

## Prevalencia de recaída por malaria: revisión sistemática con metaanálisis

Talita Lima do Nascimento<sup>1,2</sup>

Suleima Pedroza Vasconcelos<sup>1</sup>

Yara Peres<sup>3</sup>

Mirla Jéssica Sampaio de Oliveira<sup>4</sup>

Monica Taminato<sup>2</sup>

Káren Mendes Jorge de Souza<sup>2</sup>

Objetivo: realizar una revisión sistemática con metaanálisis de la prevalencia de recaída por malaria. Método: consistió en la búsqueda por estudios transversales, realizada en tres bases de datos, sin aplicación de filtros. Fueron identificados 1.924 artículos, seleccionados a partir de criterios de elegibilidad. La selección fue realizada en pares en la secuencia de lectura de los títulos, resúmenes y texto. El metaanálisis fue realizado con un programa estadístico. Resultados: una muestra de 1.308 pacientes con malaria, variando de 70 a 586 pacientes en el estudio. La recaída fue estimada en 0,47%, con intervalo de confianza de 95% e *i* cuadrado de 99,04%. En los estudios incluidos, la prevalencia de recaída varió de 17,00% a 92,85%. Se considera el resultado de la metaanálisis relevante, a pesar de la heterogeneidad. Conclusión: la recaída es un fenómeno que puede contribuir para el mantenimiento de la endemidad de la malaria en el mundo, además de poder introducirla en áreas no afectadas. Además de eso, es necesario de calificar los métodos de investigación sobre prevalencia para el avance en la producción de conocimiento referente a esa enfermedad.

Descriptor: Malaria; Recurrencia; Prevelencia; Enfermedades Desatendidas; Enfermería en Salud Pública.

<sup>1</sup> Universidade Federal do Acre, Centro de Ciências da Saúde e do Desporto, Rio Branco, AC, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Enfermagem, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Secretaria Municipal de Saúde de Pauíni, Unidade Básica Saúde José Roberto, Pauíni, AM, Brasil.

<sup>4</sup> Secretaria Municipal de Saúde de Cruzeiro do Sul, Unidade de Saúde da Família 25 de agosto, Cruzeiro do Sul, AC, Brasil.

### Cómo citar este artículo

Nascimento TL, Vasconcelos SP, Peres Y, Oliveira MJS, Taminato M, Souza KMJ. Prevalence of malaria relapse: systematic review with meta-analysis. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2019;27:e3111. [Access   ]; Available in: . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.2619.3111>. mes día año

## Introducción

La malaria es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como importante problema de salud pública debido a su alta prevalencia y por estar relacionada al bajo desarrollo socioeconómico<sup>(1)</sup>. Las áreas tropicales y subtropicales del planeta son las más afectadas, destacándose el sudeste asiático, la Amazonia y África. Esa última con 80% del total de los casos y óbitos por malaria en el mundo<sup>(2)</sup>.

La enfermedad afecta especialmente poblaciones pobres con dificultad de acceso a los servicios de salud, en precarias condiciones de habitación y trabajo. También es observada una elevada incidencia en áreas de ocupación desordenada de tierras y cuando hay migración de la zona rural para la periferia de las ciudades<sup>(3)</sup>.

La malaria es considerada una enfermedad tropical con negligencia cuyo gerenciamiento y manejo clínico carecen de mayor efectividad en el ámbito de la salud pública<sup>(4)</sup>. Se suma a eso el problema de la recaída por la enfermedad, que ha contribuido para su endemidad. De esa forma, cabe reflexionar cuáles desafíos y estrategias de enfrentamiento se muestran más viables para el control de la malaria, así como cuál es el papel de la enfermería en la identificación y desarrollo de alternativas para lidiar con la recaída de la enfermedad<sup>(4)</sup>.

Comprender el ciclo biológico de la malaria es importante para entender el fenómeno de la recaída. La enfermedad es causada por protozoarios del género *Plasmodium* de cuatro especies, siendo más prevalente la infección por el *Plasmodium vivax*, que también es el tipo responsable por la mayoría de los casos de recaída, una vez que desarrolle formas latentes en las células del hígado llamadas de *hypnozoitos*, pudiendo permanecer inactivas por semanas<sup>(5-6)</sup>.

La recaída por malaria puede ser definida como la recurrencia de parasitemia asexual, después de la realización del tratamiento medicamentoso y la constatación de su negativización en un determinado período de tiempo, decurrente de variados factores<sup>(7)</sup>.

Según la literatura científica, el cuadro puede ocurrir por diversos motivos, dentro de los cuales se destacan: falla en la adherencia del paciente al tratamiento, prescripción de esquemas terapéuticos que no tienen actuación en la fase tisular del ciclo, resistencia del *Plasmodium* a los medicamentos antimalaricos y reactivación de los *hypnozoitos*<sup>(8)</sup>.

El fenómeno de la recaída genera consecuencias importantes para el paciente, para la comunidad y para los servicios de salud, pues contribuye para el mantenimiento del número de casos notificados, aumentando consecuentemente las despensas y los costos para la salud pública<sup>(9)</sup>.

Investigar y medir la tasa de prevalencia de recaída por malaria es un importante indicador para los servicios de salud y para los programas de control de la enfermedad. Esa información puede auxiliar a la enfermería en el proceso de planeamiento de las intervenciones, orientar gestores en la aplicación de recursos financieros, fomentar investigación necesarias a la explicación de los factores que determinan el fenómeno en nivel local y su permanencia endémica<sup>(5,10)</sup>. Además de eso, ese puede ser un dato importante para la realización de estudios de evaluaciones económicas en programas de control de la malaria.

El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática, con metaanálisis de estudios observacionales que estiman la prevalencia de recaída por malaria.

## Método

Se trata de revisión sistemática con metaanálisis de estudios observacionales, conducida conforme a las recomendaciones del *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>(11)</sup>. El estudio tuvo como guía una pregunta estructurada en el formato de pregunta clínica estructurada del siguiente modo: población de interés o problema de salud (P) y corresponde a pacientes con malaria; intervención (I): programas de control de malaria; comparador (C): no se aplica; *outcome* (O): prevalencia de recaída; y *study* (S): estudios observacionales.

La búsqueda y selección de evidencias científicas para la revisión fue realizada en las bases de datos *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) vía *National Library of Medicine* (Pubmed), Literatura Científica y Técnica de la América Latina y Caribe (Lilacs) y Biblioteca Cochrane (Cochrane Library). La elección de las bases fue en función de la amplia cobertura de la Pubmed y Cochrane Library y de la localización de estudios realizados en la región de las américas, endémica para malaria, en el caso de Lilacs.

La estrategia de búsqueda utilizada en cada base de datos, es descripta en la Figura 1.

La búsqueda en las bases de datos fue realizada en agosto de 2016. No fueron aplicados filtros para identificar todos los artículos disponibles en las bases y disminuir el riesgo de parcialidad de publicación. Los criterios de elegibilidad fueron: ser estudios observacionales del tipo transversal y tener resultado de prevalencia de la recaída.

La lectura y selección de los artículos fue realizada por dos revisores de modo independiente, siendo iniciada por los títulos, seguida de los resúmenes y textos completos. En la selección de los títulos, fueron incluidos todos los que presentaron uno de los siguientes términos: recaída, prevalencia, malaria y *Plasmodium*.

Cuando la aplicación de los criterios de elegibilidad no fue suficiente para establecer si el artículo sería incluido o no en una etapa, el mismo fue mantenido para

lectura del resumen. La última etapa de la selección fue procedida por medio de la lectura del texto completo de los artículos.

Base de Datos	Términos de la Búsqueda	Resultado
Medline*	("malaria"[MeSH Terms <sup>†</sup> ] OR "malaria"[All Fields <sup>‡</sup> ]) AND (("malaria"[MeSH Terms <sup>†</sup> ] OR "malaria"[All Fields <sup>‡</sup> ]) AND ("recurrence" <sup>§</sup> [MeSH Terms <sup>†</sup> ] OR "recurrence" <sup>§</sup> [All Fields <sup>‡</sup> ] OR "relapse" <sup>¶</sup> [All Fields <sup>‡</sup> ]))	1.286 artículos
Lilacs <sup>¶</sup>	((malária AND estudos epidemiológicos) OR (recaídas AND (instance <sup>**</sup> :"regional") AND (db <sup>††</sup> :(Lilacs <sup>¶</sup> ))))	550 artículos
Cochrane Library <sup>††</sup>	malaria relapse <sup>¶¶</sup>	88 artículos
Total		1.924

\*Medline - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; †MeSH Terms - Términos del Medical Subject Headings; ‡All fields - Todos los campos; §recurrence - recaída; ¶relapse - recaída; ¶Lilacs - Literatura Científica y Técnica de la América Latina y Caribe; \*\*instance - instancia; ††db - base de datos; Cochrane Library<sup>††</sup> - Biblioteca Cochrane

Figura 1 - Estrategia de búsqueda por base de datos

Fue procedido un análisis en los siete estudios seleccionados, para verificar la calidad metodológica, con auxilio del *checklist Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*, por tratarse de estudios transversales<sup>(12)</sup>. En ese instrumento son referidos veintidós ítems que deben ser relatados, mejorando el rigor metodológico, en ese tipo de delineamiento. En esa etapa, dos estudios fueron excluidos por las siguientes razones: no presentar elementos-claves al diseño del estudio y la fuente para obtener los datos para estimar la tasa de prevalencia fue secundaria. En los cinco estudios elegibles, al analizar el *checklist*, fueron detectadas insuficiencias en la descripción de las medidas para disminución del riesgo de parcialidad.

La extracción de los datos de los estudios incluidos en la muestra fue realizada en pares de modo independiente, con auxilio de una hoja de cálculo, previamente planeada, conteniendo las siguientes informaciones: autoría, año de publicación, período de la recolección de los datos, local del estudio, edad, método utilizado para detección de los casos, muestra (n) y prevalencia del resultado.

El metaanálisis es un análisis estadístico que combina y sintetiza resultados de varios estudios, además de tornar posible explicar las diferencias en los hallazgos de los mismos. La medida de los resúmenes de los resultados para el metaanálisis fue la tasa de prevalencia de los cinco estudios incluidos. La estadística fue realizada con auxilio del programa estadístico R versión Metafor. El cálculo de heterogeneidad fue realizado por el  $i$  cuadrado ( $I^2$ ), adoptando modelo de efectos fijos, considerando que todos los estudios

presentan el mismo resultado. Análisis en que el  $I^2$  presenta valor  $> 70\%$  pueden ser consideradas con elevada heterogeneidad<sup>(13-14)</sup>.

No hubo necesidad de aprobación del proyecto del estudio en Comité de Ética en Investigación por tratarse de revisión sistemática con búsqueda por evidencias científicas publicadas en bases de datos.

## Resultados

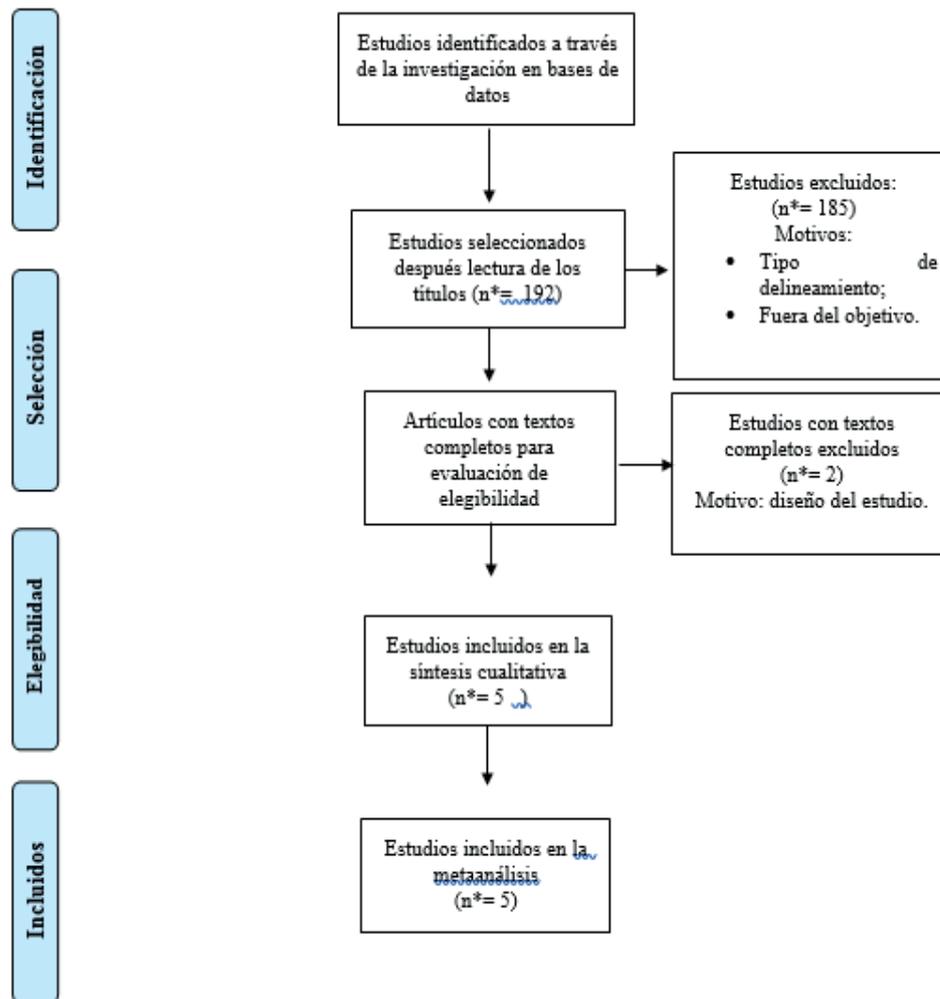
Fueron incluidos cinco estudios para la revisión y metaanálisis, conforme Figura 2. Se excluyeron todos los artículos que no presentaban datos de prevalencia de recaída por estar fuera del objetivo de la investigación o debido al tipo de delineamiento.

De los estudios seleccionados para revisión, fueron extraídos datos, conforme Figura 3. Dos estudios fueron excluidos debido a la utilización de datos secundarios, obtenidos a partir de sistemas de información de la vigilancia en salud.

La muestra de los cinco estudios totalizó 1.308 personas, variando de 70 a 586 pacientes con malaria diagnosticada por diferentes tipos de *Plasmodium*, siendo observado que la mayor parte de los casos era por *Plasmodium vivax*.

La prevalencia de recaída fue de 0,47 y varió de 17 a 92,85%, con intervalo de confianza de 95%<sup>(15-19)</sup>. Los procedimientos metodológicos para reclutamiento y confirmación de los casos de recaída variaron entre los estudios, siendo que los cinco presentaron el examen de laboratorio como estándar.

El metaanálisis expresa la prevalencia de recaída, conforme Figura 4, con intervalo de confianza de 95%.



\*n - Muestra

Figura 2 - Diagrama de flujo de selección de estudios

Autor/Año	Periodo	País	Edad	Método de detección	Muestra	Prevalencia de Recaída	IC* 95%
Depali Savargaonkar et al. 2015 <sup>(15)</sup>	2011 - 2014	India	No relacionada	Examen clínico y de laboratorio	426	18,74%	(0,152; 0,226)
Gonzalez- Ceron et al. 2013 <sup>(16)</sup>	1998 - 2008	México	No relacionada	Examen de laboratorio	70	92,85%	(0,854; 0,979)
Pedro et al. 2012 <sup>(17)</sup>	2005 - 2011	Brasil	≥12	Examen clínico y de laboratorio	89	39,60%	(0,294; 0,497)
Orjuela-Sanchez et al. 2009 <sup>(18)</sup>	2004 - 2006	Brasil	≥75	Examen clínico y de laboratorio	586	65,40%	(0,615; 0,692)
Manandhar et al 2013 <sup>(19)</sup>	2010 - 2011	Nepal	No relacionada	Examen de laboratorio	137	17,00%	(0,110; 0,235)

\*IC - Intervalo de Confianza

Figura 3 - Hoja de cálculo de datos extraídos de los estudios incluidos en la revisión sistemática

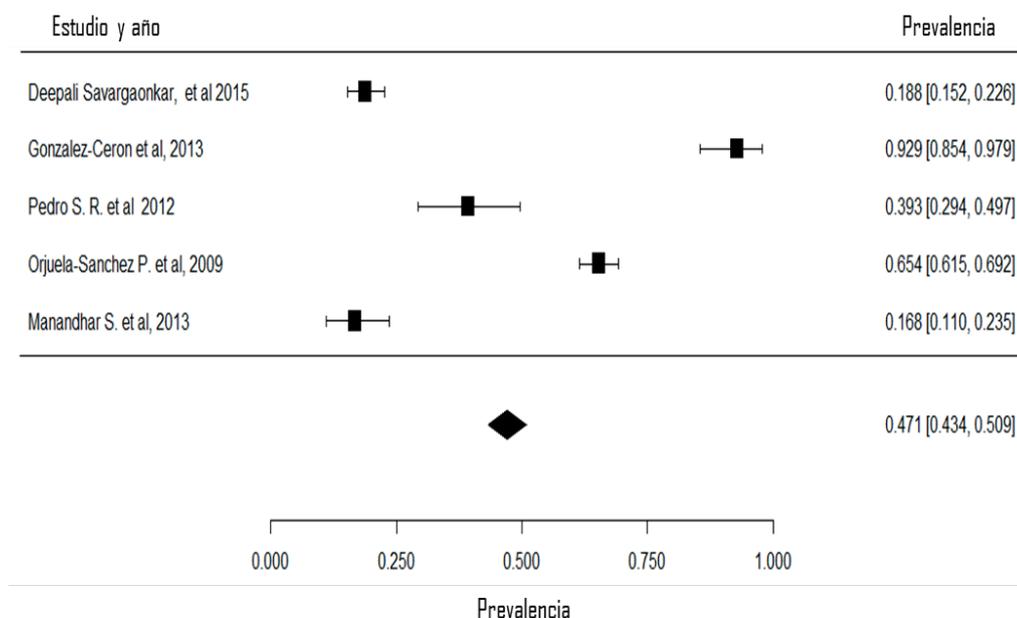


Figura 4 - Metaanálisis de la prevalencia de recaída

La heterogeneidad tiene  $I^2$  de 99,04%, con  $p < 0,001$  e intervalo de confianza de 95% (0,434; 0,509). La diferencia entre los estudios puede ser considerada elevada.

## Discusión

Los resultados muestran que la recaída por malaria es un fenómeno que preocupa, ya que puede contribuir para que la enfermedad permanezca endémica en las áreas afectadas e introducirla en áreas no afectadas, lo que puede agravar el cuadro epidemiológico y generar impactos en los aspectos económicos y sociales<sup>(16)</sup>.

Un estudio realizado en la ciudad de Porto Velho, en el estado de Rondônia – Brasil, mostró que el riesgo de recaída fue estimado en 45,1/100 habitantes y que esta puede ser considerada una tasa elevada para un municipio de ese porte, cuando comparada a la tasa para la región amazónica, estimada en 20,8%<sup>(8)</sup>. En Etiopía, un estudio reveló que 77% de los casos secundarios de malaria son debido a las recaídas<sup>(20)</sup>.

La mayor probabilidad es de que la causa de la recaída sea la reactivación de los *hypnozoitos* y la grande capacidad del *Plasmodium vivax* de adaptarse biológicamente, con alteraciones fenotípicas<sup>(7)</sup>.

Relacionado aún al factor biológico del parásito, un estudio realizado en Nepal estimó la tasa de prevalencia de recaída de 17%, afirmando que puede haber relación entre los genotipos específicos de *Plasmodium vivax*, que pueden diferir entre las diversas regiones geográficas, considerando los aspectos biológicos de la inmunidad de poblaciones específicas<sup>(19)</sup>.

Conocer la prevalencia de recaída es fundamental para la salud pública, pues amplía las posibilidades de gobernanza por parte de los programas de control de la malaria, permitiendo el conocimiento de la magnitud de la enfermedad y, por lo tanto, la realización de un planeamiento adecuado de las acciones de los servicios, confiando mayor efectividad a las intervenciones de salud. Del punto de vista epidemiológico, permite que usuarios que permanezcan con la enfermedad, y siendo por lo tanto fuentes de infección, sean oportunamente identificados, interrumpiéndose el ciclo de transmisión<sup>(21)</sup>.

Para verificarse la prevalencia de recaída es necesaria que sean realizadas Láminas de Verificación de Cura (LVC) después de la finalización del tratamiento. Esta es por lo tanto, una tecnología que debe integrar las acciones de los programas, ya que es un importante indicador para los servicios de salud, una vez que puede mostrar problemas operacionales de la vigilancia epidemiológica, informar cuáles usuarios son fuentes de infección, “además de ser útil para diferenciar una nueva infección (caso nuevo)” de una recaída<sup>(21)</sup>.

Por ser una enfermedad de negligencia, inclusive en su financiamiento, se verifica íntima relación entre su ocurrencia y el desarrollo social y económico de la región afectada. En países con poblaciones en condiciones de vida precarias y menor acceso a bienes y servicios, la vulnerabilidad para las recaídas es mayor, inclusive por limitaciones en los recursos financieros destinados a los programas de control de la enfermedad. De ese modo, se puede observar que cuadros de desigualdad social determinan y son determinados por la ocurrencia de la malaria<sup>(22)</sup>.

La ocupación desordenada de los territorios por poblaciones pobres en busca de subsistencia, sin otras alternativas, o por grupos con intereses económicos en la extracción de los recursos naturales han sido asociada al mantenimiento de la prevalencia de enfermedades de negligencia como la malaria. En ese sentido, el papel de la enfermera es preponderante, pues en algunos territorios ese es el único profesional de salud que está presente y que es capaz de establecer medidas de control y prevención<sup>(4)</sup>.

El resultado encontrado en el metaanálisis de la prevalencia de recaída presenta elevada heterogeneidad, 99,04%. Eso se debe al hecho de que los estudios originales presentan diferencias significativas en sus diseños metodológicos. Aún existe una carencia de estandarización metodológica para esos tipos de estudios, mismo cuando son aplicadas técnicas adecuadas para la selección y elegibilidad adecuadas y criteriosas. La tentativa de reducción de parcialidad de publicación en el metaanálisis fue realizada a partir de la amplia búsqueda en las bases de datos<sup>(14)</sup>.

En Brasil, el Programa Nacional de Control de la Malaria (PNCM) tiene como objetivo reducir la incidencia y gravedad de la malaria y consecuentemente, el número de internaciones y óbitos resultantes de ella, con énfasis cada vez mayor en estudios relacionados a la sistematización de procesos y acciones de control vectorial. Frente a los desafíos impuestos por los tiempos actuales, es preciso "emprender esfuerzos para la adquisición de conocimientos y habilidades para el cuidar sobre nuevos paradigmas, que contemplen la totalidad del individuo y su inserción e inseparabilidad con el medio ambiente<sup>(23)</sup>.

La recaída por malaria puede elevar los costos de manejo de la enfermedad y afectar la efectividad de los programas de control de la enfermedad. Considerando su relación con la pobreza y el subdesarrollo, se puede cuestionar qué condición de control de nuevos casos y de recaída los países más pobres afectados tienen, ya que hay estudios que apuntan que el desarrollo económico y social está directamente asociado a la prevalencia de enfermedades de negligencia<sup>(24)</sup>.

La recaída por malaria es un importante indicador de resultado de los programas de control, pues puede elevar los costos de manejo de la enfermedad y afectar la efectividad de sus acciones. Otro aspecto importante es que la tasa de recaída apunta para la necesidad de monitoreo de la resistencia del parásito a los antimaláricos y puede auxiliar a promover cambios en las políticas de medicamentos.

Una mirada más específica para los casos de recaída también es necesaria dada su relevancia para el mantenimiento de la endemia, su elevada tasa de

prevalencia y consecuentes desafíos para la vigilancia en salud<sup>(25)</sup>.

El estudio presenta limitaciones por no haber sido consultada la literatura gris y por presentar heterogeneidad elevada.

Los resultados de este trabajo pueden ser utilizados como base para la realización de investigaciones de evaluaciones económicas sobre tecnologías en salud para intervenir en la malaria.

## Conclusión

La malaria, mismo con los avances de las tecnologías y de la ciencia epidemiológica, aún permanece como un desafío para la salud pública. El fenómeno de la recaída por malaria ha contribuido para que su endemicidad no se altere y compromete la efectividad de programas para su control o mismo erradicación.

La prevalencia de recaída preocupa no sólo del punto de vista clínico, en que los perjuicios al enfermo son directamente expresos en su no cura, en su falta de condición para el trabajo y consecuentemente en el comprometimiento de su calidad de vida.

Además de ese factor, preocupan el lento e insuficiente avance en el desarrollo de alternativas terapéuticas y otras tecnologías que sean capaces de contener la transmisión de la enfermedad, las inversiones de recursos financieros también insuficientes para los nuevos casos y para los casos de recaída, la acción humana sobre el ambiente y la capacidad biológica del agente etiológico de adaptarse y de producir cambios genéticos, que desafían la capacidad de enfrentamiento de la enfermedad.

La prevalencia estimada en este estudio apunta la necesidad de establecimiento de medidas que van más allá del campo asistencial, incluyendo el área de la formación de los profesionales y de la investigación y desarrollo científicos. El delineamiento de las políticas y programas de control de enfermedades de negligencia, como la malaria, precisan la comprensión de la magnitud de fenómenos como de la recaída para que puedan ser verdaderamente efectivos, atendiendo a las necesidades de la población.

## Agradecimientos

Agradecimientos al mestre Marcos Vinícius Malveira de Lima por realizar el análisis estadístico del estudio.

## Referencias

1. Mitano F, Ventura CAA, Palha PF. Health and development in Sub-Saharan Africa: a reflection focusing on Mozambique. *Physis: revista de saúde coletiva*. [Internet]. 2016 jan [cited Set 20, 2017]; 26(3):901-5.

- Available from: <http://www.scielo.br/pdf/physis/v26n3/0103-7331-physis-26-03-00901.pdf>
2. Monasar D, Nuthulaganti T, Kruger PS, Mabuza A, Rasiswi ES, Benson FG, et al. Malaria control in South Africa 2000-2010 beyond MDG6. *Malar J.* [Internet]. 2012 [cited Mar 16, 2016]; 11:294-300. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3502494/pdf/1475-2875-11-294.pdf>
  3. Reiners AAO, Bilo BB, Azevedo RCS, Fontes CJF, Ferreira RG, Souza TG, et al. Studies on adherence to malaria treatment. *Enferm Glob.* [Internet]. 2013 [cited Mar 16, 2016]; 32: 304-19. Available from: [http://scielo.isciii.es/pdf/eg/v12n32/pt\\_revisoes2.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/eg/v12n32/pt_revisoes2.pdf)
  4. Blood-Siegfried J, Zeantoe GC, Evans LG, Bondo J, Forstner JR, Wood K. The impact of nurses on neglected tropical disease management. *Public Health Nurs.* [Internet]. 2015 [cited Feb 20, 2017]; 32(6): 680-701. Available from: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/phn.12149/epdf#3\\_referer=wol&tracking\\_action=preview\\_click&show\\_checkout=1&purchase\\_referrer=www.ncbi.nlm.nih.gov&purchase\\_site\\_license=LICENSE\\_DENIED](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/phn.12149/epdf#3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1&purchase_referrer=www.ncbi.nlm.nih.gov&purchase_site_license=LICENSE_DENIED)
  5. Reiners AAO, Azevedo RCS, Ricci HA, Souza TG. User adherence and reactions to malaria treatment: implications for health education. *Texto Contexto Enferm.* [Internet]. 2010 [cited Mar 21, 2017]; 19(3): 536-44. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v19n3/a16v19n3.pdf>
  6. White MT, Karl S, Battle KE, Hay SI, Muelle I, Ghani AC. Modelling the contribution of the hypnozoite reservoir to plasmodium vivax transmission. *Elife.* [Internet]. 2014 [cited Apr 4, 2017]; 3: 1-19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4270097/pdf/elife04692.pdf>
  7. Rajapakse S, Rodrigo C, Fernando SD. Tafenoquine for preventing relapse in people with plasmodium vivax malaria (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet]. 2015 [cited Mar 21, 2017]; (4):1-55. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4468925/pdf/CD010458-0001.pdf>
  8. Simões LR, Alves ER Jr, Silva DR, Gomes LT, Nery AF, Fontes CJF. Factors associated with recurrent plasmodium vivax malaria in Porto Velho, Rondônia state, Brazil, 2009. *Cad Saúde Pública.* [Internet]. 2014 [cited Apr 4, 2017]; 30(7):1-15. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v30n7/0102-311X-csp-30-7-1403.pdf>
  9. Almeida ED, Rodrigues LCS, Vieira JLF. Estimates of adherence to treatment of vivax malaria. *Malar J.* [Internet]. 2014 [cited Apr 6, 2017]; 13: 321-7. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4141083/pdf/12936\\_2014\\_Article\\_3354.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4141083/pdf/12936_2014_Article_3354.pdf)
  10. França TCC, Santos MG, Figueroa-Villar JD. Malaria: Historical aspects and chemotherapy. *Qim nova.* [Internet]. 2008 [cited Apr 7, 2017]; 31(5):1271-8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v31n5/a60v31n5.pdf>
  11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PloS med.* [Internet]. 2009 [cited Mar 6, 2017]; 6(7): 1-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2707599/pdf/pmed.1000097.pdf>
  12. Vandembroucke JP, Elm EV, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PloS Med.* [Internet]. 2007 [cited Mar 6, 2017]; 18(6):805-835. Available from: [http://journals.lww.com/epidem/fulltext/2007/11000/Strengthening\\_the\\_Reporting\\_of\\_Observational.28.aspx](http://journals.lww.com/epidem/fulltext/2007/11000/Strengthening_the_Reporting_of_Observational.28.aspx)
  13. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software.* [Internet]. 2010 [cited Apr 12, 2017]; 36(3):1- 48. Available from: <http://www.jstatsoft.org/v36/i03/>
  14. Pereira MG, Galvão TF. Heterogeneity and publication bias in systematic reviews. *Epidemiol. ser saúde.* [Internet]. 2014 [cited Mar 22, 2017]; 23(4):775-8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/ress/v23n4/2237-9622-ress-23-04-00775.pdf>
  15. Depali S, Nagpal BN, Srivastana B, Anvikar AR, Valecha N. The footprints of relapsing malaria in southwest Delhi, India. *J. vector borne dis.* [Internet]. 2015 [cited Mar 04, 2017]; 52:287-92. Available from: <http://www.mrcindia.org/journal/issues/524287.pdf>
  16. Gonzalez-Ceron L, Mu J, Santillán F, Joy D, Sandoval MA, Camas G, et al. Molecular and epidemiological characterization of Plasmodium vivax recurrent infections in southern Mexico. *Paras. vectors.* [Internet]. 2013 [cited Mar 4, 2017]; 6(1):109-20. Available from: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1756-3305-6-109?site=parasitesandvectors.biomedcentral.com>
  17. Pedro RS, Guaraldo L, Campos DP, Costa AP, Daniel-Ribeiro CT, Brasil P. Plasmodium vivax malaria relapses at a travel medicine centre in Rio de Janeiro, a non-endemic area in Brazil. *Malar J.* [Internet]. 2012 [cited Mar 5, 2017]; 11(1):245 - 251. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1475-2875-11-245?site=malariajournal.biomedcentral.com>
  18. Orjuela-Sanchez P, Silva NS, Silva-Nunes M, Ferreira MU. Recurrent parasitemias and population dynamics of plasmodium vivax polymorphisms in Rural Amazonia. *Am. j. trop. med. hyg.* [Internet]. 2009 [cited Mar 5, 2017]; 81(6): 961-8. Available from: <http://www.ajtmh.org/docserver/fulltext/14761645/81/6/961.pdf?expires=1508872989&id=id&accname=guest&checksum=F45019F5C97B73AFB7261648A3524868>

19. Manandhar S, Bhusal CL, Ghimire U, Singh SP, Karmacharya DB, Dixit SM. A study on relapse/re-infection rate of Plasmodium vivax malaria and identification of the predominant genotypes of P. vivax in two endemic districts of Nepal. *Malar J.* [Internet]. 2013 [cited Mar 13, 2017]; 12(1):324-30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3848640/pdf/1475-2875-12-324.pdf>
20. Golassa L, White MT. Population-level estimates of the proportion of Plasmodium vivax blood-stage infections attributable to relapses among febrile patients attending Adama Malaria Diagnostic Centre, East Shoa Zone, Oromia, Ethiopia. *Malar J.* [Internet]. 2017 Jul 27 [cited 2018 May 15];16(1):301-11. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-017-1944-3>
21. Parisi ÉV. Surveillance, prevention and control of malaria in Palmas, Tocantins, Brazil, from 2000 to 2013. *Hygeia* [Internet]. 2014 Jun [cited 2018 May 15];10(18):190-296. Available from: <http://www.seer.ufu.br/index.php/hygeia>
22. Tusting LS, Willey B, Lucas H, Thompson J, Kafy HT, Smith R, et al. Socioeconomic development as an intervention against malaria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2013 Sep 14 [cited 2018 May 15];382(9896):963-72. Available from: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(13\)60851-X.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(13)60851-X.pdf)
23. Boulos M, Amato V Neto, Dutra AP, Santi SM, Shiroma M. Analysis of the frequency of relapses due to malaria caused by Plasmodium vivax in a non endemic area (São Paulo, Brazil). *Rev Inst Med Trop São Paulo.* [Internet]. 1991 [cited Mar 7, 2017]; 33(2): 143-146. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rimtsp/v33n2/a09v33n2.pdf>
24. Wang SQ, Li YC, Zhang ZM, Wang GZ, Hum XM, Qualls WA, et al. Prevention measures and socio-economic development result in a decrease in malaria in Hainan, China. *Malar. j.* [Internet]. 2014 [cited Mar 15, 2017]; 13(1):362-7. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1475-2875-13-362?site=malariajournal.biomedcentral.com>
25. Vieira GD, Gim KNM, Zaqueo GM, Alves TC, Katsuragawa TH, Basano SA, et al. Reduction of incidence and relapse or recrudescence cases of malaria in the western region of the Brazilian Amazon. *J Infect Dev Ctries.* [Internet]. 2014 [cited Mar 5, 2017]; 8(9):1181-7. Available from: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/25212083/11>

Recibido: 20.02.2018

Aceptado: 12.10.2018

---

Autor correspondiente:

Talita Lima do Nascimento

E-mail: [talitaacre@hotmail.com](mailto:talitaacre@hotmail.com)

 <https://orcid.org/0000-0001-7141-3441>

**Copyright © 2019 Revista Latino-Americana de Enfermagem**

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY.

Esta licencia permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de su obra, incluso con fines comerciales, siempre que le sea reconocida la autoría de la creación original. Esta es la licencia más servicial de las ofrecidas. Recomendada para una máxima difusión y utilización de los materiales sujetos a la licencia