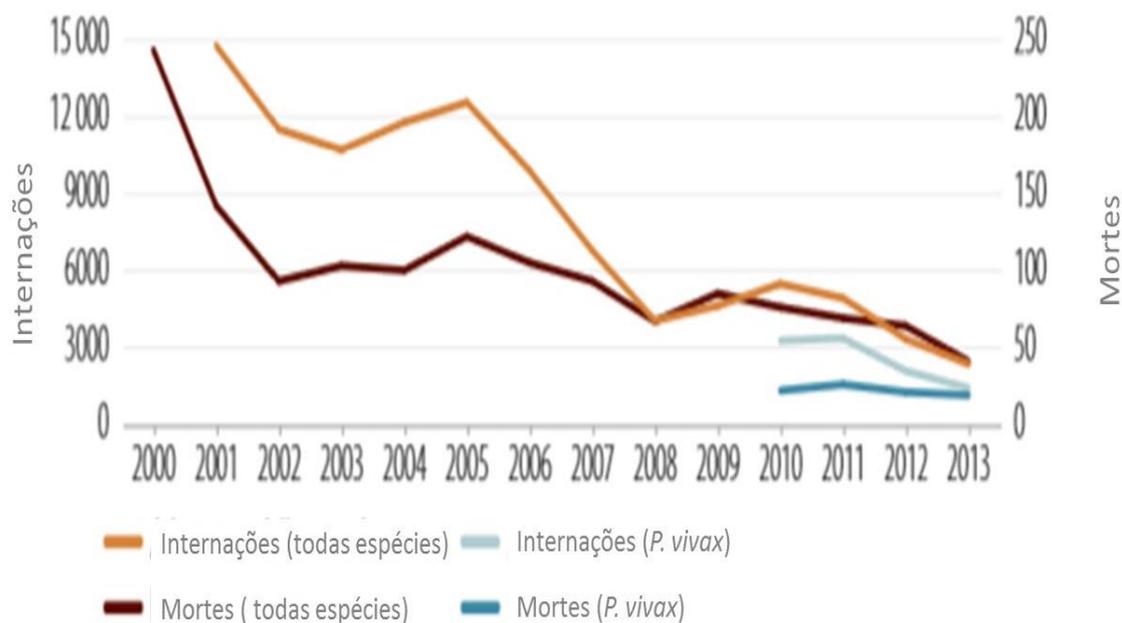
Fonte: WORLD MALARIA REPORT, 2014 (adaptado).

Figura 4 Registros de casos de malária, por agente etiológico, no período de 2009 a 2013 nas Américas.

Lacerda (2007) (12) relata que a malária é uma doença que apresenta alto impacto sócio- econômico decorrente do elevado custo assistencial de saúde e da perda de dias trabalhados. Essa situação é semelhante tanto para os casos de doença ocasionada por *P. vivax* como por *P. falciparum*; no caso da malária por *vivax* os custos podem até ser maior devido essa forma ter apresentação clínica de recaídas.

Lacerda et al. (2012) (13) relatam que no período de 1998 a 2008 foram relatadas ao ministério da saúde 234 mortes por malária por *P. vivax*. No World Malaria Report (2014) (1) foi mostrado que no Brasil no período de 2000 a 2013 houve decréscimo no número de internações e mortes por malária independente das espécies.

Ainda no Brasil foi observado que em relação a malária *vivax*, referenciado no período de 2010 a 2013, houve uma queda na incidência das internações, entretanto o número de mortes não apresentou o mesmo decréscimo conforme representado na figura 5.



Fonte: WORLD MALARIA REPORT, 2014 (Adaptação)

Figura 5 Internações e Mortes por Malária no Brasil

Os relatos de casos graves de malária são em sua maioria relacionados ao *P. falciparum*, entretanto descrição de quadros clínicos graves e até mortalidade relacionada ao *P. vivax* vem sendo descritos com mais frequência nos últimos anos (14)

Em um estudo realizado em um hospital pediátrico na Índia, analisou-se os dados clínico-laboratoriais de crianças, de 0 a 15 anos, com diagnóstico de malária grave e observou que dos 81 casos, 27 foram ocasionados pelo *P. vivax* e 26 pelo *P. falciparum* e 04 infecções mista; malária cerebral (18,51%) foi a complicação mais frequentemente relacionada ao *P. vivax* (14)

No Amazonas, Brasil, estudo semelhante observou que das 31 crianças internadas em unidade de terapia intensiva pediátrica e/ou neonatal do estado, 21 casos foram decorrentes de monoinfecção para *P. vivax*: angústia respiratória (66,7%), choque (54,2%) e anemia severa (29,2%) foram as principais complicações (15)

Alterações hematológicas graves também foram relatadas em estudos realizados em pacientes atendidos da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMT-HVD). Lacerda et al. (2004) (16) descreveram o caso de um paciente com púrpura trombocitopênica secundária a malária vivax atendido na FMT-HVD, chamando a atenção para a dificuldade no manejo clínico destes pacientes.

O estudo de Victória et al. (2000) (17) descreveu caso de trombocitopenia grave, com valores de 1.000 plaquetas por mm³ de sangue, acompanhada de efusões hemorrágicas como gengivorragia, petéquias e epistaxe. Alecrim (2000) relatou que em aproximadamente 1.1% dos pacientes com vivax atendidos na FMT-HVD apresentaram plaquetopenia significativa com valores abaixo de 20.000 unidades.

Alexandre et al. (2010) (18) observaram uma ocorrência maior de malária vivax grave em crianças abaixo de quatro anos de idade, sugerindo a idade como fator de gravidade. Nos pacientes primo infectados ou com apenas um episódio prévio de

malária a ocorrência de gravidade da doença também foi significativo, sugerindo provavelmente que os pacientes não imunes evoluem mais para malária grave, semelhante ao que ocorrem com as infecções graves pelo *P. falciparum*.

Outras manifestações clínicas de gravidade por malária vivax foram descritas como a ocorrência de malária cerebral (19), síndrome nefrótica (20), edema agudo de pulmão (21) e coma (22).

Alexandre (2004) (23) observou em seu estudo achados clínicos de gravidade encontrados para malária vivax que apresentavam uma correlação com os da malária falciparum, como a presença de sangramento espontâneo, hiperbilirrubinemia (> 5 mg/dL), anemia grave, insuficiência renal aguda, edema agudo de pulmão e choque.

Em um estudo no Amazonas onde foram realizadas autópsias completas em 17 pacientes que foram à óbito com um dos diagnósticos de malária vivax, foi possível observar que em 13 a possível causa morte foi a malária (13).

Lança (2011) (24) declarou que a malária vivax está associada com significativa morbidade e mortalidade; sendo casos graves descritos em crianças. Cita ainda que a ocorrência de manifestações clínicas de gravidades está relacionada à resistência à cloroquina. A possível correlação da resistência a cloroquina e a ocorrência de malária vivax grave vêm sendo descrita na literatura científica, mas estudos também vem mostrando que pacientes graves se beneficiam com o uso desse fármaco (13).

Em 2014, uma revisão sistemática com metanálise mostrou que o *P. vivax* apresentou uma incidência significativa com casos de malária grave em relação ao *P. falciparum* e chamam atenção que o diagnóstico precoce, tratamento e monitoramento são etapas que interferem diretamente na sobrevida dos pacientes com malária vivax. (25)

1.5. Malária Transfusional

A principal forma de transmissão da malária ocorre por via vetorial ou natural, mosquito/homem/mosquito, porém há relatos de transmissão por transfusão de sangue desde o início do século XX. A associação da ocorrência de malária por via transfusional é de difícil diagnóstico, principalmente em regiões endêmicas onde as chances de ocorrência de casos por forma via natural são mais esperados (26).

Em uma revisão de literatura foi descrito o comparativo entre o número de casos de malária transfusional e o número de bolsas transfundidas e foi estimado uma prevalência variando de 0.0002 a 0,7/1.000 unidades transfundidas. A ocorrência de transmissão de malária por transfusão depende principalmente dos critérios estabelecidos pelos países em relação a seleção de doadores e dos fatores naturais do parasita como a persistência natural da doença no ser humano e a característica do parasita sobreviver no sangue estocado (27).

Anthony et al. (2013) (28) relatam que a transmissão de malária por transfusão é um problema decorrente da ocorrência de indivíduos semi-imunes para malária e com baixo nível de parasitemia em áreas endêmicas, somado ao fato de que o *Plasmodium* pode sobreviver em sangue estocado a 4° C. Além disso, considera-se a baixa sensibilidade dos testes utilizados nas triagens dos hemocentros, na atualidade.

Bruce-Chwatt (1974) (27) descreveu, em sua revisão sobre malária transfusional, estudos que mostraram a persistência do *P. falciparum* e *P. malariae* em temperaturas de estocagem de hemocomponentes variando de uma semana a 14 dias. e referenciou um estudo da Romênia onde observaram que 86% dos casos de malária por transfusão de sangue estavam relacionados com sangue estocado por menos de cinco dias.

Estudos experimentais com o objetivo de prevenir malária transfusional vem sendo descritos na literatura e utilizaram e investigaram a viabilidade do parasita em diferentes temperaturas de conservação, com a utilização de substâncias químicas, irradiação e filtração do sangue (Quadro 1). Em relação a conservação do

hemocomponente, observou-se a sobrevivência do parasita em temperatura de estocagem de concentrado de hemácias (4°C) por mais de 28 dias (29), porém não sobreviveu à temperatura de conservação do plasma congelado que é de 20°C negativos(30).

Dois estudos brasileiros utilizaram a irradiação gama do hemocomponente como metodologia para prevenção de malária transfusional; em ambos, os resultados observados foi a inativação do parasita; entretanto os autores de um deles relataram que o níveis de irradiação a partir de 10.000 rad são considerados acima do tolerável de segurança, podendo ser prejudiciais às células sanguíneas e restringir utilização hemoterápica (31,32).

O uso de substancias foto sensibilizadoras como a ftalocianinas Pc4, o ácido aminolevulínico e a riboflavina associadas a luz vermelha, luz branca e luz ultravioleta respectivamente foram testadas como possibilidade de inativação do plasmódio. Somente o estudo com o uso da riboflavina não foi considerada tóxica, e o uso dessa metodologia sugere ser mais prática e de eficiente resultado (33–35).

Estudos brasileiros realizaram experimentos utilizando a violeta genciana em amostras de sangue de camundongo infectado com *P. berguei*, espécie não causador de malária humana e não observaram parasitemia após a utilização do produto químico; os estudos sugerem que essa metodologia pode ser útil na prevenção de malária transfusional (36,37).

Outra possibilidade de metodologia de prevenção da malária transfusional no setor de processamento dos serviços de hemoterapia observada na literatura é o uso dos filtros de leucorredução que comprovaram reter hemácias infectadas e essa característica foi comprovada por microscopia e citometria de fluxo (38).

Bruce-Chwatt (1974) (27), citou em sua revisão que há relatos que no caso da transmissão de malária por *P. vivax* pode ocorrer com apenas 10 parasitas; e considerando que um doador assintomático pode apresentar uma parasitemia de 1-2 parasitas por mm³, nível não detectado na microscopia, poderá doar uma bolsa de sangue com aproximadamente 400.000 a 800.000 parasitas, número provavelmente suficiente para ocasionar malária transfusional.

Scuracchio et al. (2011) (39) descreveram um caso de malária transfusional em São Paulo, Brasil, onde o doador era assintomático e apresentou positividade para o *P. malariae*, durante a investigação do caso, para o parasita na microscopia e PCR. Negi et al. (2014) (40) realizaram estudo na Índia e observaram uma prevalência de 0,08% de infecção por malária em doadores de sangue assintomáticos, utilizaram como metodologia o teste rápido e microscopia.

Quadro 1 Estudos sobre a viabilidade do parasita da malária com uso de metodologias químicas ou físicas.

Autor	Local	Participantes (Amostras)	Método	Resultado	Diagnóstico	Espécie
Keil et al., 2013 (35)	EUA	5	Riboflavina	Inativação	Microscopia Cultura	<i>P. falciparum</i> <i>P. Yolleyi</i>
Chattopadhyay et al., 2011(29)	EUA	1	Temperatura de Conservação	Inativação	Microscopia Cultura	<i>P. falciparum</i>
Cardo et al., 2009.(38)	EUA	10	Leucorredução	Inativação	Microscopia Citometria de fluxo	<i>P. falciparum</i>
Smith e Kain, 2004. (34)	Canadá	02 clones	Ácido* Aminolevulínico	Inativação	Microscopia	<i>P. falciparum</i>
Braz et al, 1998. (32)	Brasil (SP)	60	Irradiação**	Inativação	Microscopia	<i>P. berghei</i>
Ferreira-da-Cruz et al., 1997.(31)	Brasil (Rio)	4	Irradiação**	Inativação	Microscopia	<i>P. falciparum</i>
Lustigman e Ben-Hur, 1996. (33)	EUA	2	Ftalocianinas* Pc4	Inativação	Microscopia	<i>P. falciparum</i>
Amato Neto et al., 1987. (36)	Brasil (SP)	59	Violeta Genciana	Inativação	Microscopia	<i>P. berghei</i>
Lozner e Newhouser., 1943. (30)	EUA	35	Temperatura de Conservação	Inativação	Microscopia	<i>P. malariae</i>

*Substâncias Tóxicas; **Comprometimento dos eritrócitos

Com relação a espécie de maior correlação com a malária transfusional foi descrito em uma revisão sistemática na África que houve predomínio dos casos ocasionados por *P. falciparum* (12) em monoinfecção ou associado ao *P. malariae*, seguido de 01 caso de infecção mista do *P. vivax* como o *P. ovale*, e em 05 estudos não foram relatados dados sobre o parasita (41).

Em 1998, foi realizado o encontro dos hemocentros da região amazônica onde foram estabelecidos os novos critérios epidemiológicos para a seleção de doadores em áreas endêmicas, com ou sem transmissão ativa, para malária; os mesmos critérios ainda são estabelecidos nas legislações atuais (42).

Um estudo brasileiro de 2014 avaliou o cumprimento dos critérios de risco de malária na seleção de doadores, estabelecidos na RDC nº 153 de 2004, por 10 serviços de hemoterapia da região amazônica e observaram que nenhum deles pode ser considerado adequado para os critérios (43). Os autores enfatizaram que há uma necessidade urgente de se estimar a malária transfusional na região amazônica e de se ter uma melhor vigilância no sentido de se prevenir e reconhecer esses casos.

Lacerda et al. (2014) (37) enfatizaram que o estudo realizado por Freitas e Duarte (2014) (43) mostrou que existem critérios na seleção de doadores com o objetivo de minimizar o risco de malária transfusional, entretanto os mesmos não são seguidos de forma adequada e as a conduta nos serviços hemoterápicos divergem na padronização preconizada na legislação.

Lacerda et al. (2014) (37) chamam atenção em relação a outra característica na Amazônia que é a prevalência da espécie do *P. vivax*, a qual como já relatado anteriormente ocasiona casos graves de malária assim como as pelo *P. falciparum*. E mesmo diante dos crescentes registros de casos graves correlacionados a essa espécie não se observa uma preocupação por conta das políticas públicas no Brasil em relação a transmissão de malária por transfusão em regiões onde há predomínio do *P. vivax*.

Observa-se na literatura que a maioria dos estudos são procedentes de regiões com predomínio de malária por *P. falciparum*, como é o caso do continente africano; e com relação a transmissão por transfusão identifica-se poucos relatos. Considerando a importância da segurança transfusional no contexto hemoterápico do Brasil, vislumbrou-se a necessidade de se conhecer as publicações indexadas sobre o tema malária transfusional, tratando desde a prevenção até os relatos de casos, e que tivessem ocorrido no continente americano, visto ser o segundo com maior incidência de malária e que tem como espécie predominante o *P. vivax*.

2. OBJETIVOS:

2.1. Geral:

Realizar uma revisão sistemática sobre o tema malária transfusional nas Américas.

2.2. Específicos:

- Descrever o processo de seleção de doadores em regiões endêmicas e não endêmicas de malária;
- Identificar os métodos diagnósticos utilizados na triagem laboratorial;
- Descrever as características demográficas, laboratoriais e clínicas da malária transfusional;
- Descrever as características epidemiológicas dos doadores envolvidos na transmissão da malária transfusional.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Tipo do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura com bases em fontes de dados publicados acerca do tema malária transfusional nas Américas.

3.2. Identificação e Seleção

Para elaboração do estudo, realizou-se a busca de documentos científicos que abordassem a transmissão ou risco de malária decorrente de transfusão de hemocomponentes nos países do continente americano.

A pesquisa foi realizada nos meses de novembro e dezembro de 2014 e utilizamos as bases científicas LILACS, Pubmed e Web of Science; sendo acessados nos sites <http://lilacs.bvsalud.org>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> e <http://www.periodicos.capes.gov.br> respectivamente e foram utilizados os descritores constantes no quadro 2.

Com relação a Base Pubmed, além do descritor principal: (Transfusion) AND (malaria OR plasmodium), foi incluído no link “Search details” os países do continente americano conforme descrito no quadro 2.

Todos os documentos encontrados nas bases citadas tiveram seus resumos analisados e somente os que preencheram os critérios de inclusão, descritos no quadro 3, foram selecionados para leitura do documento completo; as referências que não apresentavam a descrição do resumo foram excluídas. As análises foram realizadas por dois pesquisadores e somente após a concordância de ambos é que os textos foram incluídos no estudo.

Quadro 2. Descritores usados na pesquisa de literatura.

Base	Descritores
LILACS	(Transfusion) AND (malaria OR plasmodium)
Pubmed	(Transfusion) AND (malaria OR plasmodium) AND (Antilles OR Latin America OR South America OR Central America OR Caribbean OR Anguilla OR Antigua OR Aruba OR Barbuda OR Argentina OR Bahamas OR Barbados OR Belize OR Bolivia OR Brazil OR Chile OR Colombia OR Costa Rica OR Dominica OR Dominican Republic OR Ecuador OR El Salvador OR Grenada OR Grenadines OR Guadeloupe OR Guatemala OR Guyana OR Haiti OR Honduras OR Jamaica OR Martinique OR Mexico OR Montserrat OR Nevis OR Nicaragua OR Panama OR Paraguay OR Peru OR Puerto Rico OR Saint Kitts OR Saint Lucia OR Saint Vincent OR Suriname OR Surinam OR Trinidad OR Tobago OR Uruguay OR Venezuela OR north america OR united states OR canada)
Web of Science	Transfusion-transmitted Malaria

Quadro 3. Critérios de Inclusão dos resumos

N	Critérios
1	O assunto abordado é especificamente malária?
2	Correlaciona malária com doação de sangue e/ou transfusão?
3	A análise foi em seres humanos?
4	A área geográfica é no Continente Americano?
5	Está descrito no idioma inglês, espanhol ou português?

3.3. Análise dos artigos

A pesquisa realizada nas bases científicas LILACS, Pubmed e Web of Science forneceu 234 referências, sendo disponibilizado por base 49, 134 e 51 documentos respectivamente.

Na primeira análise, onde ocorreu a leitura dos resumos, foi aplicado os critérios de inclusão da revisão sistemática e foram pré-selecionados 95 artigos para

leitura e realização da segunda análise de inclusão. O processo de seleção e triagem foram realizados pela mestranda em conjunto com o orientador e co-orientador.

Após a triagem realizada nos resumos, foi decidido analisar somente os artigos que apresentaram os textos completos disponíveis por meio de acesso nos sites de busca utilizados e os que foram possíveis ser comprados pelo Serviço Cooperativo de Acesso a Documentos (SCAD).

A segunda análise se propôs a verificar se o estudo está se repetindo entre as bases de busca e se a conclusão está relacionada com a malária transfusional. A análise foi realizada por dois pesquisadores e somente após a concordância de ambos é que os textos foram incluídos na revisão.

Novos artigos foram incluídos de forma manual através das referências dos artigos selecionados pelas bases anteriormente referidas e por indicação de especialista da área. Os novos textos selecionados também foram objetos da mesma análise antes de serem considerados aptos para a inclusão no estudo.

Dos artigos levantaram-se dados como local onde foi realizada a pesquisa, tipo de estudo, participantes, número de casos, método diagnóstico utilizado, espécie identificada e anotações relevantes e organizados em planilha *Microsoft Excel Template*. Posteriormente, os artigos foram distribuídos em categorias correspondentes as etapas do Ciclo do Sangue: Seleção de Doador, Triagem Sorológica e Hemovigilância.

Na categoria de hemovigilância foi realizado um novo procedimento de extração das informações procurando identificar estado clínico dos pacientes, histórico transfusional, hemocomponente envolvido e perfil do doador. Os estudos foram organizados em planilhas, de acordo com a categoria do ciclo do sangue e apresentado nesse estudo em tabelas e figuras nos resultados.

4. RESULT ADOS

Na triagem inicial, 234 referências foram identificadas e após análise de seus resumos foram excluídas 63 por não abordarem o assunto malária, 65 por que não apresentavam correlação de malária e doação de sangue/transfusão, 11 estudos foram realizados em região fora das Américas, 01 foi realizado em não humano e em 2 as referências não apresentavam resumo.

Dos 92 artigos identificados, 55 foram excluídos devido apresentarem algumas das situações como não se ter acesso ao texto completo, textos com abordagem da mesma população, a ocorrência da malária foi por sangue, porém não pelo ato transfusional, comentários científicos, estudos experimentais, protocolos ou pelo texto envolver dados de países não americanos.

Dos artigos avaliados, apenas 37 apresentaram os critérios necessários para a inclusão na revisão, posteriormente foram incluídos 25 artigos por revisão das referências; ao total 62 estudos fizeram parte do trabalho (Figura 6). Todos os estudos incluídos foram organizados nas categorias correspondentes ao ciclo do sangue (Figura 7), lidos e realizada a coleta de dados.

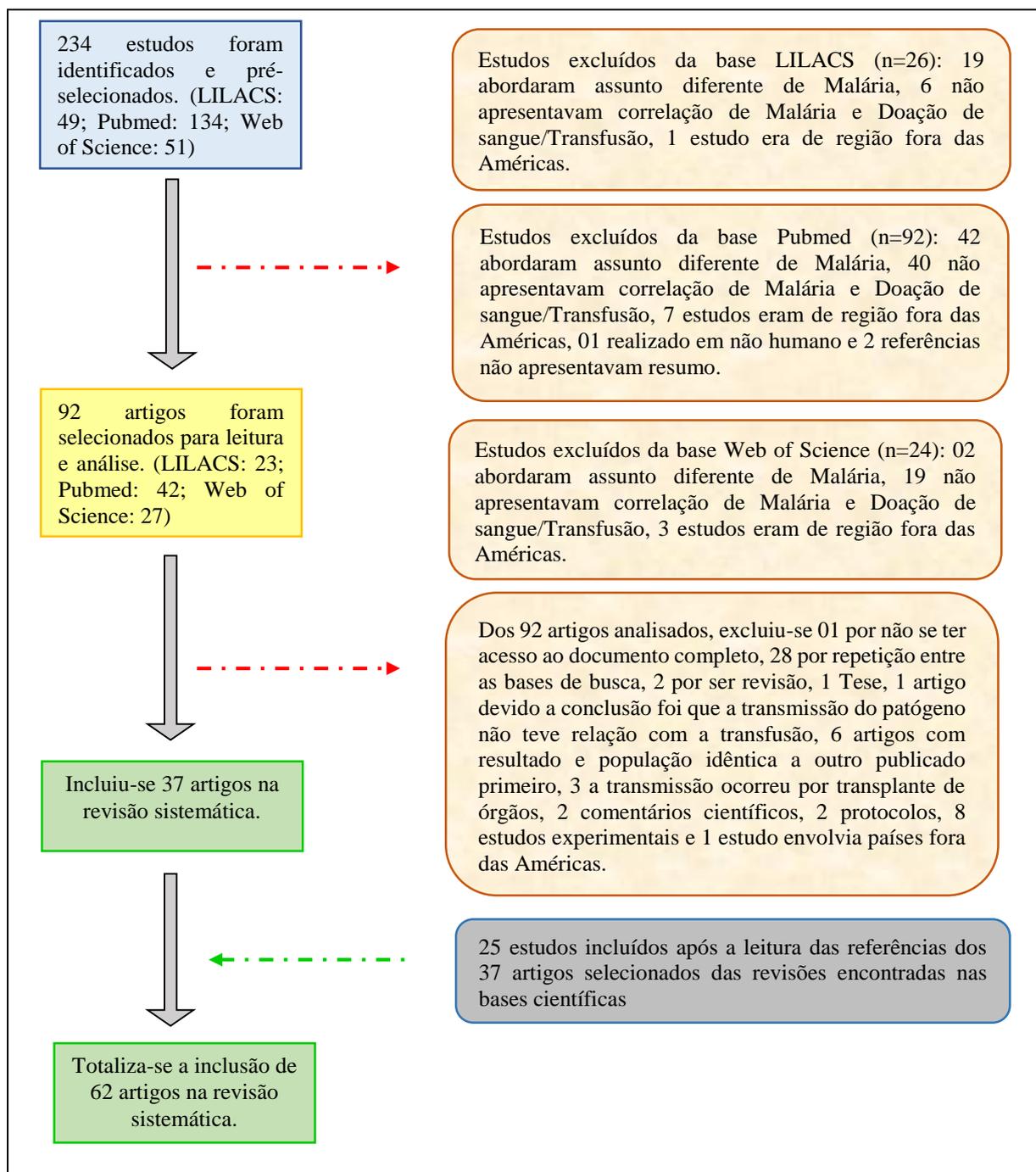


Figura 6. Esquematização do processo de inclusão dos artigos na revisão sistemática.

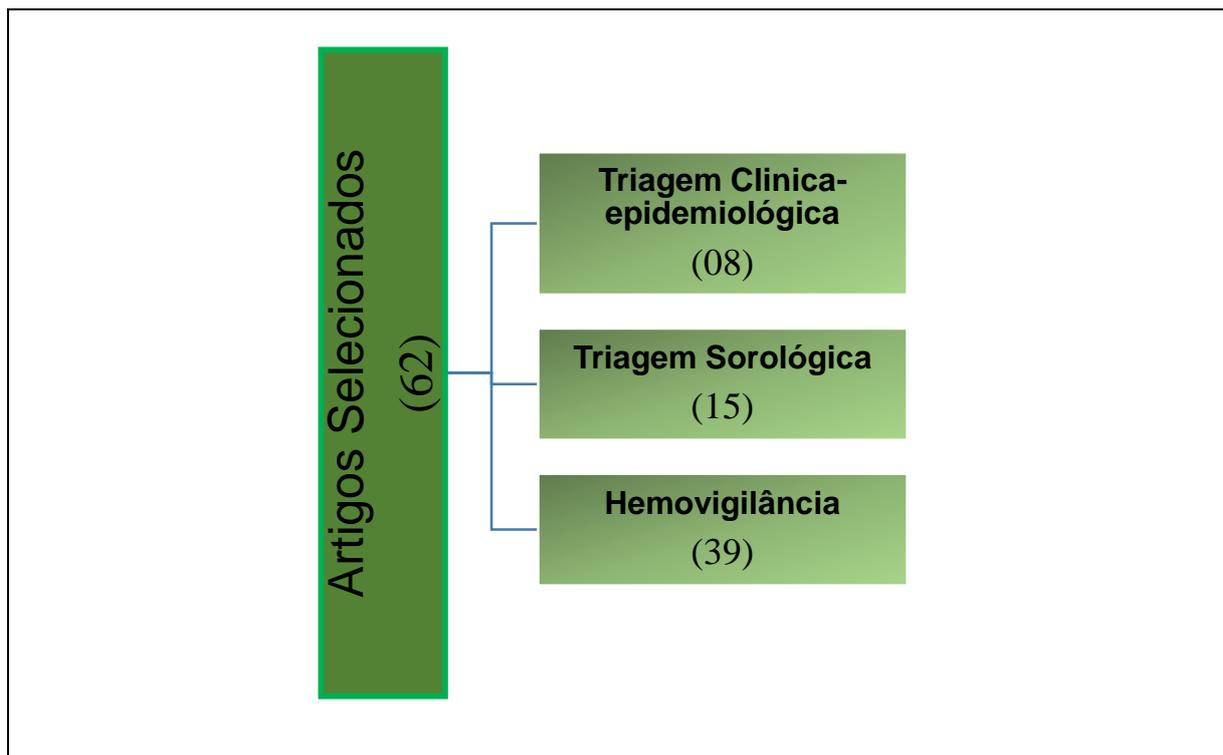


Figura 7. Artigos distribuídos por categoria.

Considerando os 62 estudos, observou-se que 63% (39) foram incluídos na categoria de hemovigilância, onde estão descritos os casos confirmados de malária transfusional. Realizando uma cronologia de ano de publicação, foram identificados estudos de 1946 até o ano de 2014 conforme mostrado na Figura 8;

Ao verificar o país de origem do estudo, identificou-se que aproximadamente 53% (33) deles foram realizados e publicados pelos Estados Unidos da América (EUA), 18% (11) pelo Brasil, 8% (5) pelo Canadá, 8% (5) Venezuela, 6% (4) Colômbia, 5% (3) México e 2% (1) pelo Peru.

Os tipos de estudos observados na revisão foram descritivos (76%) e analíticos (24%). Em relação aos estudos descritivos, 39 foram relatos de casos e 09 inquéritos.

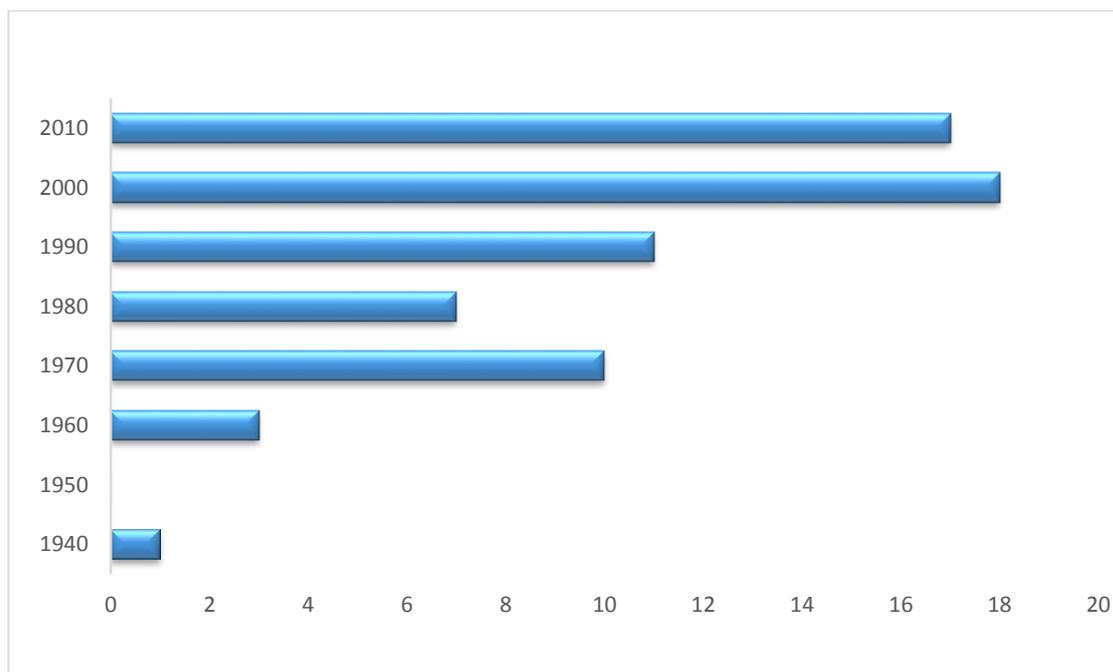


Figura 8. Cronologia das publicações.

Os estudos da categoria seleção de doador não descreveram métodos de diagnósticos, pois utilizaram como análise o perfil epidemiológico através do questionário de triagem para realizar a seleção.

Na categoria triagem sorológica identificou-se que foram utilizados associação de testes como a microscopia com pesquisa de anticorpos e/ou com PCR em 6 estudos; em 06 exclusivamente a pesquisa de anticorpos (3- Elisa e 03 Imunofluorescencia Indireta -IFI) e em 3 utilizou-se exclusivamente o PCR.

Nos estudos da categoria de hemovigilância foi realizado um planilhamento diferenciado em relação as outras categorias, pois considerou-se importante descrever as informações clínico epidemiológicas dos pacientes e dos doadores, além disso, em alguns estudos havia a descrição de mais de um caso de malária transfusional.

Nos 39 estudos que compõe da categoria hemovigilância foi possível analisar a descrição de 353 casos de malária transfusional ocorridos nas Américas no período de 1943 a 2013; sendo 196 casos no México, 101 nos Estados Unidos, 28 no Brasil, 21 na Venezuela, 04 no Canadá, 02 no Peru e 01 na Colômbia.

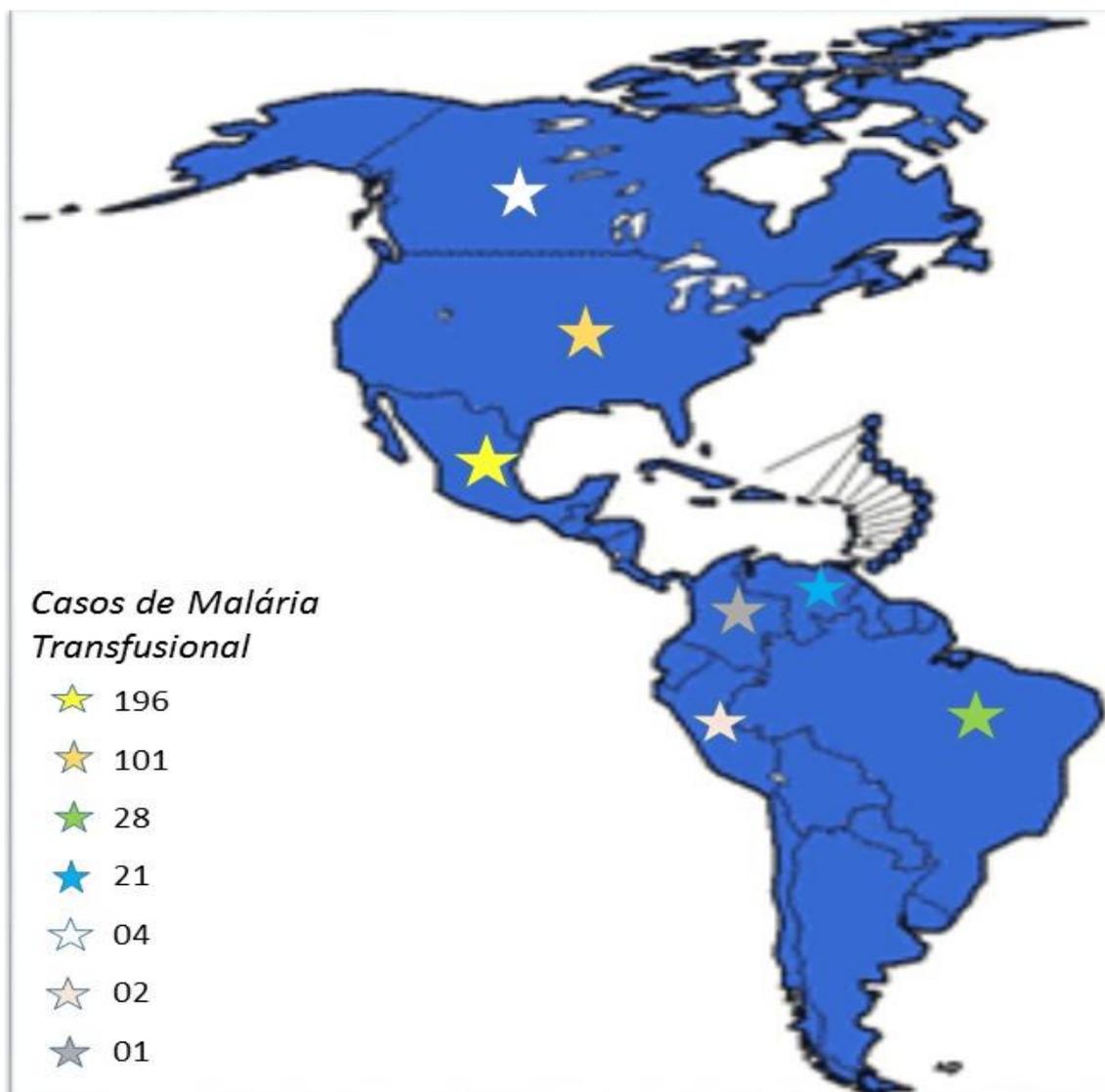


Figura 9 Casos de Malária Transfusional.

Em relação à espécie do plasmódio foram identificados o *P. malariae* em 208 casos de malária transfusional, seguido em ordem decrescente pelo o *P. vivax* (80), *P. falciparum* (48), *P. ovale* (6), não foi descrita a espécie em 2 casos e ocorreram relatos de infecção mista em 6 casos sendo 3 relacionados a coinfeção *P. vivax* e *P. falciparum* e em outros 3 casos não foi descrito as espécies correlacionadas.

Considerando o perfil do paciente foi possível verificar que em 208 casos de malária pós-transfusão o gênero relatado foi o feminino, em 123 casos o masculino e em 22 casos não houve a citação do gênero do paciente infectado. A faixa etária não foi descrita em 3 relatos e nos demais variou de dias de vida até 85 anos.

A principal indicação clínica para o uso do hemocomponente foi por causa ginecológica (22%), seguida por necessidade cirúrgica (10%), clínica (6%) e na maior parte dos relatos não foi descrito o motivo da indicação (62%).

Em 58 casos a transmissão do parasita se deu pelo uso do sangue total, em 53 casos foi pelo uso do hemocomponente concentrado de Hemácias, em 6 o concentrado de plaquetas; em 3 relatos foi respectivamente através do plasma fresco congelado (1), concentrado de leucócitos (1) e concentrado de hemácias filtrado (1); e em 233 casos não foi descrito o hemocomponente relacionado a malária transfusional.

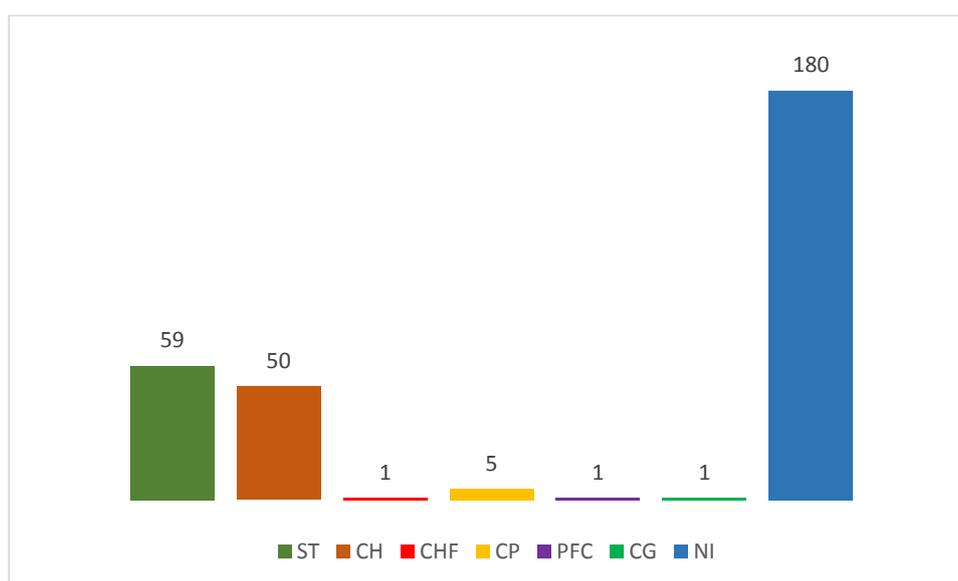


Figura 10 Hemocomponentes envolvidos nos casos de malária transfusional

O diagnóstico dos pacientes foi concluído em 209 casos exclusivamente pela microscopia (gota espessa e/ou esfregaço), em outros 80 casos essa metodologia foi associada a outro método como a sorologia (70), PCR (50), IFA (3) e aspirado de medula óssea (2); não houve descrição do método em 63 relatos.

O tempo médio entre a transfusão e o surgimento dos primeiros sintomas variou de 4 a 120 dias, sendo o primeiro na infecção pelo *P. falciparum* e o segundo na do *P. malariae*. Os sintomas mais frequentes foram a febre, calafrio e cefaléia; ocorreram registros de 12 óbitos (3,4% dos casos).

Em relação aos doadores de sangue que foram responsáveis pela transmissão do parasita foi possível encontrar alguma informação em 33 estudos. Doadores do gênero masculino foram relacionados a 89 casos de malária transfusional e em 20 relatos foi o feminino.

A descrição da naturalidade do doador foi descrita em 92 casos sendo provenientes do continente africano 41 deles, 38 das Américas (EUA: 29, Brasil:3, não especificado o país: 6), da Europa 6 doadores e em 1 caso era natural da Rússia; em um outro caso a identificação do doador não foi confirmada, mas a descrição direcionou que o doador envolvido era americano ou italiano.

Em 11 doadores identificou-se que os mesmos apresentavam histórico de malária antes da doação e 1 deles foi responsável por dois casos de malária transfusional; em 8 deles a infecção foi com o *P. falciparum*, 2 com o *P. vivax* e em 1 por *P. malariae*. Em 21 doadores foi descrito que os mesmos não apresentavam antecedentes de malária, porém 1 deles apresentou sintomatologia de malária após a doação e foi por *P. falciparum*.

Os métodos diagnósticos utilizados na identificação do doador responsável pela transmissão do parasita por transfusão foram descritos em 109 casos, sendo a pesquisa de anticorpos (IFA e Sorologia) em 52 relatos, a microscopia em 12, o PCR em 2, critérios epidemiológicos em 1, aspirado de medula óssea em 1 caso, associação de métodos diagnósticos foi citada em 41 casos: microscopia com pesquisa de anticorpos (29), PCR e pesquisa de anticorpos (5) e microscopia com pesquisa de anticorpos e com PCR (7).

Quadro 4. Publicações sobre triagem clínico-epidemiológica de malária na seleção de candidatos.

Ano	Autor	Local da Pesquisa	Tipo de Estudo	Participantes	Número de participantes	Espécie
2013	O'Brien et al. (44)	CANADA	Descritivo	Viajantes e doadores	46530	NI
2011	Spencer et al. (45)	EUA	Descritivo	Viajantes e doadores	885	NI
2009	Spencer et al. (46)	EUA	Descritivo	Doadores	2018	NI
2008	O'Brien et al. (47)	CANADA	Descritivo (resumo)	Doadores	1105	NI
2008	Leiby et al. (48)	EUA	Descritivo	Doadores	316.495	NI
2007	Katz e Kabat. (49)	EUA	Descritivo	Doadores	NI	NI
2006	Spencer et al. (50)	EUA	Descritivo (Resumo)	Doadores	NI	NI
1991	Nahlen et al (51)	EUA	Descritivo	Doadores	NI	NI

Quadro 5. Publicações sobre triagem laboratorial de malária em doadores.

Ano	Autor	Local	Tipo de Estudo	Participantes (Doadores)	Método Diagnóstico	Prevalência %	Espécie
2014	Torres et al.(52)	Brasil (Manaus)	Corte seccional	407	Microscopia Testes rápidos	0,0 0,0	NI
2014	Maselli et al, (53)	Brasil	Corte seccional	1108	PCR	7,6	<i>P. vivax</i> , <i>P. falciparum</i>
2013	Nguyen et al.(54)	EUA	Caso controle	5610	IFI PCR	1,6 0,0	NI
2012	Batista-dos-Santos et al.(55)	Brasil (Pará)	Analítico	595	PCR	1,39	<i>P. vivax</i>
2011	Contreras et al.(56)	Venezuela	Corte seccional	762	Elisa PCR	2,37 0,0	<i>P. vivax</i> , <i>P. falciparum</i> <i>P. malariae</i>
2007	Fugikaha et al.(57)	Brasil	Analítico	400	PCR	2,3	<i>P. vivax</i> , <i>P. falciparum</i>
2006	Torres et al.(58)	Brasil	Analítico	368	Microscopia QBC PCR	0,0 1,39 0,3	<i>P. vivax</i>
2005	Castillo e Ramírez. (59)	Colômbia	Analítico	283	Microscopia/ Elisa e PCR	0,0	NI
2004	Shehata et al.(60)	Canada	Analítico	NI	Questionário PCR	NI	NI

1998	Sáez-Alquézar et al.(61)	Brasil	Analítico	1481	Microscopia, IFI, Elisa	SP	Ap:1,98	<i>P. vivax</i> , <i>P. falciparum</i>
							In:22,3	
						PA:	Ap:17,2	
							In:58,3	
1993	Ferreira et al.(62)	Brasil (Rondônia)	Analítico	230	IFI	93	<i>P. vivax</i> , <i>P. falciparum</i>	
1992	Nuñez et al.(63)	Venezuela	Analítico	890	ELISA	1,7	<i>P. falciparum</i>	
1986	de Morales et al.(64)	Colômbia (Cali)	Analítico	1859	Elisa	13,4	<i>P. falciparum</i>	
1982	de Morales e Espinal.(65)	Colômbia (Bogotá)	Analítico	3114	Elisa	8,6	<i>P. falciparum</i>	
1971	Sulzer e Wilson.(66)	EUA	Analítico	47	IFA	90	<i>P. vivax</i> , <i>P. falciparum</i> <i>P. malariae</i>	

Ap: Apto; In: Inapto; IFI: Imuno Fluorescência Indireta; Elisa: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay; PCR: Polymerase Chain Reaction, NI: Não Informado

Quadro 6. Hemovigilância da malária transfusional em pacientes transfundidos.

Ano	Autor	Local da Pesquisa	Participantes	Sexo	Idade	Indicação Transfusão	HC*	Período de incubação (dias)	Sintomas	Evolução	Espécie	Método Diagnóstico**
2013	Cullen e Arguin(67)	EUA	01	M	76	Anemia crônica	CH	120	Febre	Cura	<i>P. malariae</i>	Microscopia e PCR
2012	Echeverri et al.(68)	Colômbia	01	F	RN (27 d)	Ins. resp. e Anemia	CH	17	Febre e piora da anemia	Cura	<i>P. vivax</i>	Microscopia
2011	Mali et al.(69)	EUA	02	M	27	Não informado	CH	35	Fadiga, febre, diarreia e incontinência	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
				M	78	CA Pulmão	CH	12	Anemia	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
2011	Scuracchio et al.(39)	Brasil	01	NI	NI	Cirurgia: Cardíaca	CH	15	Febre, calafrios e artralgias	NI	<i>P. malariae</i>	Microscopia
2011	Gonzalez et al.(70)	EUA	01	F	55	Cirurgia Cardíaca	CHF	30	Febre	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia, IFI, Elisa e PCR
2009	Mali et al.(71)	EUA	01	F	25	Anemia Falciforme	CH	60	Febre	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
2005	Kirchgatter et al. (72)	Brasil	01	M	41	Cirurgia cardíaca e Linfoma H	CH	60	Febre, náuseas e cefaleia	Óbito	<i>P. malariae</i>	Microscopia
2005	Santi et al.(73)	Brasil	01	NI	NI	Cirurgia-gastrectomia total e esplenectomia	NI	NI	NI	NI	<i>P. malariae</i>	Microscopia PCR
2004	Shah at al. (74)	EUA	01	F	84	Anemia crônica e Angiodisplasia	CH	60	NI	NI	<i>P. malariae</i>	Microscopia PCR

2003	CDC(75)	EUA	01	F	69	Nefropatia diabética, HAS e Anemia	CH	17	Febre e confusão mental	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
2001	Mungai et al.(76)	EUA	70	M:43 F: 26 ND: 1	>65: 24	NI	ST:54 CH:12 CP:1 ND:3	M:10 DIAS	NI	7 óbitos	<i>P. falciparum</i> : 19; <i>P. vivax</i> :21; <i>P. malariae</i> 21; <i>P. ovale</i> : 4; Infecção mista: 3 ND:2	Microscopia Sorologia
2001	Slinger et al.(77)	Canadá	03	F	62	NI	CH	21	Febre	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia e PCR
				F	24	NI	CH	15	Febre	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia e PCR
				M	63	NI	CP	16	Febre e Convulsões	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
2001	MacArthur et al. (78)	EUA	01	M	85	Hemorragia GI	CH	30	Febre e hemorragia	Óbito	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
2001	Mungai et al. (79)	EUA	01	M	70	Macroglobulinemia de Waldenström	CH	NI	Febre	Óbito	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
1999	Williams et al.(80)	EUA	01	F	72	Linfoma de cels. Grandes	CH	45	Febre e Neutropenia	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
1999	CDC(81)	EUA	01	F	49	Cirurgia	CH	35	Febre, Hipotensão, Insuficiência renal	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
1997	Kachur et al.(82)	EUA	02	F	59	NI	CH	NI	Febre e CIVD	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
				M	46	Cirurgia Cardíaca	CH	15	Febre	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
1997	Barat et al.(83)	EUA	03	M	78	Linfoma de cels. Grandes	CP	NI	NI	NI	<i>P. vivax</i>	Microscopia e IFA
				M	62	Mieloma Múltiplo	CH	30	Febre	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia e Aspirado de Medula óssea

				F	60	Cirurgia - Transplante de fígado	CP	30	NI	Cura	<i>P. vivax</i>	NI
1993	Soto Cáceres e Cumpa Suyón(84)	Peru	02	F	59	Cirurgia Cardíaca	NI	40	Febre	Cura	<i>P. vivax</i>	Microscopia
				F	68	Cirurgia: Ca metastático - fístula de vias bilíares	NI	60	Febre	Cura	<i>P. vivax</i>	Microscopia
1991	De Andrade e Wanderley(85)	Brasil	25	F (7) M (18)	Média : 39,5	NI	NI	NI	NI	1 óbito	<i>P. vivax</i> :14; <i>P. falciparum</i> :5; <i>P. malariae</i> :1 e <i>Pv+</i> <i>Pf</i> : 05	Microscopia
1990	Insausti e Torres(86)	Venezue la	02	F	22	PTI	CP	14	Febre com calafrio, alt. Neurológicas	Cura	<i>P. falciparum</i> e <i>P. vivax</i>	Microscopia
				F	29	Dialise cronica-IRC	CH	32	Anemia e Esplenomegal ia	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
1986	Ríos Fabra et al.(87)	Venezue la	01	F	24	Cirurgia- colecistectomi a	CH	15	Febre	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
1985	Olivares López et al.(88)	México	44	F (32) M (12)	93% adulto s	Problemas ginecológicos (maioria)	NI	61%- 7 a 29	Febre, calafrio, cefaleia	Cura	<i>P. malariae</i> (22) <i>P. vivax</i> (22)	NI
1983	CDC(89)	EUA	02	F	29	Cirurgia - trauma- Acidente de automóvel	NI	52	Febre, calafrio	Cura	<i>P. malariae</i>	Microscopia
				M	63	Cirurgia - Ruptura de	NI	19	Febre e náuseas	Cura	<i>P. ovale</i>	Microscopia

						aorta abdominal						
1982	Yarrish et al.(90)	EUA	01	F	65	Cirurgia Cardíaca	NI	15	Confusão mental	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
1980	Joishy e Lopez.(91)	EUA	01	M	6	B-Talassemia major	CH	15	Febre com calafrio	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
1978	Garfield et al.(92)	EUA	01	F	57	LMA	CP	23	Febre	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
1977	Sawyer e Wadsworth(93)	Canadá	01	F	60	Cirurgia-artroscopia coxa	ST	29	Febre, calafrios	Cura	<i>P. ovale</i>	Microscopia e Aspirado de Medula óssea (AMO)
1977	Olivares et al.(94)	México	140	F (114) M(26)	09 m a 69 a	Problemas ginecológicos (77casos) - ND: 63	NI	30-44 d (37,1%) >60 d: 11,4% ND:03	Febre -100%, calafrios	Cura	<i>P. malariae</i> - 124 <i>P. vivax</i> 16	Microscopia
1976	Najem e Sulzer(95)	EUA	01	F	15	Laparotomia e Histórico de Insuficiência Renal	PFC	35	Febre e calafrios	Cura	<i>P. malariae</i>	Microscopia
1976	Maulitz et al.(96)	EUA	02	F	78	Hemorragia Retal diverticulite cronica	NI	60	NI	Cura	<i>P. malariae</i>	Microscopia e IFA
				F	42	Cirurgia-hepatectomia parcial (metástase de CA de cólon)	NI	45	Febre	Cura	<i>P. malariae</i>	Microscopia e IFA
1974	Alvarez et al.(97)	México	12	F (3) M (9)	2 a 17 a	NI	NI	NI	Febre, anemia e palidez	Cura	<i>P. malariae</i>	Microscopia

1973	Seeler et al.(98)	EUA	01	M	05 m	Cirurgia Cardíaca	CH	16	Febre	Cura	<i>P. vivax</i>	Microscopia
1971	Dover e Guinee(99)	EUA	01	M	38	LMC	CG	30	Febre	NI	<i>P. vivax</i>	Microscopia
1970	Arriaga et al.(100)	Venezuela	01	NI	NI	Cirurgia (16) Clinico (02)	CH	13-69d	Febre, anemia, Mal-estar geral e icterícia	Cura	<i>P. malariae</i>	NI
1969	Brooks e Barry(101)	EUA	01	M	56	Cirurgia- CA de Laringe	ST	17	Febre	Óbito	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
1969	Fisher e Schultz(102)	EUA	01	F	54	Cirurgia Vascular	ST	13	Febre, dor abdominal, vômitos	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
				F	25	Hemorragia pós-parto	ST	16	Febre, cefaléia e náuseas	Cura	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
1968	Chojnacki et al. (103)	EUA	01	NI	60	IAM e Anemia	ST	4	Febre com calafrios	NI	<i>P. falciparum</i>	Microscopia
1946	Fisher e York(104)	EUA	01	F	40	Hemorragia vaginal	CH	60	Febre com calafrios	Cura	<i>P. malariae</i>	Microscopia

*HC: Hemocomponente; CH: Concentrado de Hemácias; ST: Sangue Total; PFC: Plasma Fresco Congelado; CP: Concentrado de Plaquetas** IFI: Imuno Fluorescência Indireta; Elisa: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay; PCR: Polymerase Chain Reaction, NI: Não Informado

Quadro 7. Hemovigilância nos doadores envolvidos em episódios de malária transfusional.

Ano	Autor	Local da Pesquisa	Participantes	Sexo	Idade	Naturalidade	Método Diagnóstico*	Espécie	Histórico de Malária	Viagem ou residência em área de malária
2013	Cullen e Arguin(67)	EUA	01	M	21	LIBERIA	Sorologia e PCR	<i>P. malariae</i>	Não	Sim
2012	Echeverri et al. (68)	Colômbia	01	NI	NI	NI	PCR	<i>P. vivax</i>	Não	Sim
2011	Mali et al. (69)	EUA	02	M	27	NIGERIA	PCR (-) IFI	<i>P. falciparum</i>	Sim	Sim
				F	30	EUA	PCR (-) IFI	<i>P. falciparum</i>	Não	Sim
2011	Scuracchio et al. (39)	Brasil	01	NI	NI	BRASIL	GE, PCR e Sorologia	<i>P. malariae</i>	Não	Sim
2011	Gonzalez et al. (70)	EUA	01	M	21	RUSSIA	GE (-) PCR, Sorologia	<i>P. falciparum</i>	Não	Sim
2009	Mali et al.(71)	EUA	01	M	NI	NIGERIA	Sorologia	<i>P. falciparum</i>	Sim	Sim
2005	Kirchgatter et al.(72)	BRASIL	01	NI	NI	BRASIL	GE (-), PCR, IFI	<i>P. malariae</i>	Não	Sim
2005	Di Santi et al.(73)	Brasil	01	NI	NI	BRASIL	GE (raras formas) PCR e IFI	<i>P. malariae</i>	Não	Sim
2004	Shah et al.(74)	EUA	01	M	17	AFRICA	GE (-), PCR (-), IFI	<i>P. malariae</i>	Não	Sim
2003	CDC(75)	EUA	01	M	18	GHANA	GE (-), PCR (-), IFI	<i>P. falciparum</i>	Sim	Sim
2001	Mungai et al.(76)	EUA	01	M:59 F:8	M:27	EUA: 26 ÁFRICA: 24; ASIA:4; AMÉRICA:6 ; EUROPA: 4; NI:3	Sorologia: 48; GE:7; GE+Sorologia:10; ND:2	NI	NI	NI

	Wanderley(85)									
1990	Insausti e Torres(86)	Venezuela	01	M	21	NI	GE	<i>P. vivax e P. falciparum</i>	NI	Sim
1986	Ríos Fabra et al.(87)	Venezuela	01	M	NI	NI	Epidemiologia	NI	NI	Sim
1985	Olivares López et al.(88)	México	01	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
1983	CDC.(89)	EUA	02	M	NI	LIBERIA	GE (-); IFA	<i>P. malariae</i>	NI	Sim
				M	NI	NI	GE (-); IFA	<i>P. ovale</i>	NI	Sim
1982	Yarrish et al.(90)	EUA	01	M	NI	GHANA	IFI	<i>P. falciparum</i>	Sim	Sim
1980	Joishy e Lopez.(91)	EUA	01	M	NI	NI	GE	<i>P. falciparum</i>	Não	Sim
1978	Garfield et al.(92)	EUA	01	M	NI	NI	GE	<i>P. falciparum</i>	Não	Sim
1977	Sawyer e Wadsworth(93)	Canadá	01	F	23	NI	IFI	<i>P. ovale</i>	Não	Sim
1977	Olivares et al.(94)	México	01	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
1976	Najem e Sulzer(95)	EUA	01	M	28	NIGERIA	IFI	<i>P. malariae</i>	Não	Sim
1976	Maulitz et al.(96)	EUA	02	F	53	GRECIA	GE (-); IFI	<i>P. malariae</i>	Não	NI
				M	38	CHIPRE	GE (-); IFI	<i>P. malariae</i>	Não	Sim
1974	Alvarez et al.(97)	México	01	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI

1973	Seeler et al.(98)	EUA	01	M	NI	NI	NI	<i>P. vivax</i>	Sim	Sim
1971	Dover e Guinee(99)	EUA	01	M	23	NI	GE (-); IFI	<i>P. vivax</i>	Sim	Sim
1970	Arriaga et al.(100)	Venezuela	01	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
1969	Brooks e Barry(101)	EUA	01	M	NI	NIGERIA	GE (500 ml-flebotomia); IFI	<i>P. falciparum</i>	Não	Sim
1969	Fisher e Schultz(102)	EUA	02	M	22	EUA	GE (500 ml-flebotomia); IFI	<i>P. falciparum</i>	Não	Sim
				M	21	EUA	GE (-); IFI	<i>P. falciparum</i>	Não	Sim
1968	Chojnacki et al. (103)	EUA	01	M	19	EUA	GE (-); Aspirado de Medula óssea (AMO)	<i>P. falciparum</i>	Não	Sim
1946	Fisher e York(104)	EUA	01	M (3)	NI	ITALIA (2) EUA (1)	GE -Todos negativos	<i>P. malariae</i>	Sim	Sim

*GE: Gota Espessa; IFI: Imuno Fluorescência Indireta; Elisa: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay; PCR: Polymerase Chain Reaction;
NI: Não Informado.

5. DISCUSSÃO

A transmissão da malária por transfusão foi uma das primeiras doenças infecciosas correlacionadas com o ato transfusional a ser relatadas e sua prevenção, tanto em regiões endêmicas ou não endêmicas, é realizada principalmente através de critérios epidemiológicos na seleção de doadores.

No Brasil, as legislações vigentes Portaria nº 2712/2013 do Ministério da Saúde e RDC nº 34/2014 da ANVISA, consideram em seus artigos 57 e 25 respectivamente como critérios para a seleção dos doadores de sangue em áreas endêmicas o uso da Incidência Parasitária Anual (IPA) do Município e os critérios de exclusão são histórico de malária nos 12 meses que antecedem a doação, febre ou suspeita de malária nos últimos 30 dias ou deslocamento ou ser procedente de área de alto risco (IPA maior que 49,9) nos últimos 30 dias.

Para regiões brasileiras não endêmicas para malária as legislações estabelecem que o candidato à doação será inapto caso tenha se deslocado ou que seja procedente de Municípios localizados em áreas endêmicas há menos de 30 (trinta) dias. Se o deslocamento ocorreu a mais de 30 (trinta) dias até 12 (doze) meses, deverá ser realizado testes de detecção do plasmódio ou de antígenos plasmodiais para se determinar a aptidão, a depender do resultado negativo/não reagente; se o tempo foi superior a 12 (doze) meses do deslocamento, considera-se apto à doação sem a necessidade de realização dos testes laboratoriais;

Em países não endêmicos como o Canadá e EUA os estudos referenciados no quadro 4 mostraram preocupação com a questão da inaptidão de doadores com risco de malária devido viagens para regiões endêmicas, tanto com o enfoque para questão da segurança transfusional quanto para manutenção de um estoque de hemocomponentes adequado a sua necessidade assistencial.

Esses estudos mostraram que o critério de inaptidão deveria ser mais refinado e especificado por características epidemiológicas mais regionais e citaram que novas possibilidades de investigação do risco de malária precisariam ser associados a triagem, pois casos de malária transfusional continuavam ocorrendo mesmo com todos os critérios de seleção em uso (44–51)

O uso apenas do questionário, com os critérios de seleção de doadores, não é um método isento de falha, pois a entrevista do candidato à doação (triagem clínica) depende diretamente da sensibilização dos profissionais de saúde e da população a respeito do risco que é a doação de um sangue com possibilidade de infecção.

Em relação aos testes laboratoriais, as legislações brasileiras estabelecem no art. 89 da RDC 34/2014 e no art. 131 da Portaria nº 2712/2013 que em regiões endêmicas de malária, com transmissão ativa, independente da incidência parasitária da doença, seja realizado teste para detecção do plasmódio ou de antígenos plasmodiais em todas as doações.

A utilização de métodos diagnósticos mais sensíveis e específicos associados a triagem epidemiológica nos serviços hemoterápicos foram observados nessa revisão e descritos no quadro 5; tendo sido a utilização de uma metodologia laboratorial complementar na seleção de doadores uma possibilidade de maior segurança transfusional, além do ganho de doadores inaptos por apenas dados epidemiológicos.

O uso da pesquisa de anticorpos por imuno fluorescência indireta (IFI) ou ELISA (do inglês *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) foram metodologias descritas que apresentaram importância em estudos realizados em países da América do Sul e os mesmos sugeriram que seu uso poderia ser utilizado em regiões endêmicas associado à microscopia e ao questionário. Entretanto esses testes não permitem identificar se o anticorpo encontrado está relacionado a uma infecção recente ou pregressa (62, 56, 54,66, 63–65,59).

A microscopia, especificamente a gota espessa é o teste padrão para o diagnóstico de malária, entretanto não é um teste sensível em situações de baixa parasitemia e não ideal para triagem em hemocentros, principalmente em áreas endêmicas. Testes rápidos para detecção de antígenos parecia ser uma possibilidade em substituição da gota espessa, entretanto um estudo recente realizado na Amazônia Brasileira relata que a sensibilidade e especificidade entre as técnicas não apresentaram diferenças (52).

Uma das possíveis estratégias de prevenção de malária transfusional sugeridas na literatura estudada é a utilização de métodos diagnósticos mais efetivos como a PCR, a qual detecta o DNA do parasita em pequena quantidade de sangue e estudos vem sugerindo ser uma técnica adequada para triagem em hemocentros, principalmente em regiões endêmicas onde se espera uma população assintomática(37,43,55,57,58).

As limitações dessa metodologia estão relacionadas ao seu custo e infraestrutura necessária para sua implantação e por isso alguns autores sugerem que seu uso deve estar associado a triagem epidemiológica e indicado para a investigação em doadores com risco de malária, o que ocasionaria redução dos custos. Outra possibilidade de minimizar essa limitação é o uso de pool de amostras e autores demonstraram não ocorrer perda da sensibilidade e especificidade do método (57,58,60).

Com relação aos registros de malária transfusional foi possível observar o relato de 353 casos de malária transfusional ocorridos nas Américas no período de 1943 a 2013. O *P. malariae* foi a espécie mais relacionada com os casos, sendo México o responsável pela descrição de 55,5% dos casos, sendo as espécies *P. malariae* e *P. vivax* as responsáveis por 80,6 % e 19,4% dos casos respectivamente (68,84,86,87,100, 88,94,97).

No Brasil, entre o período de 1983 e 2011, foram descritos 28 casos de malária transfusional e todos foram relatos ocorridos no estado de São Paulo, em três casos foi possível identificar o doador e nenhum deles apresentava histórico de malária e o único histórico de viagem foi para regiões dentro do estado em regiões da mata atlântica. Com relação a espécie do parasita, o *P. vivax* foi a mais frequente (39,72,73,85).

Em países não endêmicos para malária foram registrados casos de transmissão por transfusão; no Canadá os estudos mostraram a ocorrência de 04 casos de malária pós-transfusão, sendo 03 ocasionados pelo *P. falciparum* e 01 pelo *P. ovale* (77,93). Os EUA foi o país que mais relatou casos de forma individual e com informações sobre a investigação dos doadores e foi possível observar nesta revisão

que o *P. falciparum* foi a espécie mais relacionada com a malária transfusional nesta região, tendo sido descrito em aproximadamente 38% dos casos; seguida de 28% por *P. malariae* (67,69–71,74–76,76,78,80–83,89–92,95,96,98,99,101–104).

Em relação ao *P. falciparum* ser a espécie mais frequente nos casos de malária transfusional nas regiões não endêmicas se justifica visto que a maioria doadores relacionados com os casos de malária transfusional serem provenientes, residente ou viajantes, do continente africano; é importante também mostrar em relação a esses doadores, que pelo menos 60 deles tinha histórico de ter residido em área endêmica e apenas 09 relataram histórico de malária, os demais supõe-se que eram pessoas com infecção assintomática (69,71,75,80,82,90,98,99,104).

Considera-se como limitações do estudo a não padronização na escolha de um único tipo de metodologia a ser revisada, característica de uma revisão sistemática, isso ocorreu em virtude do número reduzido de publicações e a identificação de informações úteis para a ampliação no conhecimento do tema estudado; o que permitiu também a organização dos estudos de acordo com as etapas do ciclo do sangue, dando uma visão mais abrangente de formas de prevenção do que o exigido pela legislação brasileira.

Portanto, a revisão apresentou características analíticas e integrativas. Como principal viés pode-se considerar a utilização apenas de estudos indexados; a busca de dados como dissertações, teses e anais de congresso; além também da aquisição dos estudos não disponibilizados para compra pelo SCAD.

Tem importância ainda relatar que na introdução desse estudo foi mostrado em estudos brasileiros, principalmente, há relatos de casos graves de malária vivax e que esse rótulo de doença benigna precisa ser modificado o mais urgente possível, principalmente em regiões endêmicas, visto que um leque de casos clínicos de difícil manejo clínico pode estar associado a presença do parasita e esse fato vem passando despercebido pelos profissionais de saúde.

Com relação a prevenção de malária transfusional no Brasil, a literatura mostra que o que se tem feito em áreas endêmicas na seleção de doadores não garante segurança, pois possíveis doadores assintomáticos estão doando e os seus

hemocomponentes estão sendo transfundidos sem uma investigação laboratorial com as mesmas características de sensibilidade e especificidade estabelecidas para a investigação dos marcadores sorológicos como as Hepatites e o HIV.

A hemoterapia nacional vem nos últimos anos vivenciando uma expansão nos procedimentos técnicos e em tecnologias, o que vem permitindo análises com maior refinamento em especificidade e sensibilidade no hemocomponente tanto como produto e como em seu preparo. A implantação do Teste de Amplificação de Ácidos Nucléicos (NAT), método PCR em tempo real, nos serviços de hemoterapia como mais um exame que objetiva ampliar a segurança transfusional foi um marco com relação a investigação dos vírus da Hepatite C e do HIV.

O uso dessa tecnologia na investigação do Plasmodio permitiria um ganho considerável na prevenção da malária transfusional, pois além de identificar traços genéticos do parasita em doadores assintomáticos, o uso da tecnologia já implantada e com o uso de pool de amostras na análise iria diminuir os custos, algo mostrado na literatura como uma limitação para a utilização do PCR nas rotinas laboratoriais.

Nesse momento em que os dados mundiais vêm mostrando uma queda na incidência de casos de malária e com estimativa de redução superior a 75% no Brasil, a realização de estudos voltados para a prevenção e investigação de malária transfusional em regiões endêmicas é de grande necessidade pois a ocorrência dessa forma de transmissão poderá ser um dos fatores de manutenção da transmissão ativa da doença em nosso país.

6. CONCLUSÃO

Esta revisão permitiu mostrar o que há de publicação disponível sobre malária transfusional, que envolvem de prevenção, seja na seleção de doador como em técnicas laboratoriais, e os relatos de casos. Os relatos de casos de malária transfusional mostraram que o *P. vivax* esteve relacionado com a transmissão, sendo em alguns estudos o principal agente etiológico.

Ainda considerando a hemovigilância, foi possível observar que a maior parte dos estudos que apresentam uma análise epidemiológica mais completa, do ponto de vista da hemovigilância, foram realizados por países não endêmicos. No Brasil um país endêmico para malária, chama atenção ao número reduzido de registros de casos de malária transfusional e os que existem são provenientes de áreas sem transmissão ativa para a doença.

Os estudos realizados na região amazônica mostram que os critérios de seleção de doadores utilizados não estão sendo o suficiente para se prevenir a ocorrência de transmissão da malária por transfusão, e os poucos que são estabelecidos pela legislação, em muitos locais não são utilizados de forma adequada. Diante dessas observações pode-se questionar: estão ocorrendo casos de malária pós-transfusional na Amazônia, região endêmica do país?

No momento atual em que a hemoterapia brasileira vivencia o uso do Nat e a valorização da hemovigilância nos serviços de hemoterapia, esta revisão espera contribuir para um olhar diferente a respeito da malária transfusional em regiões endêmicas. Como afirmou Lacerda et al. (2014): “ Precisamos conversar mais sobre a transmissão de malária transfusional em regiões endêmicas do *P. vivax*. ”

REFERÊNCIAS

1. WHO. World malaria report 2013. World Health Organization; 2014.
2. Scopel KKG. Diversidade genética e reconhecimento imune de proteínas de superfície de merozoítos de *Plasmodium falciparum* (msp-1 e msp-2) em indivíduos expostos à malária no Brasil. 2007 [citado 13 de setembro de 2015]; Recuperado de: <http://www.parasitologia.icb.ufmg.br/defesas/208D.PDF>
3. Rocha MOC, Pedroso ERP. Fundamentos em Infectologia. 2009. 851-906 p.
4. (Brasil) M da S. Guia prático de tratamento da malária no Brasil. Ministério da Saúde Brasília; 2010.
5. Ferreira ARL. Pesquisa de anticorpos anti-*Plasmodium* spp em indivíduos com estadia em zona endêmica de Malária. 2013 [citado 14 de setembro de 2015]; Recuperado de: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/8935>
6. Camargo EP. Malária, maleita, paludismo. *Ciênc E Cult*. 2003;55(1):26–9.
7. Neves DP. Parasitologia humana [Internet]. Atheneu; 2002 [citado 13 de setembro de 2015]. Recuperado de: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=328106&indexSearch=ID>
8. Ferreira MU. Lacunas na área de pesquisa e desafios para o controle da malária no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2011;27(12):2284–5.
9. Langhorne J, Ndungu FM, Sponaas A-M, Marsh K. Immunity to malaria: more questions than answers. *Nat Immunol*. 2008;9(7):725–32.
10. Katsuragawa TH, Cunha RP de A, Souza DCA de, Gil LHS, Cruz RBM, Silva AAE, et al. Malária e aspectos hematológicos em moradores da área de influência dos futuros reservatórios das hidrelétricas de Santo Antônio e Jirau, Rondônia, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2009;25:1486–92.
11. WHO. World malaria report 2012. World Health Organization; 2013.
12. Lacerda MVG de, Zackiewicz C, Alecrim WD, Alecrim M das GC. The neglected *Plasmodium vivax*: are researchers from endemic areas really concerned about new treatment options? *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(4):489–90.
13. Lacerda MV, Mourao MP, Alexandre MA, Siqueira AM, Magalhães BM, Martinez-Espinosa Filho FE, et al. Understanding the clinical spectrum of complicated *Plasmodium vivax* malaria: a systematic review on the contributions of the Brazilian literature. *Malar J*. 2012;11(12):10–1186.
14. Kumar R, Agarwal D, Kumar P. Severe *Plasmodium vivax* Malaria in Children: An emerging threat. *J Pediatr Sci* ISSN 1309-1247 [Internet]. 2014 [citado 14

- de setembro de 2015];6. Recuperado de: <http://www.pediatricosciences.com/ojs/index.php?journal=jps&page=article&op=view&path%5B%5D=501>
15. Lanca EF, Magalhaes BM, Vitor-Silva S, Siqueira AM, Benzecry SG, Alexandre MA, et al. Risk factors and characterization of Plasmodium vivax-associated admissions to pediatric intensive care units in the Brazilian Amazon. PLoS One. 2012;7(4):e35406.
 16. Lacerda MVG, Alexandre MAA, Santos PD, Arcanjo ARL, Alecrim WD, Alecrim MGC. Idiopathic thrombocytopenic purpura due to vivax malaria in the Brazilian Amazon. Acta Trop. 2004;90(2):187–90.
 17. Victoria M, Victoria V, Coelho A, Santos L, Alecrim M. Púrpura Trombocitopênica em pacientes com malária por Plasmodium vivax: Relato de Caso. Rev Soc Bras Med Trop. 1998;
 18. Alexandre MA, Ferreira CO, Siqueira AM, Magalhães BL, Mourão MPG, Lacerda MV, et al. Severe Plasmodium vivax malaria, Brazilian Amazon. Emerg Infect Dis. 2010;16(10):1611.
 19. Chavan YS. Can Plasmodium Vivax Cause Cerebral Malaria? [citado 13 de setembro de 2015]; Recuperado de: <http://www.indianpediatrics.net/sep1996/791.pdf>
 20. Bircan Z, Kervancioğlu M, Soran M, Gönlüsen G, Tuncer I. Two cases of nephrotic syndrome and tertian malaria in south-eastern Anatolia. Pediatr Nephrol. 1997;11(1):78–9.
 21. Torres JR, Perez H, Postigo MM, Silva JR. Acute non-cardiogenic lung injury in benign tertian malaria. The Lancet. 1997;350(9070):31–2.
 22. Alecrim M das GC. Estudo clínico, resistência e polimorfismo parasitário na malária pelo Plasmodium vivax, em Manaus-AM [Internet]. Universidade de Brasília. Faculdade de Medicina; 2000 [citado 13 de setembro de 2015]. Recuperado de: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=317043&indexSearch=ID>
 23. Alexandre MAA, LACERDA M, ARCANJO A, BRAGA W, ALECRIM W, ALECRIM M. Estudo clínico e epidemiológico dos casos graves da malária vivax em pacientes atendidos na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Brasil. Manaus Universidade Estado Amazon. 2004;
 24. Lança E de FC. Crianças com diagnóstico de malária hospitalizadas em Unidades de Terapia Intensa na Amazônia Brasileira: um estudo caso – controle de crianças com Plasmodium vivax [Dissertação]. [Internet]. [Manaus, Amazonas]: Universidade do Estado do Amazonas; 2011 [citado 13 de

- setembro de 2015]. Recuperado de: <http://www.pos.uea.edu.br/data/area/dissertacao/download/14-2.pdf>
25. Naing C, Whittaker MA, Wai VN, Mak JW. Is *Plasmodium vivax* malaria a severe malaria?: a systematic review and meta-analysis. 2014 [citado 1 de novembro de 2015]; Recuperado de: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003071>
 26. Hamerschlak N, Saraiva JCP. Hemoterapia e doenças infecciosas [Internet]. Editora Manole; [citado 13 de setembro de 2015]. Recuperado de: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=mLEbCgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT9&dq=Hemoterapia+e+doen%C3%A7as+infecciosas&ots=qXwsOAG1PO&sig=dPawzw2XovzX9Vpki4G9HLj07vw>
 27. Bruce-Chwatt LJ. Transfusion malaria. *Bull World Health Organ.* 1974;50(3-4):337.
 28. Anthony CN, Lau Y-L, Sum J-S, Fong M-Y, Ariffin H, Zaw W-L, et al. Malaysian child infected with *Plasmodium vivax* via blood transfusion: a case report. *Malar J.* 2013;12(1):508–317.
 29. Chattopadhyay R, Majam VF, Kumar S. Survival of *Plasmodium falciparum* in human blood during refrigeration. *Transfusion (Paris).* 2011;51(3):630–5.
 30. Lozner EL, Newhouser LR. STUDIES ON THE TRANSMISSIBILITY OF MALARIA BY PLASMA TRANSFUSIONS. *Am J Med Sci.* 1943;206(2):141–6.
 31. Ferreira-da-Cruz M de F, Teva A, da Cruz E, Espindola-Mendes LG dos. Inactivation of *Plasmodium falciparum* Parasites Using g-irradiation. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio Jan.* 1997;92(1):137–8.
 32. Braz LM, Amato Neto V, Carignani FL, Fernández AO, Hamerschlak N, Zuanello LS, et al. Estudo sobre a eventual utilidade de raios gama na profilaxia da malária transmissível por transfusão de sangue. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998;31(6):549–52.
 33. Lustigman S, Ben-Hur E. Photosensitized inactivation of *Plasmodium falciparum* in human red cells by phthalocyanines. *Transfusion (Paris).* 1996;36(6):543–6.
 34. Smith TG, Kain KC. Inactivation of *Plasmodium falciparum* by photodynamic excitation of Heme-cycle intermediates derived from d-aminolevulinic acid. *J Infect Dis.* 2004;190(1):184–91.
 35. Keil SD, Kiser P, Sullivan JJ, Kong AS, Reddy HL, Avery A, et al. Inactivation of *Plasmodium* spp. in plasma and platelet concentrates using riboflavin and ultraviolet light. *Transfusion (Paris).* 2013;53(10):2278–86.

36. Amato Neto V, de Sant'Ana EJ, Pinto PLS, Moreira AAB, Duarte MIS, Campos R, et al. Estudo experimental sobre a possibilidade de prevenção da malária pós-transfusional, através do uso da violeta de genciana. *Rev Saúde Pública*. 1987;21(6):497–500.
37. Lacerda MVG, Monteiro WM, Alexandre MAA, Alho RRM, Kiesslich D, Fraiji NA. We need to talk more about transfusion-transmitted malaria in *Plasmodium vivax* endemic areas. *Rev Bras Hematol E Hemoter*. 2014;36(6):385–7.
38. Cardo LJ, Salata J, Wilder D. Removal of *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells from whole blood by leukoreduction filters. *Transfusion (Paris)*. 2009;49(2):337–46.
39. Scuracchio P, Vieira SD, Dourado DA, Bueno LM, Colella R, Ramos-Sanchez EM, et al. Transfusion-transmitted malaria: case report of asymptomatic donor harboring *Plasmodium malariae*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2011;53(1):55–9.
40. Negi G, Gupta V, Srivastava V, Gaur DS. Malaria positivity among blood donors: an important index to assess blood safety. *J Parasit Dis*. 2014;38(1):1–3.
41. Owusu-Ofori AK, Parry C, Bates I. Transfusion-transmitted malaria in countries where malaria is endemic: a review of the literature from sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2010;51(10):1192–8.
42. Kiesslich D, Araújo MA, Yurtsever SV, Torres K. Controle da malária pós-transfusional na Amazônia Brasileira: proposta de modificação das normas técnicas. *Inf Epidemiol SUS*. 1999;8(2):53–7.
43. Freitas DRC, Duarte EC. Normative evaluation of blood banks in the Brazilian Amazon region in respect to the prevention of transfusion-transmitted malaria. *Rev Bras Hematol E Hemoter*. 2014;36(6):394–402.
44. O'Brien SF, Uzicanin S, Choquet K, Yi Q-L, Fan W, Goldman M. Impact of changes to policy for Mexican risk travel on Canadian blood donor deferrals. *Blood Transfus*. 2013;11(4):580.
45. Spencer B, Kleinman S, Custer B, Cable R, Wilkinson SL, Steele W, et al. Deconstructing the risk for malaria in United States donors deferred for travel to Mexico. *Transfusion (Paris)*. 2011;51(11):2398–410.
46. Spencer B, Steele W, Custer B, Kleinman S, Cable R, Wilkinson S, et al. Risk for malaria in United States donors deferred for travel to malaria-endemic areas. *Transfusion (Paris)*. 2009;49(11):2335–45.
47. O'Brien S, Fan W, Xi G, Yi Q-L, Fearon M, Goldman M. Donor loss due to malaria-risk travel deferral. *Transfusion (Paris)*. 2008;48((2S)):62A.

48. Leiby DA, Nguyen ML, Notari EP. Impact of donor deferrals for malaria on blood availability in the United States. *Transfusion (Paris)*. 2008;48(10):2222–8.
49. Katz LM, Kabat A. Return behavior of blood donors after expiration of a 1-year malarial travel deferral. *Transfusion (Paris)*. 2007;47(2):356–7.
50. Spencer BR, Custer B, Kakaiya RM, Hillyer KL, Wilkinson SL, Gottschall JL, et al. Low risk for malaria transmission from presenting blood donors excluded for travel to Mexico. In: *Transfusion*. BLACKWELL PUBLISHING 9600 GARSINGTON RD, OXFORD OX4 2DQ, OXON, ENGLAND; 2006. p. 27A – 27A.
51. Nahlen BL, Lobel HO, Cannon SE, Campbell CC. Reassessment of blood donor selection criteria for United States travelers to malarious areas. *Transfusion (Paris)*. 1991;31(9):798–804.
52. Torres K, dos Santos Morescob MN, Salesa LR, da Silva Abranchesb J, Alexandred MAA, Malheirob A. Transfusion-transmitted malaria in endemic zone: epidemiological profile of blood donors at the Fundação HEMOAM and use of rapid diagnostic tests for malaria screening in Manaus. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014;36(4):269–74.
53. Maselli LM, Levy D, Laporta GZ, Monteiro AM, Fukuya LA, Ferreira-da-Cruz MF, et al. Detection of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* subclinical infection in non-endemic region: implications for blood transfusion and malaria epidemiology. *Malar J*. 2014;13(224):10–1186.
54. Nguyen ML, Goff T, Gible J, Steele WR, Leiby DA. Analyzing actual risk in malaria-deferred donors through selective serologic testing. *Transfusion (Paris)*. 2013;53(8):1736–43.
55. Batista-dos-Santos S, Raiol M, Santos S, Cunha MG, Ribeiro-dos-Santos Â. Real-time PCR diagnosis of *Plasmodium vivax* among blood donors. *Malar J*. 2012;11(345):10–1186.
56. Contreras CE, Donato M de, Rivas MA, Rodulfo H, Mora R, Batista ME, et al. Malaria seroprevalence in blood bank donors from endemic and non-endemic areas of Venezuela. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(2):123–9.
57. Fugikaha É, Fornazari PA, Penhalbel R de SR, Lorenzetti A, Maroso RD, Amoras JT, et al. Molecular screening of *Plasmodium* sp. asymptomatic carriers among transfusion centers from Brazilian Amazon region. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2007;49(1):1–4.
58. Torres KL, Figueiredo DV, Zalis MG, Daniel-Ribeiro CT, Alecrim W, de Fátima Ferreira-da-Cruz M. Standardization of a very specific and sensitive single PCR for detection of *Plasmodium vivax* in low parasitized individuals and its usefulness for screening blood donors. *Parasitol Res*. 2006;98(6):519–24.

59. Castillo C, Ramírez C. Tamización de malaria en donantes de sangre de Cali, Colombia. *Biomédica*. 2005;25(2):203–10.
60. Shehata N, Kohli M, Detsky A. The cost-effectiveness of screening blood donors for malaria by PCR. *Transfusion (Paris)*. 2004;44(2):217–28.
61. Sáez-Alquézar A, Ramos AM, Di Santi SM, Branquinho MS, Kirchgatter K, Cordeiro IA, et al. Controle da malária transfusional em região endêmica e não endêmica do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1998;31(1):27–34.
62. Ferreira MU, Camargo LMA, Carvalho ME de, Ninomia RT, Garcia LAV, Santos FR dos. Prevalence and levels of IgG and IgM antibodies against *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* in blood donors from Rondonia, Brazilian Amazon. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1993;88(2):263–9.
63. Nunez L, Linares J, Perez AH. [Seroprevalence of antibodies against *Plasmodium falciparum* in volunteer donors from various cities in Venezuela]. *Sangre (Barc)*. 1992;37(2):141–3.
64. de Morales PO, Duque E, Espinal CA, Guerra P. Aplicación del método ELISA para la detección de anticuerpos maláricos en donantes de sangre. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1986;101(4):348–54.
65. de Morales PO, Espinal CA. Detección de anticuerpos antiplasmodium por ELISA en donantes de sangre. *Biomédica*. 1982;2(2):57–62.
66. Sulzer AJ, Wilson M. The indirect fluorescent antibody test for the detection of occult malaria in blood donors. *Bull World Health Organ*. 1971;45(3):375.
67. Cullen KA, Arguin PM. Malaria surveillance—United States, 2011. *MMWR Surveill Summ*. 2013;62(5):1–17.
68. Echeverri D, Barreto DK, Osorio L, Cortés A, Martínez E. Malaria por *Plasmodium vivax* transmitida por transfusión de un donante asintomático a un recién nacido prematuro. *Biomédica*. 2012;32:8–12.
69. Mali S, Tan, Katherine, Arguin PM. Malaria surveillance—United States, 2009. *MMWR Surveill Summ*. 2011;60(SS03):1–15.
70. Gonzalez C, Layon A, Arguin P, Barnwell J, Wilkins P, Leiby DA, et al. Transfusion-transmitted falciparum malaria from an asymptomatic donor. In: *Transfusion*. WILEY-BLACKWELL COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148, MA USA; 2011. p. 197A – 197A.
71. Mali S, Steele S, Slutsker L, Arguin PM, others. Malaria surveillance—United States, 2007 [Internet]. Department of Health & Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2009 [citado 12 de setembro de 2015]. Recuperado de: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5802a1.htm?s>

72. Kirchgatter K, Nogueira SL, Padilha A, Curado I, Boulos M, Di Santi SM. Lethal malaria caused by *Plasmodium malariae* in an asplenic patient in Brazil. *BMJ*. 2005;331(7516):576b.
73. Di Santi SM, Carvalho ME, Costa MJ, Kirchgatter K, Pereira BF, Toniolo C, et al. Malária transfusional causada por *Plasmodium malariae* transmitido por doador assintomático infectado na Mata Atlântica do Estado de São Paulo. In: XL Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e I Encontro de Medicina Tropical do Cone Sul. 2005. p. 6–10.
74. Shah S, Filler S, Causer LM, Rowe AK, Bloland PB, Barber AM, et al. Malaria surveillance—United States, 2002. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002. 2004;53(1):21–34.
75. CDC C for D. Probable transfusion-transmitted malaria—Houston, Texas, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52(44):1075.
76. Mungai M, Tegtmeier G, Chamberland M, Parise M. Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1973–8.
77. Slinger R, Giulivi A, Bodie-Collins M, Hindieh F, John RS, Sher G, et al. Transfusion-transmitted malaria in Canada. *Can Med Assoc J*. 2001;164(3):377–9.
78. MacArthur JR, Levin AR, Mungai M, Roberts J, Barber AM, Bloland PB, et al. Malaria surveillance—United States, 1997. *CDC Surveill Summ MMWR March*. 2001;30:50.
79. Mungai M, Roberts J, Barber AM, Williams HA, Ruebush TK, Chang MH. Malaria surveillance—United States, 1996. *CDC Surveill Summ March 23 MMWR*. 2001;50:1–22.
80. Williams HA, Roberts J, Kachur SP, Barber AM, Barat LM, Bloland PB, et al. Malaria surveillance—United States, 1995. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1999;48(1):1–23.
81. CDC C for D. Transfusion-transmitted malaria—Missouri and Pennsylvania, 1996-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48(12):253.
82. Kachur SP, Reller ME, Barber AM, Barat LM, Koumans EH, Parise ME, et al. Malaria surveillance—United States, 1994. *MMWR CDC Surveill Summ Morb Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ Dis Control*. 1997;46(5):1–18.
83. Barat LM, Zucker JR, Barber AM, Parise ME, Paxton LA, Roberts J, et al. Malaria surveillance—United States, 1993. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1997;46(2):27–47.

84. Soto Cáceres V, Cumpa Suyón M. Malaria intrahospitalaria en el Hospital Nacional IPSS Almanzor Aguinaga Asenjo de Chiclayo. *Bol Soc Peru Med Interna*. 1993;6(4):127–8.
85. de Andrade JCR, Wanderley DMV. Malária induzida no estado de São Paulo, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1991;24(3):157–61.
86. Insausti CL de, Torres J. Malaria inducida en Venezuela, un problema recurrente: reporte de dos casos por transfusión de derivados sanguíneos. *Bol Venez Infectol*. 1990;2(1):41–2.
87. Ríos Fabra A, Vargas Arenas RE, Wuani Etedgui H, Linares J. Paludismo post-transfusional: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Arch Hosp Vargas*. 1986;28(3/4):165–8.
88. Olivares Lopez F, Cruz Carranza G, Pérez Rodríguez E, Camacho Gutiérrez GR. Paludismo inducido por transfusión de sangre. Análisis de 44 casos. *Rev Medica Mex*. 1985;23(2):153–7.
89. CDC C for DC. Transfusion malaria: serologic identification of infected donors—Pennsylvania, Georgia. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1983;32(17):222.
90. Yarrish RL, Janas JS, Nosanchuk JS, Steigbigel RT, Nusbacher J. Transfusion malaria: treatment with exchange transfusion after delayed diagnosis. *Arch Intern Med*. 1982;142(1):187–8.
91. Joishy S, Lopez C. Transfusion-induced malaria in a splenectomized β -thalassemia major patient and review of blood donor screening methods. *Am J Hematol*. 1980;8:221–9.
92. Garfield MD, Ershler WB, Maki DG. Malaria transmission by platelet concentrate transfusion. *JAMA*. 1978;240(21):2285–6.
93. Sawyer DM, Wadsworth LD. Plasmodium ovale malaria in Canada following transfusion. *Can Med Assoc J*. 1977;117(8):923.
94. Olivares L, Perez R, Vargas D, Camacho G. Paludismo inducido. Olivares, LF; Perez, RG; Vargas, DR; Camacho, GM: *Salud Páb Méx*. 1977;19:701.
95. Najem GR, Sulzer AJ. Transfusion-Induced Malaria from an Asymptomatic Carrier. *Transfusion (Paris)*. 1976;16(5):473–6.
96. Maulitz RM, Marr JS, Shookhoff HB. Transfusion malaria as a consequence of the 1974 war between Turkey and Greece—two cases. *Am J Trop Med Hyg*. 1976;25(1):1–4.
97. Alvarez C, Rodriguez E, Diaz H. Paludismo transmitido por transfusión de sangre em los niños. *Salud Páb Méx*. 1974;15:213.

98. Seeler RA, Miller RA, Lin C-H, Lin S-K. Transfusion-induced malaria: *Plasmodium vivax* in a 5-month-old child. *Am J Dis Child*. 1973;125(1):132–3.
99. Dover AS, Guinee VF. Malaria transmission by leukocyte component therapy. *JAMA*. 1971;217(12):1701–2.
100. Arriaga J, Ramirez I, Ruiloba B, Ortega P. Paludismo postransfusional. *Arch Inst Cardiol Méx*. 1970;40:396.
101. Brooks MH, Barry KG. Fatal transfusion malaria. *Blood*. 1969;34(6):806–10.
102. Fisher G, Schultz M. Unusual host-parasite relationship in blood-donors responsible for transfusion-induced falciparum malaria. *The Lancet*. 1969;294(7623):716–8.
103. Chojnacki RE, Brazinsky JH, Barrett Jr O. Transfusion-introduced falciparum malaria. *N Engl J Med*. 1968;279(18):984.
104. Fischer WJ, York CL. Quartan Malaria Occurring Subsequent to a Blood Transfusion: Report of a Case. *N Engl J Med*. 1946;235(12):411–3.