



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – PPGCS**

**DÉBORA PRESTES DA SILVA MELO**

**PARTOS DE MULHERES COM MALÁRIA:  
ESTUDO RETROSPECTIVO NO HOSPITAL DA MULHER MÃE LUZIA NO AMAPÁ**

Macapá/AP  
2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Biblioteca Central da Universidade Federal do Amapá  
Elaborada por Maria Cristina Q. Fernandes – CRB-2/1569

---

Melo, Débora Prestes da Silva

Partos de mulheres com malária: estudo retrospectivo no hospital da mulher mãe luzia no Amapá / Débora Prestes da Silva Melo ; orientadora, Rosemary Ferreira de Andrade. – Macapá, 2019.

77 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Amapá, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

1.Malária. 2.Parto prematuro. 3.Saúde Pública. I. Andrade, Rosemary Ferreira de, orientadora. II. Fundação Universidade Federal do Amapá. III. Título.

571.97 M528p  
CDD. 22 ed.

---

**DÉBORA PRESTES DA SILVA MELO**

**PARTOS DE MULHERES COM MALÁRIA:  
ESTUDO RETROSPECTIVO NO HOSPITAL DA MULHER MÃE LUZIA NO AMAPÁ**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, na área de concentração de Epidemiologia, como requisito para qualificação.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosemary Ferreira de Andrade.

Macapá/AP  
2018

**DÉBORA PRESTES DA SILVA MELO**

**PARTOS DE MULHERES COM MALÁRIA:**

**ESTUDO RETROSPECTIVO NO HOSPITAL DA MULHER MÃE LUZIA NO AMAPÁ**

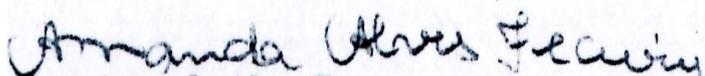
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, na área de concentração de Epidemiologia, como requisito para defesa.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr.<sup>ª</sup> Rosemary Ferreira de Andrade.

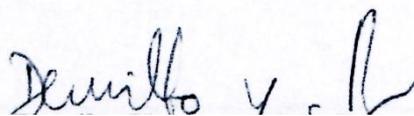
**DATA DE APROVAÇÃO: 09/08/2018**



Orientadora Prof.<sup>ª</sup> Dr.<sup>ª</sup>. Rosemary Ferreira de Andrade  
Universidade Federal do Amapá – UNIFAP



Prof.<sup>ª</sup> Dr.<sup>ª</sup>. Amanda Fecury  
Universidade Federal do Amapá – UNIFAP



Prof. Dr. Demilto Yamaguchi Pureza  
Universidade Federal do Amapá – UNIFAP



Prof. Dr. Rubens Alex de Oliveira Menezes  
Universidade Federal do Amapá – UNIFAP

“Crê em ti mesmo, age e verás os resultados.  
Quando te esforças, a vida também  
se esforça para te ajudar.”

(Chico Xavier)

*A todos os profissionais que trabalham com malária,  
seja na pesquisa, na assistência, nas secretarias de saúde ou nas comunidades.*

*Com um olhar direcionado  
na tentativa de resolver impactos imensuráveis na vida da população.*

*(Santos, 2010)*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente quero agradecer a Deus, que iluminou o meu caminho durante esta caminhada. Lá de cima, Ele me deu toda a coragem que eu precisava para ir além dos meus limites nestes dois anos e meio dedicados aos estudos, e não me deixou faltar forças para ir até o final e quebrar as barreiras. Mesmo quando tudo parecia perdido.

Aos meus pais, Antônio Sérgio e Nélia, que são um grande exemplo de força, coragem, perseverança e energia infinita, para nunca desistir dos obstáculos encontrados. Com toda a certeza são os responsáveis por cada sucesso obtido e cada degrau avançado para o resto da minha vida. Obrigado por estarem sempre comigo!

À minha filha, minha pequenina prematura, por todo o seu amor e carinho. Por sempre ser luz nas horas difíceis e “entender” muitas vezes, a minha ausência durante a realização desse trabalho.

Ao meu esposo, pelo amor, apoio e parceria. Por me mostrar o quão forte eu sou.

Em especial, agradecer à minha professora orientadora, que não mediu esforços quando precisei de sua ajuda. Obrigada por contribuir com tantos ensinamentos e conhecimentos. Carrego tudo isso comigo como um exemplo de profissionalismo. Obrigada, mesmo!

Agradeço também aos demais professores, pelos seus ensinamentos passados. Enfim, agradeço a todos, que de uma forma ou de outra colaboraram para a realização deste trabalho e a conclusão deste curso.

## RESUMO

**Introdução:** A malária é uma doença que se mantém dentro das enfermidades parasitárias de maior impacto nas populações do mundo, devido à extensa distribuição geográfica de seu agente etiológico. É infecciosa e sistêmica, não contagiosa, com manifestações de caráter agudo e de evolução crônica, com elevada prevalência e morbidade. Causada por um protozoário do gênero *Plasmodium* e transmitida ao homem pela picada do mosquito fêmea do gênero *Anopheles*, geralmente produz: febre, calafrios e sudorese. Dependendo do plasmódio infectante, a malária difere em gravidade, complicações, prognóstico e tratamento. As mulheres grávidas são vulneráveis à endemia porque o seu estado de imunidade se modifica durante a gestação, tornando-as mais suscetíveis às alterações no curso da gravidez, aumentando o risco de formas complicadas da doença como: anemia grave, óbito materno, aborto, parto prematuro, baixo peso ao nascer e crescimento intrauterino restrito. **Objetivo:** Descrever a caracterização de partos prematuros em gestantes com malária, atendidas no Hospital da Mulher Mãe Luzia. **Método:** Este estudo empregou o método epidemiológico descritivo de série de casos, com coleta de dados retrospectivos de fonte secundária do período de 2012 a 2016, obtidos no Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Hospital da Mulher Mãe Luzia, na cidade de Macapá. **Resultados:** Na série histórica, 2012 a 2016, foram registrados 95 partos de gestantes com malária. O ano de 2013 foi o ano com o maior número de casos registrados na série histórica (25 casos) e 2006 o ano com o menor número (11 casos). Os nascimentos prematuros representaram cerca de 20% do total de casos de gestantes com malária registrados no período em análise, variando de 30% em 2012 até 9% em 2016. Em todo o período analisado, o perfil de mulheres encontrado foi idade de 22,8 anos, ensino fundamental completo e gestação múltipara. A espécie *vivax* esteve presente em 33% dos casos e o modelo de parir mais adotado, foi à via vaginal. **Considerações finais:** Pode-se afirmar que houve uma progressiva diminuição no número de registros dos casos de malária em gestantes, quando se comparou com estudos anteriores realizados na última década de estudo, que pode ser explicada como consequência da política de controle da malária em gestantes implantada, em 2006, pelo Ministério da Saúde nos estados da Amazônia Legal.

**Palavras-chave:** Malária. Caracterização. Parto prematuro. Amapá.

## ABSTRACT

**Introduction:** Malaria is a disease that remains within the parasitic diseases of greater impact in the populations of the world, due to the extensive geographic distribution of its etiological agent. It is infectious and systemic, non-contagious, with manifestations of acute character and of chronic evolution, with high prevalence and morbidity. Caused by a protozoan of the genus *Plasmodium* and transmitted to humans by the bite of the female mosquito of the genus *Anopheles*, it usually produces: fever, chills and sweating. Depending on the infecting plasmodium, malaria differs in severity, complications, prognosis and treatment. Pregnant women are vulnerable to endemics because their immune status changes during pregnancy, making them more susceptible to changes in the course of pregnancy, increasing the risk of complicated forms of the disease such as: severe anemia, maternal death, miscarriage, childbirth premature, low birth weight and restricted intrauterine growth. **Objective:** To describe the characterization of preterm births in pregnant women with malaria, attended at the Mãe Luzia Women's Hospital. **Method:** This study used the descriptive epidemiological method of a series of cases, with retrospective data collection from the secondary source from the period of 2012 to 2016, obtained from the Medical and Statistical Archive Service of the Mãe Luzia Women's Hospital, in the city of Macapá. **Results:** In the historical series, from 2012 to 2016, 95 deliveries of pregnant women with malaria were registered. The year 2013 was the year with the highest number of cases recorded in the historical series (25 cases) and 2006 the year with the lowest number (11 cases). Preterm births accounted for about 20% of all cases of pregnant women with malaria in the period under analysis, varying from 30% in 2012 to 9% in 2016. Throughout the analyzed period, the profile of women found was 22, 8 years, complete primary education and multiparous gestation. The *Vivax* species was present in 33% of the cases and the most adopted model was the vaginal route. **Final considerations:** It can be affirmed that there was a progressive decrease in the number of records of malaria cases in pregnant women, when compared with previous studies conducted in the last decade of the study, which can be explained as a consequence of the malaria control policy in pregnant women implemented in 2006 by the Ministry of Health in the states of the Legal Amazon.

**Keywords:** Malaria. Characterization. Premature birth. Amapá.

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1:</b> Percentagem de gestantes com malária com partos prematuros e com partos a termo, entre 2012 e 2016 .....	47
<b>Gráfico 2:</b> Regressão linear entre 2012 e 2016 das gestantes, segundo idade gestacional.....	49
<b>Gráfico 3:</b> Regressão Linear entre 2012 e 2016, segundo número gestantes com malária, por tipo de malária.....	50
<b>Gráfico 4:</b> Regressão Linear entre 2012 e 2016, segundo número gestantes com malária, por procedência.....	54

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1:</b> Gestantes com malária entre 2012 e 2016, atendidas no HMML, em Macapá.....	46
<b>TABELA 2:</b> Perfil e análise comparativa das gestantes com parto a termo e das gestantes com parto prematuro quanto ao tipo de malária (2012-2016) .....	49
<b>TABELA 3:</b> Perfil e análise comparativa das gestantes com parto a termo e das gestantes com parto prematuro quanto ao tipo de parto (2012-2016) .....	51
<b>TABELA 4:</b> Perfil e análise comparativa das gestantes com parto a termo e das gestantes com parto prematuro quanto aos dias de internação (2012-2016)....	51
<b>TABELA 5:</b> Perfil e análise comparativa das gestantes com parto a termo e das gestantes com parto prematuro quanto ao número de consultas pré-natal e número de gestações (2012-2016) .....	52
<b>TABELA 6:</b> Perfil e análise comparativa das gestantes com parto a termo e das gestantes com parto prematura quanto a variável idade (2012-2016) .....	53
<b>TABELA 7:</b> Perfil e análise comparativa das gestantes com parto a termo e das gestantes com parto prematuro quanto a variável grau de instrução (2012-2016) .....	54
<b>TABELA 8:</b> Perfil e análise comparativa das gestantes com parto a termo e das gestantes com parto prematuro quanto a variável procedência (2012-2016) ....	55
<b>TABELA 9:</b> Perfil e análise comparativa dos recém-nascidos de gestantes com parto a termo e das gestantes com parto prematuro quanto ao tipo, sexo, peso e dias de internação (2012-2016).....	56

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Acre
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AM	Amazonas
AP	Amapá
BPN	Baixo peso no nascimento
CCEM	Campanha de Erradicação e Controle da Malária
C5A	Substância chamada anafilatoxina
CPH	Complexo Histocompatibilidade
CSA	Sulfato de condroitina A
CVS	Coordenação de Vigilância em Saúde
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNERU	Departamento Nacional de Endemias Rurais
DNV	Declaração de Nascido Vivo
FNS	Fundação Nacional de Saúde
IgG	Anticorpos
IRA	Insuficiência renal aguda
HA	Ácido Hialurônico
HMML	Hospital da Mulher Mãe Luzia
LILACS	Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde
MA	Maranhão
MS	Ministério da Saúde
MT	Mato Grosso
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana
PA	Pará
PIACM	Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária na Amazônia Legal
PCR	Reação em cadeia mediada pela polimerase
PCMAM	Projeto de Controle da Malária na Bacia Amazônica
PNCM	Programa Nacional Controle da Malária

QPX	Quimioprofilaxia
RCIU	Restrição ao crescimento intrauterino
RO	Rondônia
RR	Roraima
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SEMSA	Secretaria de Saúde do Município
SESA	Secretaria de Estado da Saúde do Amapá
SMN	Serviço de Malária do Nordeste
SNM	Serviço Nacional de Malária
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUCAN	Superintendência de Campanhas de Saúde Pública
SUS	Sistema Único de Saúde
TDRs	Testes de diagnóstico rápido
TO	Tocantins
UBS	Unidade Básica de Saúde
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2 MALÁRIA</b> .....	17
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA NO MUNDO .....	19
2.2 EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA NO BRASIL E REGIÃO NORTE.....	20
2.3 EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA NO ESTADO DO AMAPÁ E CAPITAL.....	23
<b>3 MALÁRIA NA GESTAÇÃO</b> .....	26
3.1 SINTOMATOLOGIA E DIAGNÓSTICO .....	30
3.2 FISIOPATOLOGIA DA MALÁRIA EM GESTANTES .....	33
3.3 PARTO PREMATURO DEVIDO À MALÁRIA.....	36
3.4 ESTRATÉGIAS E POLÍTICAS DE CONTROLE DA MALÁRIA NA GESTAÇÃO .....	38
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	42
4.1 TIPO DE ESTUDO/MÉTODO.....	42
4.2 CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DE ESTUDO.....	42
4.3 PERÍODO DE ESTUDO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	43
4.4 BASE DE DADOS .....	43
4.5 TRATAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS .....	44
4.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	45
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	46
5.1 PARTO DE GESTANTES COM MALÁRIA NO PERÍODO DE 2012 A 2016 EM MACAPÁ.....	46
<b>5.1.1 Quanto à Idade Gestacional</b> .....	47
<b>5.1.2 Quanto ao tipo de malária</b> .....	49
<b>5.1.3 Quanto ao tipo de parto</b> .....	50
<b>5.1.4 Dias de internação</b> .....	51
<b>5.1.5 Número de Consultas Pré-natal</b> .....	52
5.2 PERFIL E ANÁLISE COMPARATIVA DAS GESTANTES COM MALÁRIA: FAIXA ETÁRIA E IDADE GESTACIONAL, GRAU DE INSTRUÇÃO E PROCEDÊNCIA.....	52
5.3 PERFIL DO RECÉM-NASCIDO .....	55
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	57
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	58
<b>APÊNDICES</b> .....	69
<b>ANEXOS</b> .....	72

## 1 INTRODUÇÃO

A malária ou paludismo é uma infecção parasitária causada por um protozoário intracelular obrigatório do gênero *Plasmodium* (*P*), cuja transmissão é assegurada quando uma fêmea infectada de mosquito pertencente ao gênero *Anopheles*, efetua a sua refeição de sangue num indivíduo (REIS et al., 2016).

É uma doença parasitária que pode ter evolução rápida e ser grave. Existem cinco espécies de plasmódios que infectam o homem: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*. O *P. falciparum* e o *P. vivax* são as espécies mais prevalentes. O *P. falciparum* é o responsável pela maior parte das mortes, cerca de 80% ou mais dos casos mundiais, pois apresenta uma patogenia mais agressiva. O *P. vivax* tem maior distribuição geográfica e predominância sobre o *P. falciparum* em muitas regiões endêmicas no mundo, inclusive no Brasil. Estima-se que 2,4 bilhões de pessoas estão susceptíveis ao risco de infecção pelo *P. falciparum* e 2,9 bilhões pelo *P. vivax*. As demais espécies de plasmódios possuem poucas incidências, como o *P. malariae*, *P. ovale* e, mais recentemente, o *P. knowlesi* (uma espécie limitada às regiões de floresta do continente asiático) (LAPOUBLE; SANTELE; JUNQUEIRA, 2015; SANCHEZ, 2015).

Os sintomas da malária são provocados pela liberação de toxinas após o desenvolvimento do parasita nos estágios eritrocitários, estando associados com parasitemia assexuada. Os primeiros sintomas da malária são inespecíficos e semelhantes aos de uma síndrome gripal: febre, calafrios e sudorese. Nesta fase inicial, os doentes podem ser facilmente tratados, com recuperação rápida e completa. Se, no entanto, o tratamento for atrasado ou ineficaz, principalmente no caso de infecção pelo *P. falciparum*, pode evoluir para a malária grave (RIBEIRO et al., 2013).

No mundo, calcula-se que a cada ano, 50 milhões de mulheres residentes em países endêmicos para malária, são gestantes e, portanto, têm o risco de contrair a doença, principalmente causada por *P. vivax*, que causa depressão imunitária, desencadeando lesões placentárias com a presença de parasitas e pigmentos maláricos nos vasos maternos e fetais (LUZ et al., 2013; MARTINS, 2014).

A malária é uma doença endêmica na Amazônia e a implantação de atividades econômicas e o crescimento populacional tem alterado ao longo dos anos, o padrão da endemia, expressando aumento do número de casos, principalmente pela associação deste processo com deslocamento populacional e a ausência de investimentos em infraestrutura sanitária, e em serviços de controle de malária. Apesar de sua importância clínica, ainda é

praticamente ausente o estudo e a discussão do perfil hematológico de populações de infectados pelas diversas espécies de plasmódios (BEALES, 1997; REGO, 2001; NEVES, 2003).

Dessa forma, a tomada de decisão de tratar um paciente por malária deve ser baseada no diagnóstico laboratorial da doença, pela microscopia da gota espessa de sangue ou por testes rápidos imunocromatográficos. O diagnóstico tradicionalmente confirmatório da malária (gota espessa) necessita de material e reagente adequados, bem como de técnicos bem treinados para sua realização. O exame microscópio pode ser feito em esfregaço delgado ou espesso, ambas permitem identificar com facilidade e precisão a espécie de *Plasmodium* (BRASIL, 2010).

No Brasil, estima-se que 99% dos casos de malária são notificados na região amazônica, onde se situam os estados do Acre, Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins. Nessas regiões a presença do vetor e as situações socioeconômicas e ambientais favorecem a propagação da malária (LAPOUBLE; SANTELE; JUNQUEIRA, 2015).

As mulheres grávidas são particularmente vulneráveis à malária, porque o seu estado de imunidade se modifica durante a gestação, aumentando o risco de formas complicadas da doença como, anemia grave da malária e óbito materno. Para o feto, a malária materna é causa frequente de ameaça de aborto, aborto, ameaça de parto prematuro, parto prematuro, baixo peso ao nascer, crescimento intrauterino restrito e anemia materna (CHAGAS, et al., 2009; SANTOS, 2011).

A malária na gravidez continua a ser um substancial problema de saúde pública em áreas endêmicas, com desfechos prejudiciais tanto para a mãe como para o feto (CHAGAS, 2009). Nas grávidas, a imunodepressão associada ao período gestacional e a multiplicação do plasmódio na placenta concorrem, juntamente com outros fatores (anemia ferropriva, deficiências dos serviços de pré-natal, etc.), para a exacerbação das manifestações e das complicações clínicas, bem como dos efeitos sobre o concepto (JARUDE et al., 2003). Sendo mais frequente a ocorrência de prematuridade do que o aborto (CHAGAS, 2009).

Apesar do mecanismo natural de transmissão da malária ocorrer através da inoculação no homem da forma infectante (esporozóito) do protozoário *Plasmodium* pela fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*, a transmissão também pode ser acidental, por transfusão de sangue de doador infectado ou de contatos involuntários com sangue contaminado, por compartilhamento de agulhas contaminadas (malária induzida) e por

transmissão congênita, que apesar de rara, tem sido descrita na literatura através da mistura do sangue materno com o fetal, ainda na fase intrauterina ou durante o trabalho de parto nos casos de mulheres com diagnóstico de malária gestacional (SANTOS; COUTO, 2013; MARTINS, 2014).

O Ministério da Saúde (MS) no Brasil estabelece critérios rigorosos na seleção de doadores de sangue e órgãos, para impedir que pessoas sejam infectadas, não só pela malária, mas também por outras doenças como a Hepatite e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (BRASIL, 2004).

Discutir sobre a malária parece ser recorrente, mas, torna-se pouco frequente quando relacionada com a questão da saúde na gestação. Sabe-se sobre a suscetibilidade aumentada das mulheres grávidas para a infecção, inclusive na região Amazônica; porém, a magnitude da doença nesse grupo, assim como a fisiopatologia da doença e as dificuldades específicas do tratamento só recentemente se tornaram foco de pesquisa. Visto a necessidade de estudos sobre o impacto da malária na gestação, que estimem a frequência das principais alterações no curso da gravidez e identifiquem os possíveis fatores associados com a infecção, que possam subsidiar políticas públicas de prevenção e assistência.

Apesar de sua importância em saúde pública, não há estimativas globais consolidadas da morbidade e de mortalidade maternas decorrentes de malária; existem poucos estudos prospectivos que avaliam os efeitos da malária durante a gravidez em relação à idade gestacional, especialmente para a malária *vivax* durante a gestação. Os resultados não devem evidenciar entre as pesquisadas nenhum fator de risco, o que faz de toda gestante, alvo das alterações no curso da gestação na vigência de um episódio de malária e portanto das ações de prevenção e controle. Espera-se encontrar casos registrados no Estado do Amapá.

Este estudo possui relevância científica porque na região Amazônica a malária é considerada endêmica, o diagnóstico da infecção em gestantes é frequente e representa um risco de vida para o binômio materno-fetal e relevância política, porque os achados podem servir como ferramenta de saúde pública no sentido de pensar em estratégias de prevenção da transmissão dos parasitos da mãe para o seu filho durante a gestação ou parto.

Nesse contexto, a seguinte questão norteadora foi identificada: como se encontra a ocorrência de partos prematuros em gestantes com malária no Estado do Amapá?

Este trabalho teve como objetivo determinar a caracterização de partos de mulheres com malária atendidas no Hospital da Mulher Mãe Luzia, no município de Macapá no período de 2012 a 2016. Bem como, descrever o perfil das mulheres, conforme os dados

obtidos: faixa etária, grau de instrução, procedência, tipo de malária acometida, número de consultas realizadas no pré-natal, tipo de parto realizado e dias de internação; identificar dados sobre o recém-nascido: idade gestacional no momento do parto, peso, sexo e dias de internação hospitalar e apontar as Políticas Públicas de Controle de Malária no período de 2012 a 2016.

## 2 MALÁRIA

O impacto da doença malária sobre a humanidade, vem desde épocas remotas, na antiga Grécia, poemas escritos há mais de 3 mil anos já faziam menção às febres terçã e quartã. E foi um de seus filhos, Hipócrates (400 a.C), quem legou à humanidade a mais satisfatória das descrições mais remotas da malária, em seu livro Epidemias. Sua classificação dos tipos de parasitose se assemelha muito à que é feita nos dias de hoje e suas advertências acerca das águas estagnadas transmitem a relação que ele já previa existir com a incidência da doença (SILVA, 2000).

Por ocasião da Primeira Guerra Mundial, a malária dizimou os exércitos na campanha da Macedônia e, na Segunda, em algumas frentes, as baixas causadas por tal parasitose foram, ironicamente, superiores às motivadas pelo combate (REY, 1973). Na Itália, em Monte Cassino, com a situação do pós-guerra – destruições, desorganização no plano econômico e nos sistemas de irrigação –, as áreas cultivadas transformaram-se em pântanos, criadouros de anofelinos. A população de 43.340 habitantes, ao retornar às suas casas, viu-se frente à epidemia de malária, responsável por 100% de morbidade e por cerca de 10% de mortalidade, em alguns povoados (REY, 1973).

A descoberta do agente etiológico se deu em 1880 por Charles Alphonse Louis Laveran, mas o vetor era ainda desconhecido. Achava-se que a malária era contraída através do ar contaminado, o termo é de origem italiana e, literalmente, significa “*mal ar*”, porque se acreditava que a doença fosse causada pelas emanações dos pântanos. Do francês, se origina o nome *paludismo* ou *impaludismo*, com igual significado também é conhecida como: paludismo, impaludismo, febre terçã, caladinha, maleita, sezão, febre palustre, carneirada, batedeira, tremedeira. Apenas no início do século XIX, entretanto, que o termo malária foi usado (KOROLKOVAS, 1982).

Em 1899, descobriu-se que a transmissão da malária humana ocorria pela picada de mosquitos de gênero *Anopheles*. A partir desses conhecimentos iniciaram-se vários programas de controle da malária, até que na década de 40 foram descobertos antimaláricos e inseticidas muito eficientes e conseguiu-se erradicar a doença em diversas regiões do globo e controlá-la em outras. Na década de 60, entretanto, surgiram cepas do plasmódio e espécies resistentes (SUAREZ-MUTIS et al., 2011).

A malária é uma doença infecciosa aguda, transmitida através da picada da fêmea do mosquito infectada por protozoários do gênero *Plasmodium*. Trata-se de uma doença parasitária, geralmente febril e aguda, com elevada prevalência e morbidade; sendo produzida

no homem por quatro espécies de plasmódios: *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* e *P. ovale* (SUAREZ-MUTIS et al., 2011).

Os fatores condicionantes para a transmissão da doença estão relacionados à população suscetível, ao agente etiológico, ao vetor e as condições ecológicas, econômicas, sociais e culturais (BRASIL, 2005b). Esta é uma doença que não se transmite com igual intensidade e rapidez em todas as áreas malarígenas. A reinfecção é constante para vários pacientes que permanecem nas áreas endêmicas (BRASIL, 2005b). Depois de repetidas infecções, o indivíduo desenvolve um certo grau de imunidade. Quando reinfectedos apresentam uma forma branda da doença, sem sintomas (CAMARGO, 2003)

A WHO (2005) e Camargo (2003) informam que a maioria dos casos de óbito pela doença são causadas pelo *P. falciparum* e sendo que no Brasil, apenas os três primeiros estão presentes. Mundialmente, o *P. vivax* tem a maior distribuição geográfica, estando em sua maioria na Ásia, e em partes das Américas, Europa e Norte da África.

A transmissão se dá de uma pessoa a outra, através da picada de mosquitos hematófagos fêmeas, que se alimentam de sangue para maturação dos ovos. As fêmeas albergam as formas infectantes do plasmódio, enquanto que os machos se alimentam de fluidos de plantas e flores e, portanto, não transmite a malária (REY, 2002). Uma vez inoculados no corpo humano através da picada do mosquito, os parasitos chegam ao fígado, onde se multiplicam e penetram nas hemácias (células vermelhas do sangue). Dentro da hemácia, o *Plasmodium* multiplica-se até a célula se romper, liberando ainda mais parasitas na corrente sanguínea que irão infectar outros glóbulos vermelhos (BRASIL, 2005a).

O quadro clínico da malária pode ser leve, moderado ou grave, na dependência da espécie do parasito, do tempo de doença e do nível de imunidade adquirida pelo paciente. O tratamento é feito com medicamentos específicos, de acordo com a espécie de *Plasmodium*. A quimioprofilaxia consiste na administração de medicamentos que impedem que o parasito se multiplique no sangue, mas não evita a infecção malárica (BRASIL, 2005a).

A malária se caracteriza com uma das infecções humanas mais prevalentes no mundo. A doença leva a um pedágio econômico por causa da produtividade reduzida que é anualmente responsável por uma perda comum calculada de 1,3% de crescimento econômico em países com intensa transmissão. É tipicamente uma doença de países subdesenvolvidos, havendo relatos de quase três mil crianças que morrem por dia na África, afetando populações onde a alta morbimortalidade pode ser atribuída a falta de acesso a tratamento efetivo (WHO, 2005).

Em 2012, houve registro de ocorrência da doença em 104 países e territórios nas regiões tropicais e subtropicais no mundo. No Brasil a área mais endêmica é a região amazônica brasileira, incluindo os estados do: Acre, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão (NERES FILHO et al, 2018).

## 2.1 EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA NO MUNDO

Malária é um problema de saúde pública global e mais que 70% da morbidade total é encontrada na África. A partir do ano 2000, após liberação de recursos financeiros por instituições nacionais e internacionais foram implantadas estratégias, com base em estudos epidemiológicos, econômicos, de crescimento populacional e morbimortalidade, com o objetivo de reduzir a carga da doença nesta população. Entre as estratégias, tem-se o uso de mosquiteiros com inseticida, borrifação intradomicilar; o diagnóstico com testes rápidos e a substituição de drogas por outras com base na combinação de Artemisinina, considerada a melhor estratégia. A redução do número de casos não foi observada em todos os países do continente africano, mantendo alto risco da doença em alguns países e considerado marcante na África Central. Nos países do sul do continente foi observado que a malária deixou de ser a maior causa de doença e mortalidade infantil e passou a ser um problema relativamente menor. Além das medidas implementadas, outros fatores ainda não bem conhecidos contribuíram para esta redução (PULLAN et al., 2010; SNOW; MARSH, 2010).

A maioria dos casos de malária na África é causada pelo *Plasmodium falciparum*, com somente 10% dos casos relacionados à espécie *P. vivax*, com ocorrência principalmente no sul da África. Entomologistas estimam que os indivíduos recebem em média 562 picadas por ano, contendo a forma infectante do protozoário e a maior espécie vetora considerada na região é o *Anopheles gambiae* (OWUSU-AGYEI et al., 2009; WHO, 2007; MENDIS et al., 2001).

Nas Américas, especialmente na América do Sul, a malária produz um impacto negativo na economia dos países que estão em desenvolvimento, localizado nas regiões tropicais e subtropicais, onde se concentram populações mais pobres e vulneráveis a doença. Apesar das medidas de controle implementadas, a incidência parasitária tem mostrado aumento anual em algumas regiões, com maior morbidade populacional produzida pela espécie *P. vivax*, principalmente nos países que fazem parte da Amazônia, composta pelo Brasil, Bolívia, Colômbia, Equador, Guiana, Guiana Francesa, Peru, Suriname e Venezuela.

Nos demais países os casos autóctones registrados estão relacionados com a migração sazonal e com as lacunas deixadas no controle vetorial (JURI et al., 2009; ALVAREZ et al., 2010).

Há registros de transmissão da malária em 21 países das Américas. Aproximadamente 30% da população residem em áreas de transmissão para malária, onde as garantias de cuidados de saúde, que envolvem diagnóstico e tratamento são realizadas de forma inadequada. As características epidemiológicas são semelhantes em todos os países, com regiões apresentando graus variados de risco de transmissão, apresentando ascensão e queda dos casos. Em determinadas situações a malária torna-se re-emergentes, provocando epidemias, demonstrando a interação de fatores que influenciam na epidemiologia da malária, sendo observado o decréscimo dos casos de *P. falciparum*, mas manutenção dos casos de *P. vivax* na maioria das análises (RODULFO et al., 2007; ROPER et al., 2000; CHOWELL et al., 2009; SUTTON, et al, 2009; RODRIGUEZ VELASQUEZ, 2010).

O risco de contrair a doença é medido pelo Índice Parasitário Anual (IPA) que expressa o número de exames positivos para malária por mil habitantes, calculado pelo número de lâminas positivas divididas pela população e multiplicado por 1000. Permitindo classificar as áreas de transmissão em alto risco – IPA maior que 49,9 casos de malária por mil habitantes; médio risco – IPA entre 10 e 49,9 casos/ 1000 habitantes; baixo risco – IPA de 0,1 a 9,9 casos/ 1000 habitantes e zero – sem risco (BRASIL, 2003).

Diferentes determinantes epidemiológicos, como estação climática, forma de ocupação do solo, modalidade de exploração dos recursos naturais e da intensa migração de área rural para urbana, com incrementos populacionais, resultado da ocupação dos espaços, aliados a precária vigilância epidemiológica e entomológica e áreas que sofreram ações antrópicas, como o desmatamento, atividades de pisciculturas, entre outras aumentam a probabilidade de infecção malárica (BRASIL, 2008; SARAIVA et al., 2009; MAHEU-GIROUX et al, 2010).

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA NO BRASIL E REGIÃO NORTE

No Brasil, a luta contra a malária começou no início do século XX. Havia necessidade de se estudar a malária para estabelecer os procedimentos de combate à doença e definir mecanismos de proteção das populações residentes em áreas de risco. O Instituto de Patologia Experimental de Manguinhos teve papel importante nesta história. Coube aos cientistas, Oswaldo Cruz e Carlos Chagas a árdua missão de elaborar estratégias de combate à doença. Ambos estiveram na Amazônia, conhecendo *in loco* a realidade desta extensa área do

território brasileiro, onde ocorrem todas as condições favoráveis para a perpetuação dos agentes causadores e da transmissão da malária. Oswaldo Cruz estabeleceu as bases para a profilaxia da malária para a região, enquanto Carlos Chagas demonstrou, por meio de estudos epidemiológicos, os altos riscos da transmissão da doença e a extrema gravidade da malária nas populações rurais (MARQUES; GUTIERREZ, 1994).

A penetração de grandes espaços da Amazônia foi intensificada nos anos 70 e 80, acelerando o processo migratório de indivíduos procedentes de diferentes estados das outras macrorregiões brasileiras. Atraídos por projetos de colonização agrícola, abertura de estradas, descoberta de minérios, construção agrícola e construção de hidroelétricas, milhares de pessoas, vindas de todas as partes do país, entre as quais havia vários portadores de malária, migraram para a região Amazônica (MARQUES; GUTIERREZ, 1994).

Obviamente, a abertura de estradas, a exploração mineral e a construção de hidroelétricas foram processos que se fizeram acompanhar por grande desmatamento na região, área que, em função de sua grande umidade, favorece em muito a evolução do mosquito transmissor da doença, pelo fato de que a variável climática é um dos fatores que interferem sensivelmente na presença e na densidade da população de anofelinos (NOGUEIRA, 2003).

Quando da ocupação territorial, as pessoas construíram suas casas perto dos rios ou às margens de igarapés, interrompendo, muitas vezes, o fluxo normal de água. Essa característica, acrescida pela falta de água canalizada, rede de esgotos e coleta de lixo adequada, possibilitou a formação de poços d'água perto das habitações (BARATA, 1995).

Nessas regiões, as pessoas são infectadas, continuamente, pelo plasmódio, o que leva a intensa resposta do sistema imunológico do hospedeiro, chamada imunidade naturalmente adquirida. Esse efeito protetor nem sempre confere proteção total, podendo, ao contrário, contribuir para a exacerbação do quadro fisiopatológico. Além disso, a imunidade naturalmente adquirida é de lenta aquisição e tem pouca duração, persistindo somente enquanto existir o contato entre o hospedeiro e o parasito. Até adquirir essa imunidade, todos são altamente vulneráveis (LEÃO, 1997).

Na região amazônica, há vastas áreas endêmicas da doença e também a ocorrência da doença não é homogênea, havendo diferentes situações epidemiológicas, em função das diferentes formas de ocupação do solo e das diversas modalidades de exploração econômica dos recursos naturais (BARATA, 1995). A partir de 1987 aumentaram os casos de malária do Brasil, registrando-se anualmente, mais de 500.000 [a grande maioria (98%) na região

Amazônica]. Este aumento pode ser devido, em parte, ao desinteresse do poder público a insuficiência de recursos para um eficaz combate ao mosquito e a precariedade das casas, o que dificultava o trabalho tradicional de borrifação doméstica (MARQUES & GUTIERREZ, 1994; BARROSO, 1999, SANTOS et al., 2010).

A quase totalidade dos casos de malária no Brasil é procedente da Amazônia Legal<sup>1</sup>, onde prevalecem características ambientais altamente favoráveis à permanência dos plasmódios, principalmente porque há bons criadouros naturais do anofelino-vetor (JARUDE et al., 2003).

No Brasil, a maior proporção de casos (99%) é verificada na Amazônia Legal, em que 84,4% correspondem ao *P. vivax*, seguindo-se o *P. falciparum* com 14,6% e o restante, 1,0%, correspondendo aos casos de malária mista (*P. vivax* + *P. falciparum*), *P. malariae* e *P. ovale*, este último importado da África, pois essa espécie de plasmódio inexistente no país (BRASIL, 2009, 2010).

Em áreas endêmicas de malária a susceptibilidade da infecção é maior nas mulheres grávidas do que em não grávidas. De acordo com Santos (2011), isso acontece porque o seu estado de imunidade se modifica durante a gestação, tornando-a mais suscetível às alterações no curso da gravidez, aumentando o risco de formas complicadas da doença, como anemia grave e óbito materno.

Os autores Veronesi e Foccacia (2006) estimam que a cada ano, aproximadamente 50 milhões de mulheres residentes em países endêmicos para malária se tornam gestantes e enfrentam, conseqüentemente, um risco aumentado de adquirir a doença e suas complicações. Contudo, a frequência da malária na gestação ainda é desconhecida em toda a região da Amazônia Legal. Outrora, foram encontrados casos procedentes, especialmente, dos Estados do Acre, Amazonas, Mato Grosso, Pará e Rondônia, em revisão realizada na Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde (LILACS), entre 1993 e 2009 (SANTOS, 2010).

O Ministério da Saúde no que tange à proteção da gestante e do conceito aos efeitos deletérios da malária, desde 2006, recomenda a realização do exame da gota espessa em todas as unidades básicas de saúde (UBS) responsáveis pelo controle pré-natal em áreas endêmicas nos estados da Amazônia Legal, com entrega do resultado do exame no mesmo dia e início do tratamento prontamente em caso de lâmina positiva; além de assegurar a adesão ao tratamento da Malária (BRASIL, 2006).

---

<sup>1</sup> Divisão política do território nacional que engloba nove Estados: Amazonas-AM, Amapá-AP, Acre-AC, Maranhão-MA, Mato Grosso-MT, Pará-PA, Rondônia-RO, Roraima-RR e Tocantins-TO.

Neste sentido, Ramos e Mafra (2007) descrevem que das 22 UBS de Macapá, 14 ainda não requisitam o exame gota espessa no pré-natal, como rotina, porque segundo os profissionais não há o repasse de informações por parte da Coordenação de Vigilância em Saúde (CVS).

### 2.3 EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA NO ESTADO DO AMAPÁ E CAPITAL

O Estado do Amapá encontra-se na Amazônia Legal, região caracterizada por florestas com clima equatorial quente-úmido e períodos de chuvas intensas. O que o torna área endêmica para a malária, por oferecer habitat natural para os anofelinos e está situado em uma região de alta incidência da endemia. Bem como, por apresentar certas peculiaridades de natureza físiográfica, tais como: cerrados, florestas, regiões de várzeas, regiões de lagos e a costa atlântica. O clima típico de zonas tropicais chuvosas, com períodos alternados de chuvas (de janeiro a julho) e estiagem (de julho a dezembro) o que, favorecem a existência das espécies vetoras – *Anopheles (N) darlingi*, *Anopheles (K) albitarsis* e *Anopheles (N) aquasalis* (SOARES; VALENTE; ANDRADE, 2007; ANDRADE, 2008).

De acordo com Andrade (2008), essas características contribuem para que o Estado se mantenha como uma área considerada de alto risco da endemia, que em seus municípios são registrados nos últimos dez anos casos positivos de malária (SOARES; VALENTE; ANDRADE, 2007; ANDRADE, 2008).

A frequência da malária na gestação ainda é desconhecida em toda a região da Amazônia Legal. No Amapá, de acordo com o SIVEP-Malária, o número de gestantes com a doença, no período de 2003 a 2012, foi de 2.587 casos, com o maior número de notificações nos anos de 2005 (441) e 2006 (495). Os municípios de Porto Grande e Oiapoque apresentaram as maiores incidências com 466 e 436 casos, respectivamente. O *P. vivax* foi à espécie predominante com 1.833 registros, o *P. falciparum* com 707 casos, o *P. malarie* e com 36 casos e a malária mista com apenas 11 notificações (MARTINS, 2014). Outro estudo (SANTOS; COUTO, 2013) encontrou 54 episódios de malária em gestantes atendidas em um hospital público de referência em Macapá, no período de 2009 a 2010, sendo o *P. vivax* a espécie mais frequente (56%), quando comparada com o *P. falciparum* (35%) e a forma mista (9%).

Em estudo feito no município de Macapá, capital do estado, por Ramos e Mafra (2007), onde foi realizada investigação epidemiológica sobre a prevalência de malária em gestantes

atendidas nos programas de pré-natal, no período de 2003 a 2006, foi encontrado que das 22 UBS de Macapá, 14 ainda não requisitam o exame gota espessa no pré-natal, como rotina, porque segundo os profissionais não há o repasse de informações por parte da CVS. Os mesmos autores descrevem ainda que foram registrados 223 casos de infecção da doença entre as 374 gestantes que realizaram o exame gota espessa no pré-natal, com distribuição anual de 29, 22, 94 e 78 casos nos respectivos anos de 2003, 2004, 2005 e 2006, cuja média do IPA foi de 11,19/1000 habitantes.

Os casos de malária em gestantes por local provável de infecção, no município de Macapá, nesse período, ocorreram principalmente nos bairros da zona norte (Brasil novo, Infraero I, Jardim felicidade e Novo horizonte), que corresponderam a 54,55% dos casos ocorridos na zona urbana, e outros 45,45% de casos na zona rural (Ilha dos porcos, Villa do coração, Vila de São Joaquim e Vila de São Tomé). Em relação à espécie de plasmódio que mais infectaram as gestantes, foi encontrada a seguinte distribuição: em 2003, a frequência para *P. vivax* foi de 20 casos para 09 de *P. falciparum*; no ano de 2004, houve redução importante, de 18 casos de *P. vivax*, 03 de *P. falciparum* e um de malária mista (*P. vivax* e *P. falciparum*); em 2005, ocorreu um aumento significativo, de 71 casos de *P. vivax* e 23 de *P. falciparum*; no ano de 2006, foram 61 casos de *P. vivax* e 17 de *P. falciparum* (RAMOS; MAFRA, 2007).

Outros autores que investigaram a situação da malária em gestantes na cidade de Macapá foram Carvalho e Medeiros (2008) que realizaram um levantamento sobre o diagnóstico da doença em gestantes atendidas no serviço de alto risco do Hospital da Mulher Mãe Luzia (HMML) no período de 2005 a 2008. Nesse estudo foram atendidas 257 gestantes com infecção malárica, cuja distribuição anual foi de: 77, 89, 72 e 19 casos nos respectivos anos de 2005, 2006, 2007 e 2008, este último até o mês de agosto. A população do estudo era procedente dos diversos municípios do Amapá, ilhas do Pará e áreas de garimpos. Quanto à espécie de plasmódio que mais infectaram as gestantes, pela análise de dados, os autores encontraram que o *P. vivax* foi a espécie mais frequente chegando a 50,9% dos casos, contra 26,45% por *P. falciparum* no mesmo período.

No Amapá, de acordo com dados disponibilizados pela Secretaria de Estado da Saúde (SESA), houve uma redução de 7% nos casos de malária entre os anos de 2015 e 2016. Os números mostram que de janeiro a dezembro de 2015 foram confirmados 13.068 casos em todo o Estado, já em 2016, foram 11.520 casos. Mesmo com essa diminuição, a SESA continua monitorando e avaliando as ações executadas pelos municípios, principalmente

aqueles que são considerados como área de risco, entre eles Mazagão, Santana, Macapá, Pedra Branca, Serra do Navio, Tartarugalzinho, Porto Grande e Calçoene (PANTOJA, 2017).

### 3 MALÁRIA NA GESTAÇÃO

O problema da infecção malárica em mulheres grávidas foi descrito inicialmente na Índia durante epidemias em 1908. Em Amistar foram registradas cerca de 4.600 mulheres grávidas com malária, causando 300 nascimentos prematuros e 1.100 registros de natimortos e abortos, chegando a 30% de interrupção da gravidez. Posteriormente em estudos conduzidos no Sri Lanka, durante uma epidemia entre 1934 e 1935, foi observada taxa de letalidade em mulheres grávidas de 13% e perda fetal ou índice de mortalidade neonatal de 67% (SINGH et al., 2001).

Em Serra Leoa, em 1925, um estudo relatou que o parto distócico (é o parto em que, apesar do útero se contrair normalmente, o bebê não consegue passar pela bacia por estar bloqueado fisicamente) aparecia como consequência de infecção maciça no espaço intervilo pelo *P. falciparum*, sendo a infecção placentária mais frequente do que a infecção no sangue periférico. Foi ainda, sugerido que recém-nascidos possuíam tolerância parcial e temporária a infecção malárica (MARTINEZ-ESPINOSA, 2003).

Em Saigon no ano de 1951 destacou que 14% dos abortos e natimortos estavam associados ao acometimento por malária durante a gestação. Em 1958, outro estudo, agora realizado na Nigéria mostrou que o parto prematuro estava relacionado à infecção da placenta por *P. falciparum*. Na década seguinte, 1968, foi estimado em Uganda, que havia redução na média de peso de recém-nascidos e que especialmente mulheres primigestas teriam maiores risco de susceptibilidade e vulnerabilidade a infecção malárica e em 1972 foi feita a correlação entre hiperpirexia (febre muito elevada, acima dos 41° Celsius, que alerta para uma situação grave que pode ter como consequência a morte) e aborto (MARTINEZ-ESPINOSA, 2003).

O impacto da infecção por malária varia, qualitativa e quantitativamente, de lugar para lugar; um simples ataque malárico pode incapacitar o indivíduo para o trabalho. Acomete populações pobres, podendo levar a morte ou uma série de sequelas, aumentando indiretamente a morbidade e mortalidade, especialmente em gestantes e crianças (REY, 2002).

Para a aquisição da doença, os principais grupos de risco são: as crianças, os adultos não imunes e as mulheres grávidas. Estas são particularmente vulneráveis à infecção por malária porque o seu estado de imunidade se modifica durante a gestação, tornando-as mais suscetíveis às alterações no curso da gravidez, aumentando o risco de formas complicadas da doença, como: anemia grave e óbito materno (CHAGAS, 2009).

Os fatores de risco biológico para a doença estão relacionados à população suscetível à infecção ou reinfecção, ao agente etiológico e a presença do vetor. Quanto à população suscetível no ciclo de transmissão, não existe a presença de vertebrados silvestres como reservatórios naturais da doença, sempre dependendo da presença de seres humanos infectados com micro e macro gametócitos para que haja sua transmissão, pois, o homem se constitui na principal fonte de infecção de importância epidemiológica (REY, 2002; CAMARGO, 2003; BRASIL, 2006).

Tauil (2002) relata em seu estudo, que os principais fatores biológicos para a doença, estão relacionados à presença de altas densidades de mosquitos vetores. Aliado a existência de população migrante sem imunidade adquirida naturalmente contra a doença e a prevalência de cepas de *P. falciparum*, que é considerada a forma mais grave, por causar o maior número de óbitos e apresentar resistência a medicamentos antimaláricos de uso seguro em campo (COUTO et al. 2001; FRASSON et al, 2009).

Santos (2011) destaca em seu trabalho, que 50% das produções nacionais e internacionais estudaram as alterações da malária na gestante e ou na placenta, procedentes de áreas endêmicas, isto é, da Amazônia Legal, sendo os Estados do Acre e Amazonas, as naturalidades nacionais mais descritas nas publicações encontradas. Ele afirma ainda que, a alteração no curso da gestação é mais frequente em gestantes durante o episódio agudo, sendo muito mais sucessível a ocorrência de prematuridade do que a interrupção da gestação (aborto), cuja ocorrência foi baixa.

Chagas (2009) destaca que foram analisadas as seguintes alterações da gestação: ameaça de aborto, aborto, ameaça de parto prematuro e parto prematuro em gestantes que apresentavam parasitas do gênero *Plasmodium* no sangue periférico. Esse estudo sugere que as gestantes que residem em áreas endêmicas e que apresentam infecção placentária, principalmente as primigestas, apresentam risco aumentado de anemia e alteração na circulação útero placentária, determinando deficiência de nutrientes, contribuindo para o baixo peso ao nascimento (por prematuridade ou retardo no crescimento intrauterino) e mortalidade infantil.

Outros autores que estudaram as alterações da malária no curso da gravidez foram Jarude et al. (2003), quando realizaram estudo sobre as características epidemiológicas, clínico laboratoriais e terapêuticas utilizadas nas grávidas portadoras de malária. Em consequência, Martínez Espinosa (1998, 2003) afirma que o fato da placenta se constituir num local propício para a multiplicação do parasita torna as grávidas mais susceptíveis à malária,

com exacerbação dos sintomas e maior risco de complicações. Além disso, reitera que a doença na grávida deve ser considerada potencialmente grave, especialmente se a mulher for primigesta, não tiver história de malária prévia ou se o agente etiológico for o *P. falciparum*.

As mulheres grávidas sofrem alterações hormonais e redução da imunidade, uma vez que a placenta tem a capacidade de se proteger do sistema imunitário inato e adaptativo materno. Esta supressão da imunidade as torna mais vulneráveis à malária e, havendo infecção, a severidade da doença é maior (MENS, 2010). Já Martínez Espinosa (2004) nos diz que, a gestação torna a mulher mais vulnerável aos efeitos da doença fazendo com que as formas complicadas de malária sejam mais frequentes em gestantes.

Placentas de mulheres expostas a *P. vivax* apresentaram pouca evidência de *Plasmodium* ou *hemozoin*, mas ainda exibiram mais lesões do que as placentas de mulheres não expostas a *Plasmodium*, especialmente quando as infecções ocorreram duas vezes ou mais durante a gravidez. Um score de *vivax* foi desenvolvido usando esses três parâmetros (e não evidência de *Plasmodium*) que diferencia entre placentas de mulheres expostas e expostas de *P. vivax*. Esta pontuação ilustra a importância de uma gestão adequada da malária de *P. vivax* durante a gravidez (SOUZA et al, 2013).

Pouco se sabe quanto ao potencial de *P. vivax* para induzir malária placentária mesmo patologia placentária. Apesar das evidências apontadas por Rijken (2012) e McGready (2011) de que as infecções por *P. vivax* estão associadas a um aumento das chances de aborto espontâneo, a ocorrência de restrição de crescimento intrauterino e o efeito documentado sobre o peso ao nascer (NOSTEN, 1999; RIJKEN, 2012), há pouca informação disponível sobre os mecanismos patológicos que levam a esses efeitos adversos. Poucos estudos dirigiram sua atenção para a histopatologia placentária presente nos casos de *P. vivax* infecção durante a gravidez. E, daqueles que têm, nenhum foi conduzido na região amazônica do Brasil (McGREADY, 2004; PAREKH, 2010) que compreende um cenário único devido à alta proeminência de *P. vivax* e à disponibilidade pronta do diagnóstico de malária e do tratamento primário (JOSELI, 2010 e BRASIL, 2009).

A redução do peso ao nascer do recém-nascido no termo (pequeno para idade gestacional) foi encontrada associada à infecção por *P. vivax* durante a gravidez. Além disso, a infecção por *P. falciparum* durante a gravidez foi associada a partos prematuros, o que está relacionado com partos prematuros tardios. No estudo apresentado por Dombrowski (2018) apesar da diminuição dos casos de malária durante o período do estudo (janeiro a dezembro de 2009), houve evidências dos efeitos deletérios da malária gestacional em uma área de baixa

transmissão na região amazônica. Independentemente das espécies de *Plasmodium*, a malária durante a gravidez representa um risco para a redução do peso ao nascer dos recém-nascidos, destacando o impacto que *P. vivax* tem no feto.

Considera-se que o peso reduzido dos neonatos de mães infectadas com malária é causado, principalmente, por atraso do crescimento intrauterino e parto prematuro. Em regiões tropicais e subtropicais, onde a malária é endêmica e os recursos são escassos, o nascimento de bebês com baixo peso é particularmente problemático, pois aumenta o risco de mortalidade infantil (BRABIN, et al. 2004; DESAIN, 2007). Os mecanismos de dano que o *Plasmodium* causa na mãe e no feto são pouco conhecidos, assim como a resposta imunológica da mãe, ainda que evidente a vulnerabilidade da grávida e seu produto (NOSTEN, et al. 2004). Para Dorman (2000), o feto de uma mulher com malária sintomática durante a gestação pode ter alterações no ritmo cardíaco como: taquicardia, a perda da variabilidade basal ou desacelerações, sugerindo sofrimento fetal agudo.

Nos estudos de Fonseca e Maestre (2009) constatou-se que o *P. vivax* foi à espécie plasmodial amplamente dominante na malária gestacional (76%). Essa prevalência de Plasmódio também foi observada nos estudos de Jarude et al. (2003) e Martínez Espinosa (2003), cuja dominância foi de 53% e 82% respectivamente.

Ainda sobre o estudo de Martínez Espinosa (2003), segundo a gota espessa que seria o exame mais utilizado para detecção da malária, quase todas as mulheres com malária gestacional tiveram malária placentária, cuja prevalência foi de 11,7%. Porém, poucas mulheres com malária placentária tiveram filhos com malária congênita, cuja proporção foi de 2,7%. Em uma revisão de estudos de base hospitalar Van Geertruyden et al (2004) aponta que a malária placentária foi associada com o dobro do risco de prematuridade (ODDS RATIO: 2,2), sendo as mulheres com poucas gestações as que têm maior risco, embora esta análise não inclua o efeito da paridade.

Entre as doenças causadas por protozoários, a de maior impacto nas populações do mundo, sendo um grave problema de saúde pública em países subdesenvolvidos, isso porque os plasmódios são encontrados em áreas onde habita quase a metade da população mundial. Na América Latina, onde prevalecem características ambientais altamente favoráveis à permanência dos plasmódios e principalmente porque há bons criadouros naturais do vetor, o maior número de casos é verificado na Amazônia Legal com registros de 500 mil casos por ano (WHO, 2005).

Na gestante, a malária pode ter evolução com complicações duas vezes mais frequentemente que na mulher não gestante. Na primeira metade da gestação se observa taxa de aborto em 30% das oportunidades, enquanto que na segunda metade, existem evidências de imunossupressão materna com evolução mais tormentosa da malária.

Segundo Dombrowski (2017), as mudanças placentárias que levam a alguns desses efeitos prejudiciais foram estudadas, mas os mecanismos que levam a essas mudanças ainda não estão totalmente elucidados. As infecções por *Plasmodium* durante a gestação representam um problema para a saúde das mães e seus recém-nascidos, levando ao nascimento de bebês com baixo peso, partos prematuros, abortos e até a mortalidade materna.

A autora, Dombrowski (2017), salienta que, a placenta, em seu papel de ponte entre mãe e feto, sofrerá ou mediará as lesões que eventualmente levam a esses desfechos adversos. As infecções por *plasmodium* durante a gravidez podem afetar o metabolismo da placenta, suas funções e até mesmo sua arquitetura. Estas alterações são bem descritas na África subsariana, onde as infecções por *P. falciparum* predominam, mas pouco se conhece em áreas onde o *P. vivax* é predominante.

### 3.1 SINTOMATOLOGIA E DIAGNÓSTICO

A principal manifestação clínica da malária em sua fase inicial é a febre, associada ou não a calafrios, tremores, suores intensos, dor de cabeça e dores no corpo. A febre na malária corresponde ao momento em que as hemácias estão se rompendo. A pessoa que contraiu a doença pode ter também, dentre outros sintomas, vômitos, diarreia, dor abdominal, falta de apetite, tonteira e sensação de cansaço (FERREIRA & ALVARADO, 1991).

Via de regra, as infecções causadas pelo *P. vivax* e *P. malariae* são benignas com baixos índices de mortalidades, situação oposta quando se trata das infecções causadas pelo *P. falciparum* (NEVES, 2003). No estágio agudo, a malária por *P. falciparum* pode estar associada à parasitemia crescente, hipotensão, hipertermia, complicações renal, pulmonar e cerebral (FITZGERALD, 1982). A demora no diagnóstico e na instituição de terapia eficaz constitui importante razão de mortalidade (NEVES, 2003).

O *P. vivax* é a espécie com maior prevalência na Amazônia e representa, territorialmente, a malária mais distribuída em todo o mundo, apresentando formas hepáticas quiescentes, os hipnozoítos, que fazem parte do ciclo tecidual, como foi demonstrado experimentalmente por Short & Garnham em 1948, confirmando a hipótese de Grassi. Os

hipnozoítos em humanos foram descritos por Krotoski (1980), que demonstrou o seu desenvolvimento diretamente dos esquizontes pré-eritocitários, sendo os responsáveis pelas recaídas (ALECRIM, 2000).

Existem variações quanto ao período de reaparecimento dos parasitas no sangue periférico, provavelmente relacionado com as cepas, que determinam diferentes padrões de recidiva. Quando comparadas as zonas tropicais e temperadas, nestas últimas, o tempo de reaparecimento da parasitemia é mais longo, pois a recaída depende diretamente da cepa, por estar diretamente ligada ao hipnozoíto (ALECRIM, 2000; KROTOSKI, 1980).

Na malária causada pelo *P. vivax* o período de incubação da infecção varia de 12 a 17 dias, podendo se prolongar de oito a nove meses, como tem sido observado com as cepas das zonas temperadas e frias (ALECRIM, 2000).

As manifestações clínicas na malária pelo *P. vivax* varia de paciente para paciente e está na dependência de seu estado imune. Na primeira infecção, em pacientes não imunes, a febre pode alcançar 40°C e os sintomas e sinais podem ser mais acentuados, como artralgia, fadiga, calafrio, náuseas, vômitos e icterícia (WARRELL, 1993). Nas recidivas, esses sintomas geralmente são mais brandos, o que demonstra o papel do estado imune do infectado na sintomatologia da doença. Foi relatado em estudo que nativos do Estado de Rondônia infectados pelo *P. vivax* apresentaram-se assintomáticos, demonstrando que esse quadro, apesar de não ser comum na Amazônia, entretanto, pode ser encontrado (CAMARGO et al., 1999). Na literatura há relatos de malária grave associada ao *P. vivax*, principalmente nas áreas de alta endemicidade onde pode ocorrer manifestação atípica da doença (WARRELL, 1993; GROBUSCH, KREMSNER, 2005).

Na malária grave causada pelo *P. falciparum*, ocorrem complicações potencialmente fatais. Na literatura encontra-se descrita uma quantidade de formas clínicas de malária grave causada por esta espécie de plasmódio. Sendo assim descritas malária cerebral, malária pulmonar, insuficiência renal aguda (IRA), malária algida, coagulação intravascular disseminada, forma colérica, hiperperexia, forma biliosa, esplenomegalia tropical e outras (SOUZA et al., 1997).

O diagnóstico de malária habitualmente é feito pelo exame de gota espessa coletado por punção digital e distendido em lâmina. Considerado padrão ouro, com o encontro do parasito nas suas formas sexuadas e assexuadas no interior das hemácias, identificando a espécie e a parasitemia. Essa técnica continua sendo o método mais econômico, independente do progresso que se tem alcançando com métodos não-microscópicos para o diagnóstico da

malária. A gota espessa proporciona uma camada de três a cinco de sangue numa área de um cm<sup>2</sup>, é corada com corante não fixado de Fields ou Giemsa (BRASIL, 2005a).

Pode-se, ainda, calcular a densidade da parasitemia em relação aos campos microscópicos examinados. Um aspecto importante é que a lâmina corada pode ser armazenada por tempo indeterminado, possibilitando o futuro controle de qualidade do exame. A técnica demanda cerca de 60 minutos, entre a coleta do sangue e o fornecimento do resultado. Sua eficácia diagnóstica depende da qualidade dos reagentes, de pessoal bem treinado e experiente na leitura das lâminas e de permanente supervisão (BRASIL, 2001; BRASIL, 2003, 2009).

A realização do hemograma completo permite a avaliação de alterações quantitativas (hematimetria, hematócrito e hemoglobinometria) e qualitativas (volume corpuscular médio, concentração média de hemoglobina e hematoscopia), sendo um exame complementar de apoio ao acompanhamento do diagnóstico e tratamento do paciente de malária, fornecendo parâmetros para a determinação do perfil hematológico dos pacientes (HALDAR; MOHANDAS, 2009).

Os testes de diagnóstico rápido (TDRs) fazem uso do princípio da imunocromatografia, mas são de pouca sensibilidade na presença de baixa parasitemia e a antigenemia. Podem persistir positivos por semanas além da infecção atual, conduzindo a um diagnóstico falso-positivo. Na prática, a maioria desses testes apresenta elevado custo ou ainda não foi totalmente validado para uso laboratorial nos casos suspeitos de infecção malárica. Outro meio de diagnóstico é a técnica de PCR (Reação em cadeia mediada pela polimerase), que detecta e amplifica o DNA (ácido desoxirribonucleico) do parasito, é mais sensível, promove diferenciação das espécies e tem potencial para detectar níveis baixos de parasitemia. Embora, também seja de custo elevado, já se encontra validado (BRASIL, 2005a; MANGOLD et al., 2005).

Portanto, a malária é responsável pelos menores indicadores de saúde, principalmente entre a população: infantil, gestantes e indivíduos procedentes de região de transmissão instável. Nas grávidas, a imunodepressão associada ao período gestacional e aquela decorrente da multiplicação do plasmódio na placenta concorrem, juntamente com outros fatores (anemia ferropriva, deficiências dos serviços de pré-natal, etc.), para a exacerbação das manifestações e das complicações clínicas, bem como dos efeitos sobre o concepto (JARUDE et al., 2003).

Com relação à malária gestacional, o parasito pode ser encontrado tanto no sangue periférico, quanto na placenta, podendo somente a presença no sangue periférico de uma gestante definir como caso. A introdução da pesquisa do parasito no sangue da placenta incrementa este diagnóstico, sendo constatada por meio de estudos sua maior sensibilidade (ROGERSON et al., 2003; ANCHANG-KIMBI et al., 2009).

A histologia placentária é um exame que, quando possível, pode ser utilizado para o diagnóstico de malária em gestantes. Histologicamente, malária placentária é caracterizada pela presença do parasito e leucócitos dentro dos espaços intervilosos, pigmento hemozoínico dentro dos macrófagos, depósito de fibrina e proliferação da membrana trofoblástica. A ação direta do parasito parece ser improvável causa, mas os leucócitos através da produção de citocinas podem estar associados com o engrossamento da membrana basal trofoblástica, causando um bloqueio mecânico para o transporte de oxigênio e nutrientes (MATTELLI et al., 1997; ROGERSON et al., 2003).

Avaliação histológica permite identificar os diferentes estágios da infecção, segundo classificação de Bulmer, mostrando sinais de infecção ativa, quando se encontra o parasito nos espaços intervilosos e ausência ou presença mínima do pigmento hemozoínico; crônica pela presença do parasito e do pigmento hemozoínico nos monócitos intervilosos e infecção passada quando não se identifica o parasito, mas uma abundância de pigmento em vários locais, entre eles, nos depósitos fibrinóide periviloso, dentro do citoplasma dos macrófagos e na decídua. Após resolução da infecção, o pigmento persiste por um tempo somente dentro da fibrina e depois desaparece (MATTELLI et al., 1997; ROGERSON et al., 2003; ANCHANG-KIMBI et al., 2009).

### 3.2 FISIOPATOLOGIA DA MALÁRIA EM GESTANTES

A fisiopatologia da doença é determinada pelo fato da placenta ser considerada um dos sítios importante para multiplicação do parasito e favorecida pela imunossupressão celular que ocorre durante a gravidez, levando à perda do estágio de “premunição” adquirida através da exposição frequente ao parasito. Esta falha sistêmica ou local da resposta imunológica, por um lado protege o feto contra a ação do sistema imunológico, mas por outro o deixa menos resistente às infecções. Outros fenômenos relacionados diretamente à imunossupressão, como a elevação na concentração de corticosteroides de origem placentária e adrenal, em especial a cortisona livre, o aumento de alfa-2-glicoproteína inibindo a transformação blástica dos

linfócitos, ambas consideradas substâncias imunossupressoras e elevadas no soro das gestantes, colaborando também com a patogênese da doença (NOSTEN et al., 1999; SOARES JUNIOR, 1999; ALVAREZ et al., 2005).

A placenta é um órgão que surge com o crescimento do feto e das suas necessidades nutricionais, a partir do segundo mês de vida com aumento das vilosidades coriônicas secundárias e terciárias encontrada no trofoblasto, que é formado pelo citotrofoblasto e sincitiotrofoblasto. Neste momento também surge a formação da circulação materno-fetal com a formação dos espaços intervilosos. Por volta do quarto mês, a placenta se constitui de uma parte fetal formada pelo corion frondoso e uma parte materna, formada pela decídua basal e na zona juncional feto materna as células trofoblásticas e deciduais se misturam. A placenta tem a função de troca de produtos metabólicos (nutrientes e eletrólitos), gasosos e transmissão de anticorpos maternos. Ao nascimento, com gestação a termo tem forma discoide, diâmetro de 15 a 25 centímetros, espessura de três centímetros e pesa cerca de 500 a 600g. São observados na parte materna os cotilédones, oriundos dos septos deciduais e na parte fetal o cordão umbilical (SADLER, 2005).

A susceptibilidade das grávidas à malária, principalmente ao *Plasmodium falciparum*, pode ser explicada pela presença exclusiva na placenta de receptores como o sulfato de condroitina A (CSA) e Ácido Hialurônico (HA), existentes em grande quantidade neste órgão, os quais facilitam a adesão dos eritrócitos parasitados às células da microcirculação, favorecendo a aglutinação. Assim, os eritrócitos infectados (EI) são sequestrados e multiplicam-se no ambiente placentário, determinando a doença placentária. Foi também sugerido a ligação destes eritrócitos com as imunoglobulinas, como um mecanismo adicional na infecção da placenta (FRIED; DUFFY, 1996; SOARES JUNIOR et al., 1999; BEESON et al., 2002; PINEROS; BLAIR, 2002; MARTINEZ-ESPINOSA, 2004; RESENDE et al., 2009).

A característica fundamental da patogênese é a sequestração do parasito e o seu acúmulo nos eritrócitos da placenta, facilitado pela existência dos receptores superficiais específicos e o fenômeno da citoaderência, intermediada por derivados proteicos do parasito existentes na membrana do eritrócito. Isto resulta em um baixo fluxo venoso e maior acúmulo de eritrócitos infectados nos espaços intervilosos, seguido de infiltração por células inflamatórias, liberação de mediadores pró-inflamatórios, causando alterações patológicas implicando em mudanças no binômio materno-fetal. O espaço interviloso é o principal compartimento para a troca de nutrientes e fornecimento de oxigênio para o feto e de extrema

importância para o desenvolvimento fetal (FRIED; DUFFY, 1996; UNEK, 2009; MENS et al., 2010).

A adesão celular que ocorre nos órgãos, como a placenta e o cérebro é característica de formas maduras do parasito (trofozoítos pigmentados, esquizontes), os quais aparecem 16 a 48 h do ciclo de vida do parasito. Esta adesão promove, o desaparecimento destas formas assexuadas na circulação periférica, devido a sequestração que ocorre no leito vascular, diminuindo a depuração esplênica, caracterizando as formas graves da doença. Até o momento não há registro de acúmulo de formas evolutivas sexuadas (gametócitos) do parasito e sequestração placentária. Embora já tenha sido proposto que formas do parasito em seu estágio inicial, também possam apresentar o fenômeno da adesão (BEESON et al., 2002).

O sequestro dos eritrócitos infectados na placenta deve-se à presença exclusiva dos receptores CSA e HA, que são expressos pelo sinciotrofoblasto. Entretanto, às vezes, em biópsia placentária pode-se não encontrar os eritrócitos infectados aderidos e sim retidos nos espaços intervilosos ou em depósitos de fibrina (BEESON et al., 2000; ROGERSON et al., 2007). Ao contrário do que se pensava sobre a espécie *P. vivax* não sequestrar eritrócitos infectados na placenta e, portanto, não causar alterações placentárias, em estudo recente foi demonstrado que os eritrócitos infectados por *P. vivax* foram capazes de realizar a citoaderência com reconhecimento dos receptores e também mediada por proteínas, sendo que em menor intensidade, quando comparados com a espécie *P. falciparum* (CARVALHO et al., 2010).

Está bem estabelecido que a imunidade adquirida para *P. falciparum* depende do tempo e de repetidas exposições ao parasito, sendo efetiva para esta espécie nas zonas de alta transmissão, onde a idade tem sido considerada como o reflexo do grau de exposição. A imunidade desenvolvida está associada com diferentes classes de anticorpos, revelando a importância de considerar a qualidade da resposta (OLIVEIRA- FERREIRA et al., 2010).

A formação de imunidade específica para malária é adquirida pela população, mas contrariamente à situação da maioria das infecções virais e bacterianas, na malária, a resposta imune protetora não é particularmente efetiva. Várias parecem ser as causas: a estrutura dos antígenos parasitários e sua considerável diversidade que dificulta a resposta imune influenciando a sobrevivência do parasito, a liberação de exo-antígenos e/ou de mediadores celulares produzidos em resposta ao parasito modula a resposta imune tornando-a menos eficiente. Finalmente outro ponto importante é a localização intracelular do parasito e ausência de moléculas de Complexo Histocompatibilidade (CPH) nos eritrócitos. Está bem

definida e considerada efetiva a resposta imune espécie - específica, com formação de anticorpos em áreas de alta endemicidade, correlacionada com a idade, refletindo o grau de exposição (SCOPEL et al., 2005).

Em mulheres não grávidas e nas multigestas residentes em áreas altamente endêmicas, é detectada a produção de anticorpos que previnem a citoadesão dos eritrócitos infectados, promovendo uma redução da carga parasitária inicial. Outros anticorpos estudados para múltiplos antígenos de diferentes estágios do parasito também contribuem na proteção da malária placentária (TAYLOR et al., 2004).

### 3.3 PARTO PREMATURO DEVIDO À MALÁRIA

A infecção da placenta por diversas etiologias incluindo malária resulta como consequência para o binômio materno-fetal, o abortamento, parto prematuro, baixo peso ao nascimento (BPN), restrição ao crescimento intrauterino (RCIU), natimortalidade e malária congênita. O BPN está associado à elevada mortalidade durante o primeiro ano de vida, resultante principalmente do sequestro placentária das hemácias com redução do transporte de oxigênio, sendo agravado pela anemia. Um intenso infiltrado inflamatório constituído predominantemente por macrófagos desenvolve-se no espaço intervilloso da placenta, com consequente produção de citocinas pró-inflamatórias e deterioração da função placentária, fato este visto experimentalmente em placentas de camundongos usando infecção pelo *P. berghei* que suscitou uma resposta inflamatória de infiltrado mononuclear (MCGREGOR, 1984; MENÉNDEZ, 1995; MILLER; SMITH, 1998; MENÉNDEZ, 2000; BRABIN, 2004; PARISE et al., 2003; NERES et al., 2008).

Define-se como parto prematuro (ou pré-termo) aquele cuja gestação termina entre a 20<sup>a</sup> e a 37<sup>a</sup> semanas ou entre 140 e 247 dias após o primeiro dia da última menstruação. O parto pré-termo é decorrente de circunstâncias diversas e imprevisíveis, em todos os lugares e classes sociais. Atualmente pode ser estratificado em três categorias: leve (entre 32 e 36 semanas de gestação), moderada (28 e 31 semanas) e severa (abaixo de 28 semanas) (RAMOS et al., 2001).

A ocorrência de morbimortalidade perinatal é inversamente proporcional à idade gestacional do parto. Estudos epidemiológicos têm apontado fatores de risco para a prematuridade: fatores sócios demográficos; gestantes jovens; grau de pobreza; processos patológicos (hipertensão, gemelaridade, infecções, transtornos placentários, má nutrição,

toxemia gravídica); comportamentos aditivos da gestante (uso do cigarro, drogas e álcool) (RAMOS; CUMAN, 2009). Crianças que nascem nessas condições de prematuridade estão sujeitas a várias doenças que complicam o período neonatal, como por exemplo: excessiva icterícia, dificuldade respiratória, infecções, doenças metabólicas, danos cerebrais e prejuízo neurológico (CARVALHO et al, 2001; CHAGAS et al, 2009).

A prematuridade é um dos grandes problemas de saúde pública, por contribuir fortemente para a elevada taxa de morbimortalidade infantil. Possíveis fatores de risco que colaboram para sua ocorrência têm sido investigados, incluindo características demográficas e socioeconômicas, comportamentos inadequados relacionados à saúde, fatores emocionais, doenças durante a gravidez, gemelaridade, história obstétrica e principalmente cuidados pré-natais inadequados (VETTORE; DIAS; LEAL, 2013; RAMOS; CUMAN, 2009).

Existem inúmeras causas para a ocorrência de um parto pré-termo, e a maioria delas podem ser evitáveis (infecções urinárias, vulvovaginites, pré-eclâmpsia), quando detectadas e tratadas precocemente. Para isso, enfatiza-se a importância de uma acurada avaliação gestacional, visando identificar e tratar os problemas de forma a erradicar os fatores de risco que podem levar a uma interrupção precoce da gestação (ANVERSA et al., 2012; GONÇALVES; CESAR; SASSI, 2009).

A etiologia do nascimento pré-termo não é bem conhecida. Muitos fatores de risco clássicos como infecções, partos múltiplos, hipertensão induzida pela gravidez, tabagismo materno e uso de drogas ilícitas na gravidez, trabalho extenuante, baixo índice de massa corpórea, ganho de peso insuficiente na gravidez, reprodução assistida, colo uterino curto, intervalo interpartal curto, baixa escolaridade, raça negra e história anterior de nascimento pré-termo<sup>11</sup> têm sido responsabilizados por apenas um terço dos partos prematuros (KRAMER, 2000).

Segundo o Lawn (2010) no Relatório global sobre parto prematuro e nascimento fetal, as etiologias de parto prematuro e abortos, diferem pela idade gestacional, genética e fatores ambientais. Aproximadamente 30% de todos os partos prematuros estão indicados para complicações maternas ou fetais, como a doença materna ou a restrição do crescimento fetal. As vias comumente reconhecidas que levam ao parto prematuro ocorrem mais frequentemente durante a idade gestacional indicada: (1) inflamação causada por infecção (22-32 semanas); (2) hemorragia decidual causada por trombose uteroplacentária (parto prematuro ou tardio); (3) estresse (32-36 semanas); E (4) distensão uterina, muitas vezes

causada por múltiplos fetos (32-36 semanas). Outros fatores incluem: insuficiência cervical, tabagismo e infecções sistêmicas.

No entanto, ainda são escassos os trabalhos que investigam os aspectos genéticos envolvidos na epidemiologia do nascimento pré-termo. A suscetibilidade genética é importante para considerar se um indivíduo portador de uma determinada variação genética tem maior risco de ser afetado por um determinado evento.

### 3.4 ESTRATÉGIAS E POLÍTICAS DE CONTROLE DA MALÁRIA NA GESTAÇÃO

Na década de 30, chegou ao Brasil, pelo do litoral nordestino, por meio das lanchas rápidas entre Dakar (Senegal) e Natal (RN), o *Anopheles gambiae* que no nordeste brasileiro adaptou-se facilmente e provocou uma terrível epidemia nas áreas rurais, com cerca de 14 mil mortes nos anos de 1938 e 1939 (DEANNE, 1988, 1989, 1992).

Em 1939, foi criado o Serviço de Malária do Nordeste (SMN) pelo DNS com o apoio da Fundação Rockefeller. Registra-se o fato de que a campanha contra o *A. gambiae*, comandada pelo entomologista americano Fred Soper, da Fundação Rockefeller, conseguiu, em apenas 14 meses, a façanha de erradicar esse anofelino da região nordestina (SOPER; WILSON, 1943).

Em 1941 a malária afetava milhões de brasileiros, o que levou a criação do Serviço Nacional de Malária (SNM) dando início ao uso do diclorodifeniltricloroetano (DDT) no combate aos anofelinos, em áreas urbanas. Este programa foi mantido até a criação do Departamento Nacional de Endemias Rurais (DNERU) que absorveu também outros serviços de combate a doenças infecciosas (MARQUES; GUTIERREZ, 1994).

Em 1958 foi criada a Campanha de Erradicação e Controle da Malária (CCEM) que encabeçou um programa nacional de combate à malária. Em 1959, enfatizou-se a capacitação dos recursos humanos e o fortalecimento da estrutura administrativa para apoiar as missões de campo (MARQUES; GUTIERREZ, 1994).

Em 1970 foi criada a Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAN), que absorveu a CCEM e o DNERU e manteve o programa de combate à malária entre suas atividades prioritárias durante os vinte anos de sua existência (MARQUES; GUTIERREZ, 1994).

Em 1991 foi instituída a Fundação Nacional de Saúde (FNS), agrupando a Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAN), a Fundação SESP e outros programas do Ministério da Saúde, com jurisdição em todo território nacional.

Na década de 90 acontece a assinatura do Acordo de Empréstimo do Governo Brasileiro com o Banco Mundial, para execução do Projeto de Controle da Malária na Bacia Amazônica (PCMAM), com o objetivo de fortalecer institucionalmente as ações de controle da doença. Concomitantemente, foi criado um grupo de trabalho, a pedido do governo Brasileiro, junto à Organização Pan-Americana-OPAS/OMS para cooperação técnica junto a Fundação Nacional de Saúde (MARQUES; GUTIERREZ, 1994; TAUIL, 2002).

A Conferência Interministerial, realizada em Amsterdã, em 1992, lançou novas bases para erradicação da malária. Ela estabeleceu uma “Estratégia Global”, que tem como uma das metas a redução dos índices de mortalidade (LOIOLA et al., 2002). O Ministério da Saúde, diante da grave situação epidemiológica apresentada no ano de 1999, lançou em 20 de julho de 2000 o Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária na Amazônia Legal – PIACM (LOIOLA et al., 2002; TAUIL, 2002).

Diante do exposto, prioridades em saúde devem ser estabelecidas para guiar o gerenciamento de pesquisa e desenvolvimento para produzir medicamentos novos para tratar doenças negligenciadas ainda frequentes no Brasil, como tuberculose, malária, hanseníase, leishmaniose, esquistossomose, doença de chagas e dengue (WHO, 2013; BARRETO et al., 2011 e VIDOTTI, 2008)

De acordo com o Ministério da Saúde, por meio de uma política nacional de tratamento da malária, orienta a terapêutica a disponibilizar os medicamentos antimaláricos utilizados em todo o território nacional, em unidades do Sistema Único de Saúde (SUS).

As gestantes com malária podem ser de difícil abordagem terapêutica devido à riqueza de parasitos nas vilosidades placentárias, assim como à depressão imunológica e fisiológica da gravidez, ao risco de hipoglicemia agravada pelo uso do quinino e à possibilidade de os medicamentos utilizados poderem ser tóxicos para a mãe e ou o feto. Portanto, é necessário se fazer análise criteriosa do caso, para definir qual a opção terapêutica a ser instituída. Se possível, a gestante com malária deve ser hospitalizada para permitir atenção diferenciada (LEÃO, 1997; VERONESI; FOCACCIA, 2006).

Foi determinado pelo Ministério da Saúde (MS) que, em áreas endêmicas para malária, todas as unidades básicas de saúde (UBS) responsáveis pelo controle pré-natal

realizem o exame da gota espessa, que é o método adotado oficialmente, no país, para o diagnóstico dessa doença em cada visita da gestante ao ambulatório (BRASIL, 2006).

Os objetivos do tratamento da malária visam abolir o ciclo de reprodução sanguínea do parasito responsável pelas manifestações clínicas agudas da doença e pelas eventuais complicações, os quais podem ser resumidos em:

- a) interrupção da esquizogonia sanguínea, responsável pela patogenia e manifestações clínicas da infecção;
- b) destruição de formas latentes do parasito no ciclo tecidual (hipnozoítas) das espécies *P. vivax* e *P. ovale*, evitando assim as recaídas tardias;
- c) interrupção da transmissão do parasito, pelo uso de drogas que impedem o desenvolvimento de formas sexuadas (gametócitos) (BRASIL, 2010, p. 15).

Além disso, a decisão de como tratar o paciente com malária deve ser precedida de informações que indicam a gravidade da doença e necessidade de hospitalização, sobre os seguintes aspectos:

- a) espécie de plasmódio infectante, pela especificidade dos esquemas terapêuticos a serem utilizados;
- b) idade do paciente, pela maior toxicidade para crianças e idosos;
- c) história de exposição anterior à infecção uma vez que indivíduos primoinfectados tendem a apresentar formas mais graves da doença;
- d) gravidez e outros problemas de saúde;
- e) gravidade da doença, pela necessidade de hospitalização e de tratamento com esquemas especiais de antimaláricos (BRASIL, 2010, p. 16).

No Brasil, a quase totalidade dos casos de malária em gestantes ocorre na Amazônia Legal, onde permanecem condições ecologicamente propícias à transmissão, em função dos fenômenos ambientais que facilitam a manutenção e a formação de criadouros naturais do anofelino, o principal vetor da doença (CHAGAS, 2009).

Neste sentido, a OMS recomenda uma abordagem que inclui o diagnóstico precoce da malária durante a gravidez e o tratamento rápido e eficaz da doença como estratégias mais importantes para a prevenção da malária grave e suas consequências deletérias à gestante e ao concepto, além da morte de malária por *P. falciparum* (WHO, 2006).

Diante disso, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do MS, como política de controle da doença em gestantes, recomenda:

- a) Realização do exame gota espessa nas gestantes, em todas as consultas de pré-natal nos Estados da Amazônia Legal onde a doença é endêmica;
- b) Registro na ficha do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica (SIVEP) - Malária, de todos os exames realizados, ressaltando-se a importância de preencher o campo "gravidez";
- c) Entregar o resultado do exame no mesmo dia e iniciar o tratamento prontamente em caso de lâmina positiva;
- d) Assegurar a adesão ao tratamento indicado no Manual de Terapêutica do MS;

e) Orientação à gestante quanto aos efeitos da malária durante a gravidez enfatizando a importância de procurar atendimento rápido quando necessário” (BRASIL, 2006, p. 02).

Outra medida de prevenção da malária em gestantes é a quimioprofilaxia (QPX), que consiste no uso de drogas antimaláricas em doses subterapêuticas, a fim de reduzir formas clínicas graves e o óbito materno devido à infecção por *P. falciparum*. Entretanto, esta medida não tem sido adotada devido à resistência do *P. falciparum* à cloroquina e outros antimaláricos, à toxicidade e custo mais elevado de novas drogas, exceto em situações especiais, como missões militares, religiosas, diplomáticas e outras (BRASIL, 2005a).

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 TIPO DE ESTUDO/MÉTODO

Este estudo empregou o método epidemiológico descritivo de série de casos, com coleta de dados secundários e retrospectivos, do período de 2012 a 2016, obtidos no setor de Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Hospital da Mulher Mãe Luzia (HMML), na cidade de Macapá (AP).

Segundo Gil (2010) “o estudo documental é aquele que utiliza materiais que não receberam ainda um tratamento analítico ou que ainda podem ser reelaborados de acordo com os objetos da pesquisa”.

Optou-se pela abordagem quantitativa, porque se expressou a realidade, submetendo-a a modelos estatísticos, que de acordo com Richardson (1999), o método quantitativo representa, em princípio, a intenção de garantir a precisão dos resultados, evitar distorções de análise e interpretação.

### 4.2 CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DE ESTUDO

O HMML foi o local de estudo e está localizado na Avenida FAB, nº 83, bairro central, na cidade de Macapá, no Estado do Amapá. É um órgão público vinculado à Secretaria de Estado da Saúde do Amapá (SESA). Foi fundado em 1953, no governo do Capitão do Exército Brasileiro Janary Gentil Nunes.

É um hospital de referência em urgência e emergência nas áreas de ginecologia, obstetrícia e neonatologia, no Estado do Amapá, e para alguns municípios do Estado do Pará. Possui capacidade instalada de 155 leitos distribuídos por: a) Clínicas: gestação de alto risco, puerpério, tratamento ginecológico e obstétrico, mãe-canguru e pós-operatório; b) Centro obstétrico: pré-parto, sala de parto, Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) obstétrico e centro cirúrgico; c) Unidade neonatal: berçário e UTI neonatal. Além disso, oferece serviços de apoio e diagnóstico: psicossocial, nutrição, reabilitação, farmácia, ultrassonografia, raios-X, banco de leite humano, planejamento familiar, uroginecologia, ginecocirúrgica, exame preventivo de câncer de colo uterino, seguimento pós-molar e para vítimas de violência sexual, imunização, teste do pezinho, teste da orelhinha, follow-up, pré-natal de alto risco e Declaração de Nascido Vivo (DNV).

Conta com uma equipe multiprofissional composta de assistentes sociais, bioquímicos, enfermeiros, farmacêuticos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, médicos (anestesiologistas, fetólogos, ginecologistas, intensivistas, neonatologistas, obstetras, pediatras, ultrassonografistas), nutricionistas, psicólogos, terapeutas ocupacionais, além dos colaboradores de nível médio em enfermagem, nutrição e radiologia.

Segundo Santos (2011) por ser uma unidade de referência para as pacientes de alto risco e oferecido o serviço neonatal de terapia intensiva, atende não só à grande demanda espontânea dos municípios amapaenses (com 11 sedes municipais e aproximadamente a população total do Estado. No último censo de 2010 calculada em 398.204 mil habitantes e população estimada em 2017 de 474.706 mil habitantes), bem como às grávidas de alto risco procedentes da região Pará (abrangendo os outros três municípios do Estado do Pará, Chaves, Breves e Monte Dourado).

#### 4.3 PERÍODO DE ESTUDO E CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Coleta retrospectiva com dados obtidos no SAME do HMML referentes ao período de 2012 a 2016, composto por todas as mulheres acometidas por malária em qualquer fase da gestação e que tiveram o seu parto registrado no sistema.

Aquelas que não atenderam os itens acima discriminados ou, os dados que estavam com informações incompletas no sistema, foram excluídas da pesquisa. A pesquisa não ofereceu riscos, uma vez que foram trabalhados dados secundários, obtidos no SAME do HMML na cidade de Macapá (AP).

#### 4.4 BASE DE DADOS

Foi realizado levantamento, no banco de dados do SAME, para identificar o número total de registros de gestantes que pariram no HMML, no período proposto. Posteriormente, de acordo com os critérios da pesquisa, foi feita a identificação, posteriormente foram analisadas, selecionadas e transcritas para o instrumento de coleta de dados, elaborado pela autora da pesquisa, em consonância com os objetivos propostos.

A coleta de dados ocorreu no período de 01/07/2017 – 30/07/2017.

Quadro 1: Variáveis do estudo

DADOS SOBRE A GESTANTE	DADOS SOBRE O RECÉM-NASCIDO (RN)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Faixa etária</li> <li>▪ Grau de instrução</li> <li>▪ Município de procedência</li> <li>▪ Número de consultas realizadas no pré-natal</li> <li>▪ Idade gestacional no momento do parto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Peso ao nascimento</li> <li>▪ Sexo</li> <li>▪ Quantos dias de internação?</li> <li>▪ Houve internação em UTI neonatal?</li> </ul>

#### 4.5 TRATAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

A análise incluiu os dados referentes aos casos de gestantes com malária registrados no HMML, na cidade de Macapá (AP) no período de 2012 a 2016. Realizou-se uma análise descritiva através do número de casos de gestantes com parto a termo e com parto prematuro, em cada ano e no total dos cinco anos avaliados. Foi ainda apresentada a distribuição percentual de gestantes com parto a termo e com parto prematuro. Também realizada a análise comparativa das gestantes com parto a termo e das gestantes com parto prematuro, e dos respectivos recém-nascidos, quanto a variáveis sociodemográficas e outras (tipo de malária, tipo de parto, dias de internação, número de consultas pré-natal, número de gestações). Neste caso, cada um dos grupos (parto a termo / parto prematuro) foi caracterizado através de frequências absolutas e relativas (%) – variáveis qualitativas, e através da média e desvio-padrão – variáveis quantitativas.

Para a análise da significância das diferenças entre os dois grupos foram utilizados os testes do Qui-Quadrado (comparação quanto a variáveis qualitativas), *T de Student* (comparação quanto a variáveis quantitativas) e a análise da evolução dos casos de malária ao longo do tempo foram realizados através de modelos de regressão linear.

Os resultados dos modelos foram apresentados através do coeficiente estandardizado beta ( $\beta$ ), do coeficiente de determinação R<sup>2</sup> e, graficamente, através da reta de regressão. As análises foram realizadas com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 22 para Windows.

Nos testes estatísticos foi considerado um nível de significância de 5%, ou seja, as diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando o nível de significância foi menor do que 0,05 ( $p < 0,05$ ). A análise da evolução dos casos de malária ao longo do

tempo foi feita através de modelos de regressão linear. Os resultados dos modelos foram apresentados através do coeficiente estandardizado beta ( $\beta$ ), do coeficiente de determinação R<sup>2</sup> e, graficamente, através da reta de regressão.

#### 4.6 ASPECTOS ÉTICOS

De modo a cumprir as exigências éticas estabelecidas pela Resolução 466/2012 para o desenvolvimento de pesquisa em seres humanos, o projeto foi submetido pela Plataforma Brasil. Além da autorização formal à Direção do HMML em Macapá (AP), para liberação do espaço, bem como, ocorrência da coleta de dados. Foi aprovado em 27/04/2017, gerando o número do parecer 2.036.961 e CAAE: 62612816.3.0000.0003 (vide Anexo B).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 PARTO DE GESTANTES COM MALÁRIA NO PERÍODO DE 2012 A 2016 EM MACAPÁ

Conforme os critérios de exclusão do estudo, entre 2012 e 2016 foram registrados 95 casos de gestantes com malária. O número de casos aumentou de 21, em 2012, para 25, em 2013, tendo diminuído de forma sucessiva nos anos seguintes até se registarem 11 casos em 2016. Conforme apresentado na Tabela 1.

**TABELA 1:** Gestantes com malária entre 2012 e 2016, atendidas no HMML, em Macapá

Ano	Gestantes
2012	21 <sup>i</sup>
2013	25
2014	22
2015	16
2016	11
<b>Total</b>	<b>95</b>

Fonte: dados da pesquisa, 2017.

<sup>2</sup> Existiu uma gestante com malária, em 2012, sem informação quanto à idade gestacional. As percentagens foram calculadas em relação aos casos com essa informação: 20 casos em 2012 e 94 casos no total.

Pode-se afirmar que houve uma progressiva diminuição no número de registros dos casos da malária em gestantes, quando se compara esse estudo com outros anteriores realizados nos últimos dez anos, no HMML, que pode ser explicada como consequência da política de controle da malária em gestantes implantada, em 2006, pelo MS nos estados da Amazônia Legal.

A partir do ano de 2015, nota-se o decréscimo de casos possivelmente decorrido do trabalho do MS com as Secretarias de Saúde do Estado (SESA) e a Secretaria de Saúde do Município (SEMSA) a fim de identificar o índice de infestação por anófeles no município de Macapá, bem como também nortear as ações de prevenção e controle vetorial, assim como as práticas de parto humanizado desenvolvidas no local de coleta de dados.

De acordo com o relatório municipal, Macapá assumiu essas ações do Programa Nacional Controle da Malária (PNCM) em janeiro de 2001 seguindo as diretrizes do MS. Atualmente o município de Macapá possui 588 localidades (zona urbana e rural), sendo que

foram realizadas ações em 115 localidades na zona rural e 15 na zona Urbana onde ocorre registro de casos.

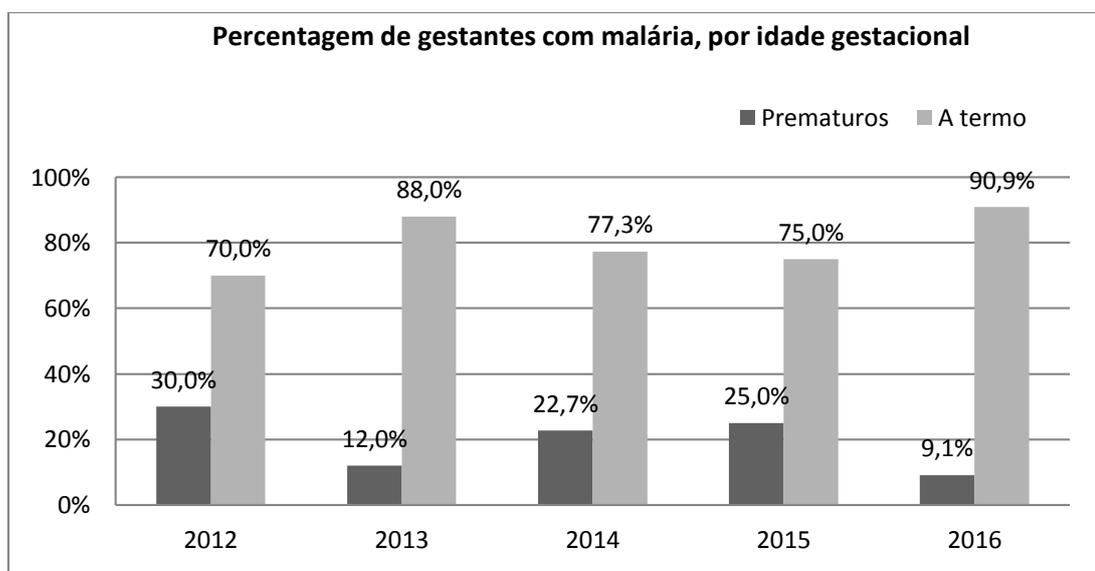
Este achado corrobora com o encontrado por Ramos e Mafra (2007) onde as gestantes infectadas pelo plasmódio, no município de Macapá, no período de 2003 a 2006, procediam também em maior número da área periurbana de Macapá, que são áreas onde há maior proximidade da residência com lagos e igarapés, onde também estão os principais criadouros dos anofelinos.

O município de Macapá, segundo Brasil (2010), é uma área endêmica de baixa ou instável transmissão da malária, que em concordância com Chagas (2009) apresenta baixo grau de imunidade, mesmo em múltiparas, que podem apresentar maior frequência de alterações, conforme encontrado neste estudo.

### 5.1.1 Quanto à Idade Gestacional

Os resultados dos casos de gestantes com malária e de nascimentos a termo e prematuros, entre os anos de 2012 e 2016, são apresentados no Gráfico 1.

**Gráfico 1:** Percentagem de gestantes com malária com partos prematuros e com partos a termo, entre 2012 e 2016



Fonte: dados da pesquisa, 2017.

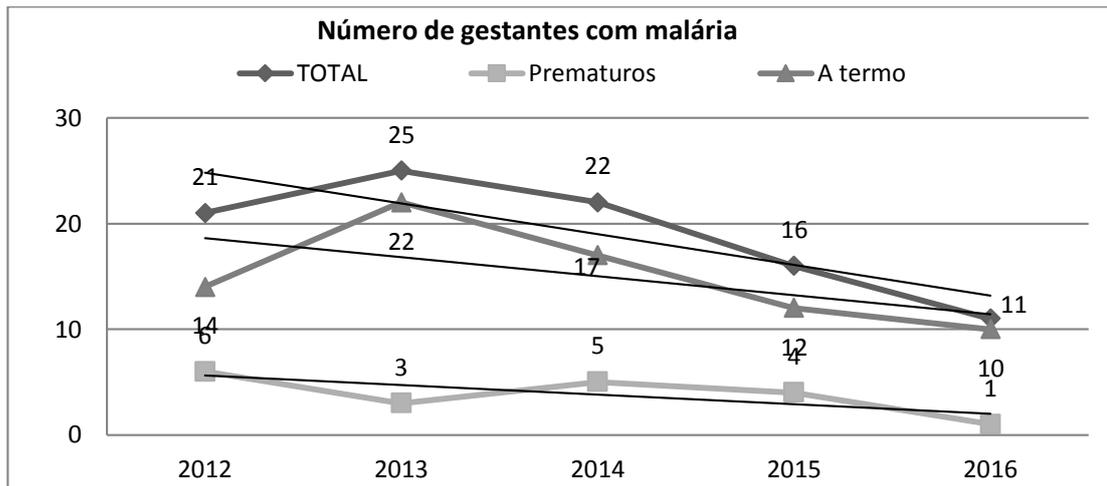
Os nascimentos prematuros representaram cerca de 20% do total de casos de gestantes com malária registados no período em análise, variando de 30% em 2012 até 9% em 2016. Dado bastante elevado se comparado ao estudo da UNICEF Brasil (VICTORA, 2013), que aponta o índice de prematuridade brasileiro de 11,8%. O mesmo autor apresenta relatórios do SINASC em seu estudo, no período de 2000 a 2011, com a média de 10,9 a 11,5% de prematuros nascidos no Estado do Amapá.

A ameaça de parto prematuro é atribuída à maior produção de prostaglandinas na malária, que exerce ação excitatória sobre o músculo uterino. Além disso, a hipóxia intrauterina ou intraparto, secundária à síndrome anêmica, pode causar o óbito fetal (PIÑEROS; BLAIR, 2002).

Conforme descrito por Martínez-Espinosa (1998, 2003) as manifestações clínicas da malária em gestantes podem ser consideradas potencialmente graves de acordo com as características imunológicas da mulher, dentre as quais, a história de malária prévia.

Chagas (2009) e Ferrarini et al (2009) destacam que a malária na gestação é potencialmente grave, sendo causa indireta de morbidade e mortalidade perinatal, especialmente no terceiro trimestre, pelo risco aumentado às alterações no curso da gravidez, como anemia materna grave, ameaça de parto prematuro, parto prematuro, crescimento intrauterino restrito e baixo peso ao nascer.

No estudo de Santos (2011) foram encontradas duas (3,7%) ameaças de parto prematuro. É frequente nas regiões endêmicas, a associação da malária com complicações como prematuridade (8-36%), retardo no crescimento intrauterino (13-70%), baixo peso ao nascer (8-14%) e mortalidade infantil (3-8%) (WHO, 2002). O baixo peso ao nascer está fortemente associado com mortalidade e morbidade neonatal, inibição do crescimento e o desenvolvimento cognitivo nas crianças e com doenças crônicas na idade adulta (WHO, 2004). No entanto, nas grávidas que moram em zonas hiperendêmicas e de transmissão estável são mais frequentes as infecções da placenta e infecções assintomáticas com anemia e baixo peso aos nascimentos (MCGREGOR, 1984; NOSTEN, et al, 1991).

**Gráfico 2:** Regressão linear entre 2012 e 2016 das gestantes, segundo idade gestacional

Fonte: dados da pesquisa, 2017.

A análise dos resultados dos modelos de regressão mostra tendência de redução linear (coeficiente  $\beta$  negativo) do total de casos de malária, próxima de significância estatística ( $\beta = -0,830$ ;  $R^2 = 0,689$ ;  $p = 0,082$ ). Os coeficientes de regressão  $\beta$  do número de casos prematuros ( $\beta = -0,740$ ;  $R^2 = 0,547$ ;  $p = 0,153$ ) e a termo ( $\beta = -0,607$ ;  $R^2 = 0,368$ ;  $p = 0,278$ ) foram também negativos, mas não estatisticamente significativos (Gráfico 2).

### 5.1.2 Quanto ao tipo de malária

Na maioria dos casos não foi identificado o tipo de malária (61,7%), sendo essa percentagem maior nas gestantes com parto a termo (68,0%) do que nas com parto prematuro (36,8%) ( $p = 0,041$ ). Foram identificados 31 casos de malária *vivax* (33,0%) e cinco casos de malária *falciparum* (5,3%), sendo a percentagem destes tipos de malária mais elevados nas gestantes com parto prematuro (Tabela 2).

**TABELA 2:** Perfil e análise comparativa das gestantes com parto a termo e das gestantes com parto prematuro quanto ao tipo de malária (2012-2016)

Tipo de malária	Idade gestacional		Total	p-valor
	A termo	Prematuro		
<i>falciparum</i>	3 (4,0%)	2 (10,5%)	5 (5,3%)	0,041 <sup>1</sup>
<i>vivax</i>	21 (28,0%)	10 (52,6%)	31 (33,0%)	
Malária a esclarecer	51 (68,0%)	7 (36,8%)	58 (61,7%)	

Fonte: dados da pesquisa, 2017.

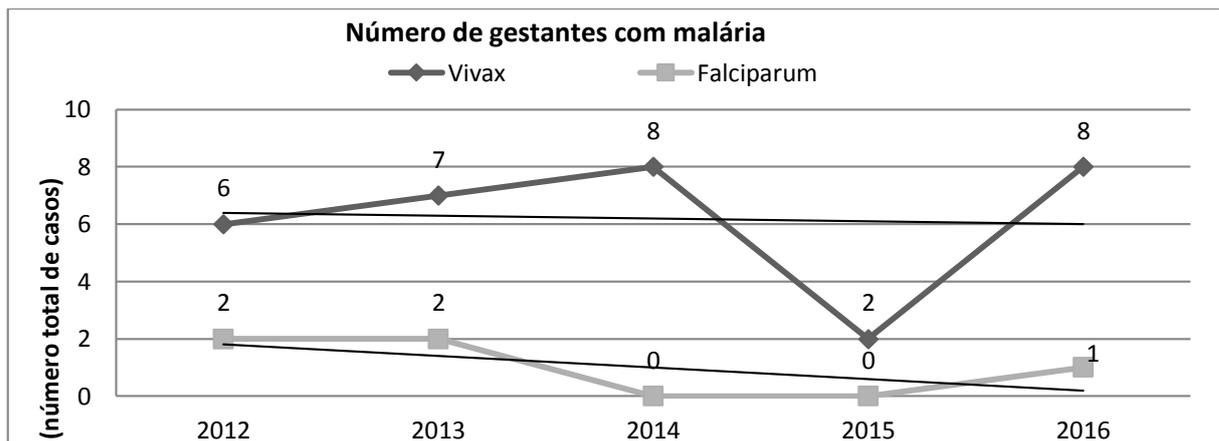
<sup>1</sup> Valor de significância do Teste do Qui-Quadrado.

Os casos como malária a esclarecer, se deram devido ao sistema “gravar” o diagnóstico médico, feito pelos sintomas apresentados de forma inicial e/ou procedência desta gestante na entrada do serviço de saúde (atendimento inicial).

Constatou-se no estudo de Santos (2011) que a espécie *P. vivax* foi detectada com maior frequência (69%), principalmente se comparada com o *P. falciparum* e a forma mista (9%). Embora, Martínez Espinosa (1998), tenha descrito o risco maior de infecção pelo *P. falciparum* nas grávidas mais jovens (menores de 15 anos). Em concordância com outros estudos (JARUDE; TRINDADE; TAVARES- NETO, 2003; MARTINS, 2008) onde o *P. vivax* representou 53% dos casos.

Neste sentido, a quantidade de casos de gestantes infectadas com o *P. vivax* encontrados nesse estudo é significativamente menor (33%) se comparado aos achados de outros estudos, tais como: Santos (2011) 56% dos casos, Almeida; Barbosa; Martinez-Espinosa, (2010) 85% dos casos, Chagas (2009) 78%, Fonseca; Maestre (2009) 76%, Jarude et.al (2003), 53% e Martinez-Espinosa (2003) 82%, respectivamente.

**Gráfico 3:** Regressão Linear entre 2012 e 2016, segundo número gestantes com malária, por tipo de malária



Fonte: dados da pesquisa, 2017.

Os resultados dos modelos de regressão linear mostram o número de casos do tipo *Vivax* ( $\beta = -0,064$ ;  $R^2 = 0,004$ ;  $p = 0,919$ ) e não significativo do tipo *Falciparum* ( $\beta = -0,632$ ;  $R^2 = 0,400$ ;  $p = 0,252$ ).

### 5.1.3 Quanto ao tipo de parto

Quanto ao tipo de parto, a opção de maior ocorrência foram os partos normais com 66 (70,2%) casos. Apesar da percentagem de partos cesáreos serem mais altas nas gestantes com

partos prematuros (42,1% vs. 26,7%), as diferenças não foi significativas ( $p = 0,189$ ) (Tabela 3).

**TABELA 3:** Perfil e análise comparativa das gestantes com parto a termo e das gestantes com parto prematuro quanto ao tipo de parto (2012-2016)

	Idade gestacional		Total	p-valor
	A termo	Prematuro		
<b>Tipo de parto</b>				
Parto Cesáreo	20 (26,7%)	8 (42,1%)	<b>28 (29,8%)</b>	0,189 <sup>1</sup>
Parto Normal	55 (73,3%)	11 (57,9%)	<b>66 (70,2%)</b>	

Fonte: dados da pesquisa, 2017.

<sup>1</sup> Valor de significância do Teste do Qui-Quadrado.

#### 5.1.4 Dias de internação

Os resultados mostram que o tempo de internação das gestantes com parto prematuro foi significativamente maior do que o tempo de internação das gestantes com parto a termo ( $p < 0,001$ ). Mais de metade das gestantes com parto prematuro estiveram internadas sete ou mais dias (57,9%), contra apenas 5,3% das gestantes com parto a termo (Tabela 4).

**TABELA 4:** Perfil e análise comparativa das gestantes com parto a termo e das gestantes com parto prematuro quanto aos dias de internação (2012-2016)

	Idade gestacional		Total	p-valor
	A termo	Prematuro		
<b>Dias de internação</b>				
De 1 a 2 dias	32 (42,7%)	4 (21,1%)	<b>36 (38,3%)</b>	< 0,001 <sup>1</sup>
De 3 a 4 dias	29 (38,7%)	2 (10,5%)	<b>31 (33,0%)</b>	
De 5 a 6 dias	10 (13,3%)	2 (10,5%)	<b>12 (12,8%)</b>	
7 ou mais dias	4 (5,3%)	11 (57,9%)	<b>15 (16,0%)</b>	

Fonte: dados da pesquisa, 2017.

<sup>1</sup> Valor de significância do Teste do Qui-Quadrado.

O tempo médio geral de internação nas gestantes infectadas com malária neste hospital apresentou uma diminuição se comparado ao estudo de Santos (2011) que aponta um período de internação de nove dias, com limites de um a 21 dias. Mesmo assim a permanência encontrada no HMML foi superior ao da literatura consultada cuja média geral é de seis dias. (JARUDE; TRINDADE; TAVARES-NETO, 2010). Mantendo os dias de internação com período superior ao recomendado pelo MS (BRASIL, 2010).

Essa diminuição deu-se possivelmente após o controle de infecção hospitalar e novas práticas humanizadas do parto, adotadas por este serviço de saúde.

Neste sentido, ressalta-se que o tratamento da malária em gestantes é de difícil abordagem devido à riqueza de parasitos nas vilosidades placentárias e à depressão imunológica e fisiológica da gravidez, por isso, é necessário que se observe não só a espécie do plasmódio, mas, especialmente, o trimestre gestacional, para assegurar o tratamento adequado e diminuir o tempo de internação (LEÃO, 1997; VERONESI; FOCACCIA, 2006).

### 5.1.5 Número de Consultas Pré-natal

O número médio de consultas pré-natal foi maior nas gestantes com parto a termo (3,4 consultas) do que nas gestantes com parto prematuro, no entanto as diferenças não foram significativas ( $p = 0,489$ ). Também não se registaram diferenças significativas quanto ao número de gestações ( $p = 0,139$ ), apesar da média de gestações serem mais elevada nas gestantes com parto prematuro (3,5 vs. 2,7) (Tabela 5).

**TABELA 5:** Perfil e análise comparativa das gestantes com parto a termo e das gestantes com parto prematuro quanto ao número de consultas pré-natal e número de gestações (2012-2016)

	Idade gestacional		Total	p-valor
	A termo	Prematuro		
<b>Número de consultas pré-natal</b>				
Média (Desvio-padrão)	3,4 (2,9)	2,9 (3,5)	<b>3,3 (3,0)</b>	0,489 <sup>2</sup>
<b>Número de gestações</b>				
Média (Desvio-padrão)	2,7 (1,8)	3,5 (2,3)	<b>2,9 (1,9)</b>	0,139 <sup>2</sup>

Fonte: dados da pesquisa, 2017.

<sup>2</sup> Valor de significância do Teste T de Student.

### 5.2 Perfil e análise comparativa das gestantes com malária: faixa etária e idade gestacional, grau de instrução e procedência

A idade média das gestantes foi igual a 22,8 anos, predominando as gestantes com idades entre os 18 e os 23 anos (37,2%) e os 24 e 29 anos (26,6%). Cabe destacar no estudo, que cerca de uma em cada cinco gestantes (21,3%) tinha idade inferior a 18 anos. A percentagem de gestantes com idade inferior a 18 anos foi maior nas gestantes com parto a termo (24,0%) do que nas gestantes com parto prematuro (10,5%). Pelo contrário, a percentagem de gestantes com idade de 24 a 29 anos foi menor nas gestantes com parto a termo (22,7%) do que nas gestantes com parto prematuro (42,1%). A média das idades foi

ligeiramente maior nas gestantes com parto prematuro (23,6 anos) do que nas que tiveram parto a termo (22,6 anos). Apesar de se observarem estas diferenças, elas não são estatisticamente significativas ( $p = 0,289$  nas faixas etárias e  $p = 0,470$  na comparação das médias) (Tabela 6).

**TABELA 6:** Perfil e análise comparativa das gestantes com parto a termo e das gestantes com parto prematuro quanto a variável idade (2012-2016)

Idade	Idade gestacional		Total	p-valor
	A termo	Prematuro		
De 12 a 17 anos	18 (24,0%)	2 (10,5%)	<b>20 (21,3%)</b>	0,289 <sup>1</sup>
De 18 a 23 anos	28 (37,3%)	7 (36,8%)	<b>35 (37,2%)</b>	
De 24 a 29 anos	17 (22,7%)	8 (42,1%)	<b>25 (26,6%)</b>	
30 ou mais anos	12 (16,0%)	2 (10,5%)	<b>14 (14,9%)</b>	
Média (Desvio-padrão)	22,6 (6,0)	23,6 (5,1)	<b>22,8 (5,8)</b>	0,470 <sup>2</sup>

Fonte: dados da pesquisa, 2017.

<sup>1</sup> Valor de significância do Teste do Qui-Quadrado.

<sup>2</sup> Valor de significância do Teste T de Student.

Segundo Chagas (2009) a faixa etária da gestação, assim como a sua idade gestacional são fatores que propiciam um maior contágio pelo *Plasmodium* através da picada do anofelino e cerca de um terço das gestantes hospitalizadas por malária tem menos de 20 anos de idade.

No estudo de Santos (2011) também realizado em Macapá, a média de idade foi de 25,2 anos com limites entre 15 e 37 anos, não havendo associação da idade com as alterações no curso da gravidez. O autor também aponta que ser primigesta e adolescente apresenta associação estatisticamente significativa com a ameaça de parto prematuro. Contudo no estudo de Fernandes (2010) realizado em Porto velho (RO), a média de idade foi de 21,3 anos. No relato de caso de Martins (2009) realizado no Maranhão, o perfil das grávidas com malária é de pacientes jovens predominando as de idade entre 20 e 27 anos. E segundo Jarude (2003) não havendo associação da idade com a espécie do plasmódio.

Em outros estudos (CHAGAS et al., 2009; JARUDE; TRINDADE; TAVARES-NETO, 2010; SIMÕES, 2006) foi encontrado a associação entre gestantes na faixa etária jovem e alterações obstétricas, sugerindo que a idade materna é um fator que agrava a doença, pois na região Amazônica 30% das gestantes hospitalizadas devido à malária são menores de 21 anos de idade.

**TABELA 7:** Perfil e análise comparativa das gestantes com parto a termo e das gestantes com parto prematuro quanto a variável grau de instrução (2012-2016)

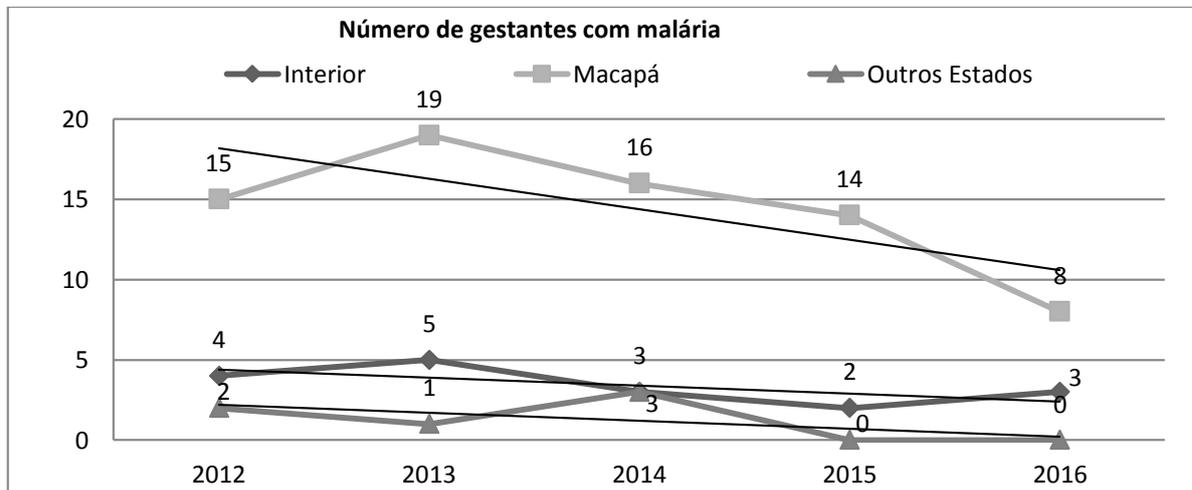
Grau de instrução	Idade gestacional		Total	p-valor
	A termo	Prematuro		
Fund. Incompleto ou menos	3 (4,3%)	2 (13,3%)	<b>5 (5,9%)</b>	0,365 <sup>1</sup>
Fundamental	32 (45,7%)	7 (46,7%)	<b>39 (45,9%)</b>	
Médio	31 (44,3%)	5 (33,3%)	<b>36 (42,4%)</b>	
Superior	4 (5,7%)	1 (6,7%)	<b>5 (5,9%)</b>	

Fonte: dados da pesquisa, 2017.

<sup>1</sup> Valor de significância do Teste do Qui-Quadrado.

Não existiram diferenças significativas entre os dois grupos de gestantes quanto ao grau de instrução ( $p = 0,365$ ). Neste caso, a grande maioria tem o Ensino Fundamental (45,9%) ou o Ensino Médio (42,4%).

**Gráfico 4:** Regressão Linear entre 2012 e 2016, segundo número gestantes com malária, por procedência



Fonte: dados da pesquisa, 2017.

As tendências lineares de redução não foram significativas em nenhum dos locais de procedência ( $p > 0,05$ ). No caso da cidade de Macapá observou-se uma tendência de redução não significativa ( $\beta = -0,744$ ;  $R^2 = 0,554$ ;  $p = 0,149$ ). O reduzido número de casos no interior e nos outros estados impede conclusões fiáveis quanto às tendências observadas.

Também não existiram diferenças significativas entre os dois grupos de gestantes quanto ao grau de instrução ( $p = 0,365$ ) nem quanto à procedência ( $p = 0,554$ ). Predominando as gestantes oriundas de Macapá (75,5%) (Tabela 8).

O número de gestantes oriundas de Macapá se dá maior, possivelmente por habitar em moradias em áreas de ressaca ou informar endereço de parente residente na cidade, na idéia de garantir o atendimento.

**TABELA 8:** Perfil e análise comparativa das gestantes com parto a termo e das gestantes com parto prematuro quanto a variável procedência (2012-2016)

	Idade gestacional		Total	p-valor
	A termo	Prematuro		
<b>Procedência</b>				
Interior do Estado do Amapá	12 (16,0%)	5 (26,3%)	<b>17 (18,1%)</b>	0,554 <sup>1</sup>
Macapá	59 (78,7%)	12 (63,2%)	<b>71 (75,5%)</b>	
Outros Estados	4 (5,3%)	2 (10,5%)	<b>6 (6,4%)</b>	

Fonte: dados da pesquisa, 2017.

<sup>1</sup> Valor de significância do Teste do Qui-Quadrado

De acordo com Santos (2013) a infecção por malária estava associada ao interior do Estado e segundo Andrade (2008) os municípios do interior do Estado do Amapá são as áreas que possuem alta incidência da endemia, uma vez que são encontrados garimpos e projetos de assentamentos, consequência da migração humana em busca de frentes de trabalho (construção de hidroelétricas, projetos agropecuários e de exploração de minérios). Por sua vez, como observado em outro estudo (FERNANDEZ-PEREZ, 2005; JARUDE, 2003) o atendimento médico próximo ao local de moradia é deficiente ou inexistente que associado à falta de condições adequadas de moradia, muitas vezes, próximas a criadouros do mosquito *Anopheles*, refletem diretamente na epidemiologia da malária nas gestantes dessas localidades.

### 5.3 Perfil do Recém-nascido

Na Tabela 9 apresentam-se os resultados relativos aos recém-nascidos. A grande maioria foi vivo e único (96,8%), tendo-se registado dois natimortos (2,1%) e um vivo e gemelar (1,1%). A percentagem de recém-nascidos do sexo masculino foi mais elevada nas gestantes com parto prematuro (68,4%) do que nas gestantes com parto a termo (44,0%), mas as diferenças não foram significativas ( $p = 0,057$ ). Considerando todos os recém-nascidos, 48,9% são do sexo masculino e 51,1% do sexo feminino.

**TABELA 9:** Perfil e análise comparativa dos recém-nascidos de gestantes com parto a termo e das gestantes com parto prematuro quanto ao tipo, sexo, peso e dias de internação (2012-2016)

	Idade gestacional		Total	p-valor
	A termo	Prematuro		
<b>Tipo</b>				
Vivo/Único	74 (98,7%)	17 (89,5%)	<b>91 (96,8%)</b>	0,075 <sup>3</sup>
Natimorto	1 (1,3%)	1 (5,3%)	<b>2 (2,1%)</b>	
Vivo/Gemelar	0 (0,0%)	1 (5,3%)	<b>1 (1,1%)</b>	
<b>Sexo</b>				
Feminino	42 (56,0%)	6 (31,6%)	<b>48 (51,1%)</b>	0,057 <sup>3</sup>
Masculino	33 (44,0%)	13 (68,4%)	<b>46 (48,9%)</b>	
<b>Dias de internação</b>				
De 1 a 2 dias	27 (38,6%)	3 (18,8%)	<b>30 (34,9%)</b>	< 0,001 <sup>3</sup>
De 3 a 4 dias	29 (41,4%)	0 (0,0%)	<b>29 (33,7%)</b>	
De 5 a 6 dias	7 (10,0%)	2 (12,5%)	<b>9 (10,5%)</b>	
7 ou mais dias	7 (10,0%)	11 (68,8%)	<b>18 (20,9%)</b>	
<b>Peso (gramas)</b>				
Média (Desvio-padrão)	3244,2 (405,8)	2342,9 (584,2)	<b>3061,6 (570,9)</b>	< 0,001 <sup>4</sup>

Fonte: dados da pesquisa, 2017.

Registaram-se diferenças significativas quanto ao tempo de internação dos recém-nascidos ( $p < 0,001$ ): enquanto a maioria dos recém-nascidos de parto a termo estiveram internados até quatro dias (80,0%), a maioria dos recém-nascidos prematuros estiveram internados no período de sete dias ou mais (68,8%).

Também se observaram diferenças significativas quanto ao peso ( $p < 0,001$ ): o peso médio dos recém-nascidos de parto a termo (3244,2kg) foi significativamente maior do que a média dos recém-nascidos prematuros (2342,9kg), diferença de 902g.

Madi (2003), Pinheiro (2002) e Siqueira (2001) apontam que o baixo peso ao nascer poderia estar relacionado à própria prematuridade. E que os efeitos adversos da malária sobre o peso fetal foram comprovados através da observação da infiltração tecidual do parasita, gera maior frequência de crescimento fetal inadequado em primigesta, se comparado às múltiparas.

No estudo de Santos (2011) a média aritmética do peso ao nascer dos neonatos filhos de mães com malária durante a gestação foi de 2.745g frente aos 3.035g de neonatos filhos de mães sem malária durante a gestação (diferença de 290g). Esta diferença em peso ao nascimento foi estatisticamente significativa tanto para *P. falciparum* como para *P. vivax*.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, a partir dos resultados obtidos neste estudo pode-se concluir que:

1) O perfil das gestantes selecionadas foi de mulheres jovens, apresentando média de idade, no momento do diagnóstico da malária, de 22,8 anos, não havendo associação da idade com as alterações no curso da gravidez;

2) Também não existiram diferenças significativas entre os dois grupos de gestantes quanto ao grau de instrução ( $p = 0,365$ ). Neste caso, a grande maioria possui o Ensino Fundamental (45,9%) ou o Ensino Médio (42,4%).

3) Os nascimentos prematuros representaram cerca de 20% do total de casos de gestantes com malária registrados no período em análise, variando de 30% em 2012 até 9% em 2016.

4) O *P. vivax* foi a espécie plasmodial com maior frequência (33%), quando comparada com o *P. falciparum* (5,3%). Porém, nos chama a atenção o quantitativo de casos de malárias á esclarecer (61,7%).

5) Quanto ao tipo de parto, 29,8% foram partos cesáreos e 70,2% partos normais.

6) Os resultados mostram que o tempo de internação das gestantes com parto prematuro foi significativamente maior do que o tempo de internação das gestantes com parto a termo ( $p < 0,001$ ). Mais de metade das gestantes com parto prematuro estiveram internadas 7 ou mais dias (57,9%), contra apenas 5,3% das gestantes com parto a termo.

7) O número médio de consultas pré-natal foi maior nas gestantes com parto a termo (3,4 consultas) do que nas gestantes com parto prematuro, apesar da média de gestações serem mais elevada nas gestantes com parto prematuro (3,5 vs. 2,7).

8) A grande maioria foi vivo e único (96,8%), A percentagem de recém-nascidos do sexo masculino foi mais elevada nas gestantes com parto prematuro (68,4%). Considerando todos os recém-nascidos, 48,9% são do sexo masculino e 51,1% do sexo feminino.

9) Enquanto a maioria dos recém-nascidos de parto a termo estiveram internados até quatro dias (80,0%), a maioria dos recém-nascidos prematuros estiveram internados no período de sete dias ou mais (68,8%).

10) O peso médio dos recém-nascidos de parto a termo (3244,2kg) foi significativamente maior do que a média dos recém-nascidos prematuros (2342,9kg), diferença de 902g.

## REFERÊNCIAS

- ALECRIM M.G.C. **Estudo clínico, resistência e polimorfismo parasitário na malária pelo *Plasmodium vivax*, em Manaus-AM.** Tese de Doutorado. Brasília –DF, Universidade de Brasília, núcleo de Medicina Tropical, 177p, 2000.
- ALVAREZ, G. et al. **Dynamics of *Plasmodium falciparum* Parasitemia Regarding Combined Treatment Regimens for Acute Uncomplicated Malaria.** Antioquia, Colombia. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, Baltimore, v. 83, n. 1, p. 90-6, Jul. 2010.
- \_\_\_\_\_. **Malaria in pregnancy.** Infectious Disease in Obstetrics and Gynecology, New York, v. 13, n. 4, p. 229-36, 2005.
- ALMEIDA, L. B. et al. **Malária em mulheres de idade de 10 a 49 anos, segundo o SIVEP-Malária.** Manaus, Amazonas, 2003-2006. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Uberaba, v. 43, n. 3, p. 304-8, mai.-jun, 2010.
- ALVES, M. J. C. P; et al. **Malária congênita no município de Leme.** SP: Jornal de Pediatria. v.71, n.03, 1995
- AMAPÁ. Secretaria de Estado da Saúde do Amapá. **Hospital da Mulher Mãe Luzia:** Serviço de arquivo médico e estatística. Macapá: Secretaria de Estado da Saúde do Amapá, 2017.
- ANCHANG-KIMBI, J. K. et al. **Diagnostic comparison of malaria infection peripheral blood, placental blood and placental biopsies in Cameroonian parturient women.** Malaria Journal, London, v. 8, p. 126, Jun. 2009.
- ANDRADE, R. F. **Malária e migração no Amapá:** projeção espacial num contexto de crescimento populacional. Belém: UFPA/NAEA, 2008.
- ANVERSA, E.T.R. et al. **Qualidade do processo da assistência pré-natal:** unidades básicas de saúde e unidades de Estratégia Saúde da Família em município no Sul do Brasil. Caderno de saúde pública. Rio de Janeiro, 2012. Vol.28, n.4, p.789-800.
- BARATA RCB. **Malária no Brasil:** Panorama Epidemiológico na Última Década. Caderno Saúde Pública, N.11, p.128-136,Rio de Janeiro ,1995.
- BARRETO, ML, et al. **Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil:** o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. *Lancet Saúde no Brasil;* v. 6736, n. 11 p.47-60, 2011.
- BEALES PF. **Anemia in malaria control:** a practical approach. Annals of tropical medicine and parasitology, 91, p. 713-718, 1997.
- BEESON, J. G. et al. **Selective accumulation of mature asexual stages of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in the placenta.** Infection and Immunity, Bethesda, v. 70, n. 10, p. 5412-5, Oct. 2002.

BRABIN, B. J., et.al. **The Sick Placenta: The Role of Malaria.** Placenta, v 25, p. 359–378, 2004.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Gestação de alto risco: manual técnico.** 5 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia prático de tratamento de malária no Brasil.** Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2010.

\_\_\_\_\_. **Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica.** In: <[http://www.saude.gov.br/sivep\\_malaria](http://www.saude.gov.br/sivep_malaria)>. Acesso em 02 de fevereiro de 2009.

\_\_\_\_\_. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Relatório de Situação: Amapá, 2009.** Normas e Manuais Técnicos. Brasília / DF. Ministério da Saúde, 2009. 60p: il. Color. [Versão web] – (Série C. Projetos, Programas e Relatórios). Disponível em: <[portal.saude.gov.br/portal/.../pdf/001\\_ap\\_relatorio\\_de\\_situacao.pdf](portal.saude.gov.br/portal/.../pdf/001_ap_relatorio_de_situacao.pdf)>. Acesso em: 9 Abril2016. <<http://200.169.226.82/13cbcenf/sistemainscricoes/arquivosTrabalhos/I6831.E3.T2330.D3AP.pdf>>

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde (MS). Vigilância em Saúde. **Situação Epidemiológica da Malária no Brasil.** 10 p, Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Importância da gota espessa nas consultas de pré-natal.** Nota Técnica - CGPNM/DIGES/SVS/MS. Programa Nacional de Controle da Malária Coordenador Geral: Brasília, 2006.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de diagnóstico laboratorial da malária** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2005a.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica.** 6 ed. Série A. Brasília: Editora do Ministério da Saúde. 816p. ISBN 85-334-1047-6, 2005b.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual técnico para investigação da transmissão de doenças pelo sangue** / Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária na Amazônia Legal – PIACEM.** Período de Julho de 2000 a dezembro de 2002: relatório de gestão/Ministério da saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Malária. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

\_\_\_\_\_. SIVEP – **Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica – MALÁRIA.** Notificação de casos, 2003.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Manual de Terapêutica da Malária.** Brasília: 105 p, 2001.

CALVOSA, V.S. P. **Avaliação do papel de anticorpos (IgG) antimaláricos transferidos da mãe para o feto na ocorrência de malária neonatal: outros fatores de importância.** Dissertação de Mestrado. Belém: Universidade Federal do Pará, 1995.

CAMARGO, E. P. **Malária, maleita, paludismo.** Revista Ciência e Cultura [online]. 2003, v. 55, n. 1, pp. 26-29. ISSN 0009-6725. Disponível em: <<http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php>>. Acesso em: 04/07/2017.

\_\_\_\_\_. ALVES F, PEREIRA DA SILVA LH. Symptomless Plasmodium Vivax infection in native Amazonians. **The Lancet**, p. 353: 1415, 1999.

CARVALHO, A. E. V.; LINHARES, M. B. M.; MARTINEZ, F. E. **História de Desenvolvimento e Comportamento de Crianças nascidas pré-termo de baixo peso (< 1500g).** Psicologia, Reflexão e Crítica, v.14, n.1, p. 1-33. 2001

CARVALHO, R. A.; MEDEIROS, E. S. **Diagnóstico situacional da malária em gestantes atendidas no serviço de alto risco do hospital da mulher mãe Luzia (HMML), Amapá.** TCC. Macapá: Faculdade SEAMA, 2008.

CHAGAS, E. C. S. **Malária durante a gravidez: efeito sobre o curso da gestação na região Amazônica.** Dissertação de Mestrado. Manaus: Universidade do Estado do Amazonas, 2009.

\_\_\_\_\_, et al. **Malária durante a gravidez: efeito sobre o curso da gestação na região amazônica.** Revista Pan-americana de Saúde Pública. v.26, n.03. 2009.

CHOWELL, G. et al. **The spatial and temporal patterns of falciparum and vivax malaria in Peru: 1994–2006.** Malaria Journal, London, v. 8, p. 142, Jun. 2009.

COUTO, A. A. R. D’A. et al. **Controle da transmissão da malária em área de garimpo no Estado do Amapá com participação da iniciativa privada.** Caderno de Saúde Pública [online]. 2001, vol.17, n.4, p. 897-907. ISSN 0102-311X. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v17n4/5295.pdf>>. Acesso em: 13 abril. 2017.

DEANNE LM. **Malaria studies and control in Brazil.** American Journal of Tropical Medicine, v.38, n. 2, p. 223-230, 1988.

\_\_\_\_\_. **A cronologia da descoberta dos transmissores da malária na Amazônia brasileira.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 84, p. 149-156, 1989.

\_\_\_\_\_. **Os grandes marcos na história do controle da malária.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 25, p. 12-22, 1992.

SOUZA JM, et.al. **Malária.** In: LEÃO, R. N. Q. Doenças Infeciosas e Parasitárias: enfoque Amazônico. Belém, Cejup, p.645-669, 1997.

DESAI, M. et al. **Epidemiology and burden of malaria in pregnancy.** Lancet Infect Disease, v. 7, p. 93–104, 2007.

DESAI, M. et al. **Epidemiology and burden of malaria in pregnancy**. The Lancet infectious diseases. Doenças infecciosas na prática obstétrica e neonatal. Rio de Janeiro: Rúbia, Feb; v.7, n. 2, p. 93-104, 2008.

DOMBROWSKI, J. **Malaria during pregnancy and newborns outcome in an unstable transmission area in Brazil: a population-based record linkage study**, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/244178>>. Acesso em: 13 abril. 2018.

DORMAN E, Shulman C. **Malária na gravidez**. Current Opinion in Obstetrics Gynecology, v. 10, p.183-185, 2000.

FERNANDES, F.B, et al. **Malária grave em gestantes**. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2010.

FERNANDEZ-PEREZ, ER, et.al **Sepsis during 20**. Pregnancy. Critical Care Medicine. V. 33, p.286 – 293, 2005.

FERNANDES, F. B.; LOPES, R. G. C.; MENDES FILHO, S. P. M. **Malária grave em gestantes**. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. v.32, n.12, 2010.

FERRARINI, M. A. G.; et al. **Malária congênita: descrição de um caso e revisão da literatura**. Jornal de Pediatria. v.45, n.04, 2009. Disponível em:<[http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_ma+teria=4071](http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_ma+teria=4071)>. Acesso em: 06 dez. 2009.

FERREIRA, M. S.; ALVARADO, C. A. Malária. In: VERONESI, R. (Org.) **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 8. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan. p. 763-784, 1991.

FITZGERALD, F. T. Malaria: A Modern Dilemma. **Western Journal of Medicine**, 136, v.3, p.220-226, 1982.

FONSECA, J. C.; MAESTRE, A. **Incidence of malaria gestational, congenital and placental in Urabá (Colombia), 2005 - 2007**. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. v.60, n.01. 2009.

FRASSON, A. P. et al. **Estratégias e desafios no combate à malária**. Revista Liberato. Novo Hamburgo, v. 10, n. 14, p.201-208, jul./dez. 2009. Disponível em <<http://www.liberato.com.br/upload/arquivos/0106110920064219.pdf>>. Acesso em: 13 abril. 2018.

FRIED, M.; DUFFY P. E. **Adherence of Plasmodium falciparum to chondroitin sulfate A in the human placenta**. Science, Washington, v. 272, n. 5267, p. 1502-4, Jun 1996.

GIL, Antônio Carlos, 1946- **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2010.

GONÇALVES, C.V.; CESAR, J.A.; SASSI, R.A.M. **Qualidade e equidade na assistência à gestante: um estudo de base populacional no Sul do Brasil**. Caderno de Saúde Pública. Rio de Janeiro. v.25, n°11, p.2507-16, 2009.

GROBUSCH, M. P; KREMSNER, P.G. **Unicomplicated malaria**. Current Topics in Microbiology and Immunology; v. 295, p. 83-104, 2005.

HALDAR K; MOHANDAS N. **Malaria, erythrocytic infection, and anemia**. *Journal American Society of Hematology*, p.87-93, 2009.

HARTMAN TK, Rogerson, Fischer PR. **The impact of maternal malaria on newborns**. *Annals of Tropical Pediatrics*; v. 30, n. 4, p. 271-82, 2010.

\_\_\_\_\_. **Incidencia de las malaria gestacional, congénita y placentaria en Urabá (Colombia), 2005 - 2007**. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. v.60, Infecciosas e Parasitárias. 8ª Edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 763-785, 1991.

JARUDE, R.; et al. **Malária em grávidas de uma maternidade pública de Rio Branco (Acre, Brasil)**. *Revista Brasileira de Ginecologia y Obstetricia*. v.25, n.03. 2003.

JARUDE, R.; TRINDADE, R.; TAVARES-NETO O.F, et al. (2010) **Malária no Brasil: uma visão geral**. *Malaria Journal*, p.115, 2010.

JURI, M. J. D. et al. **Malaria transmission in two localities in northwestern Argentina**. *Malaria Journal*, London, v. 8, p. 18, 2009.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**, Guanabara Dois, Rio de Janeiro, RJ, 1982.

KRAMER MS, Séguin L, Lydon J, Goulet L. **Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly?** *Paediatric Perinatal Epidemiology*.v.14, n.3, p.194-210, 2000.

KROTOSKI WA. **Frequency of relapse and primaquine of resistance in Southeast Asian vivax malaria**. *New England Journal of medicine*, 303:587, 1980.

LAPOUBLE, O. M. M; SANTELE, A. C. S. F; JUNQUEIRA, M. I. N. **Situação epidemiológica da malária na região amazônica brasileira, 2003 a 2012**. *Rev. Panam Salud Publica*, v. 38, n. 4, p.300-6, 2015.

LEÃO, R. N. Q. **Doenças infecciosas e parasitárias: enfoque amazônico**. Belém: CEJUP, 1997.

LOIOLA C.C.P, MANGABEIRA S.C.I, TAUIL P.L. **Controle da malária no Brasil: 1965 a 2001**. *Revista Panamericana de la Salud Publica/Pan American Journal Public Health*, v.11, n.4, 2002.

LUZ, T. C. B; et al. **Prescrições para o tratamento de malária não complicada em gestantes na Amazônia legal: evidências do projeto Mafalda**. *Rev. Bras. Epidemiol*, v. 16, n.2, p.409-19, 2013.

MADI, J. M.; ARAÚJO, B. F.; ZATTI, H. **Malária e gravidez na região Amazônica: prevalência de infecção em mulheres de idade do Município de Coari, 2001 - 2002**. Tese de Doutorado. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz - IOC/FIOCRUZ, 2003.

MAHEU-GIROUX, M. et al. **Risk of malaria transmission from fishponds in the Peruvian Amazon.** Acta Tropica, Basel, v. 115, n. 1-2, p. 112-8, Jul.-Ago. 2010.

MARQUES A.C; GUTIERREZ H.C. **Combate à malária no Brasil: Evolução, situação atual e perspectivas.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 27 (supl. III): p. 91-108, out/dez. 1994.

MARTINS, N. D. **Estudo epidemiológico de casos de malária em gestantes no Estado do Amapá entre 2003 e 2012.** Biota Amazônia, v. 4, n. 1, p. 22-29, 2014.

MARTINEZ ESPINOSA, F.E; DANIEL-RIBEIRO C.T; ALECRIM W.D. **Malaria during pregnancy in a reference centre from the Brazilian Amazon: unexpected increase of Plasmodium falciparum infections.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2004.

\_\_\_\_\_. **Malária e gravidez na região Amazônica: prevalência de infecção em mulheres de idade do Município de Coari, 2001 - 2002.** Tese de Doutorado. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz - IOC/FIOCRUZ, 2003.

\_\_\_\_\_. ALECRIM W.D; DANIEL-RIBEIRO C.T. **Attraction of mosquitoes to pregnant women.** The Lancet. 356:685, 2000.

\_\_\_\_\_. **Malária na gravidez: Estudo de pacientes do Instituto de Medicina Tropical do Amazonas, Brasil, 1990-1997.** Mestrado. Rio de Janeiro: Fundação Instituto Oswaldo Cruz FIOCRUZ; 1998.

MARTINS, M. G et al. **Malária e Gravidez: Relato de Caso.** Revista do Hospital Universitário/UFMA 10(1): 56-58, jan-abr, 2009.

MARTINS, C. R. N. **Políticas em farmacovigilância: o caso da reação adversa a medicamentos antimaláricos utilizados em mulheres grávidas no estado do Amapá.** 2008. Dissertação (Mestrado): Universidade Federal do Amapá, Macapá, 2008.

McGREADY R, et al. **Os efeitos das infecções por *Plasmodium falciparum* e *P. vivax* em histopatologia placentária em uma área de baixa transmissão da malária.** O American Journal of Tropical Medicine e Higiene v.70, p. 398-407, 2004.

\_\_\_\_\_. R, Lee S, Wiladphaingern J, Ashley E, Rijken M, et al. (2011) **Efeitos adversos da malária falciparum e vivax e a segurança do tratamento antimalárico no início da gravidez: um estudo baseado na população.** The Lancet Infectious Diseases, 3099: 1-9, 2011.

McGREGOR, I.A. **Epidemiology, malaria and pregnancy.** The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1984; 33:517-525, 1984.

MANGOLD et al. **Real-Time PCR for Detection and Identification of *Plasmodium* spp.** Journal of clinical Microbiology, v. 43, n. 5, p. 2435–2440, Mai 2005.

MENDIS, K. et al. **The neglected burden of *Plasmodium vivax* malaria.** The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, Baltimore, v. 64, n. 1, 2 (Suppl.), p. 97- 106, Jan.-Feb. 2001.

MATTELLI, S. et al. **The placenta and malaria**. Annals of Tropical Medicine and Parasitology, Liverpool, v. 91, n. 7, p. 803-10, Oct. 1997.

MENÉNDEZ, C. **Malaria during pregnancy: a priority area of malaria research and control**. Parasitology Today, Amsterdam, v. 11, n. 5, p. 178-82, May 1995.

\_\_\_\_\_. et al. **The impact of placental malaria on gestacional age and birth weight**. The Journal of Infectious Disease, Chicago, v. 181, n. 5, p. 1740-5, May 2000.

MENS, P. F., BOJTOR, E. C., SCHALLIG, H. D. F. H. **Molecular interactions in the placenta during malaria infection**. European Journal Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. p. 152, 126–32, 2010.

MILLER, L. H.; SMITH, J. D. Motherhood and malaria. **Nature Medicine**, New York, v. 4, n. 11, p. 1244-5, Nov. 1998.

NERES, R. et al. **Pregnancy outcome and placenta pathology in Plasmodium berghei ANKA infected mice reproduce the pathogenesis of severe malaria in pregnant women**. PLoS ONE, San Francisco, v. 3, n. 2, e1608, Feb. 2008 .

NERES FILHO, Oziel Pereira et al. **A MALÁRIA NO BRASIL: UMA REVISÃO LITERÁRIA**. Mostra Científica da Farmácia, [S.l.], v. 4, n. 2, jan. 2018. ISSN 2358-9124. Disponível em:

<<http://publicacoesacademicas.fcrs.edu.br/index.php/mostracientificafarmacia/article/view/1958/1658>>. Acesso em: 01 Jun. 2018.

NETO, J. **Malária em gestantes de uma maternidade pública de Rio Branco (Acre, Brasil)**. Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia. v. 25, n. 3, p. 149-54, 2003.

NEVES, J.J.O. **Malária no Pará: Estudos do quadro clínico e laboratorial nas infecções causadas pelo Plasmodium vivax, na atualidade**. 102p. Tese de mestrado, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará. 2003.

NOGUEIRA DS. **Variabilidade espacial da precipitação no Pará associada a alguns eventos do ENOS, Belém-Pa**. In: XIII Congresso Brasileiro de Agrometeorologia: Situação Atual e Perspectivas da Agrometeorologia, Santa Maria: v.2, p.1003-4. Anais do evento, 2003.

NOSTEN F, et al. **Efeitos da malária de Plasmodium vivax na gravidez**. Lancet 354: 546-549, 1999.

\_\_\_\_\_. et al. **Malaria in pregnancy and the endemicity spectrum: what can we learn?** Trends in Parasitology 20: 425-432, 2004.

OLIVEIRA-FERREIRA, J. et al. **Malaria in Brazil: an overview**. Malaria Journal, London, v. 9, p. 115, abr. 2010.

OWUSU-AGYEI, S et al. **Epidemiology of malaria in the forest-savanna transitional zone of Ghana**. Malar Journal. v. 28, n. 8, p. 220, Sep 2009.

PAREKH FK, Davison BB; GAMBOA D; HERNANDEZ J, Branch OH (2010) **Alterações histopatológicas placentárias associadas à infecção subclínica da malária e seu impacto no ambiente fetal**. *Medicina tropical*, v. 83, p. 973-980, 2010.

PARISE, M. E. et al. **A rapid assessment approach for public health decision-making related to the prevention of malaria during pregnancy**. *Bulletin of the World Health Organization*, Washington, v. 81, n. 5, p. 316-23, 2003.

PIÑEROS, J. G.; BLAIR, T. S. **Malaria yembarazo**. *Infectio*. v. 6, n. 3, p. 168-76, 2002.

PINHEIRO MCN, Branco E, Barata ACS, Dantas RTS, Fernandes WCS. **Malária durante a gestação e baixo peso ao nascer em áreas endêmicas da Amazônia**. *Revista Parasit Med*; 16(1): 25-28, jan-abr. 2002.

PULLAN, R. L. et al. **Plasmodium infection and its risk factors in eastern Uganda**. *Malaria Journal*, London, v. 9, p. 2, Jan. 2010.

RAMOS, H.A.C.; CUMAN, R.K.N. **Fatores de risco para prematuridade: pesquisa documental**. Esc Anna Nery. *Revista de Enfermagem*, 2009.

RAMOS, J.G.L, et al. **Nascimento pré-termo**. In: Freitas F, Martins SHC, Ramos JGL, Magalhães JÁ. *Rotinas em obstetrícia*. Porto Alegre (RS): Artmed; 2001.

RAMOS, M. M.; MAFRA, S. S. **Prevalência de malária em gestantes atendidas nos programas de pré-natal nas unidades básicas de saúde em Macapá, Amapá, 2007**. [TCC]. Macapá: Faculdade SEAMA, 2007.

REGO EM. **Hematopoese**. Regulação e microambiente. In: ZAGO MA, FALCÃO RP, PASQUINI R. *Hematologia: fundamentos e práticas*. São Paulo, Editora Atheneu, 2001.

REY, L. **Bases da Parasitologia Médica**. 2 ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, RJ, pp. 112-145, 2002.

REIS, T. et al. **Malária: estudo retrospectivo de casos clínicos suspeito de infecção por Plasmodium sp (2010-2014)**. *Boletim epidemiológico*, v. 15, n. 2, 2016.

\_\_\_\_\_. **Parasitologia**, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1973.

RESENDE, M. et al. **Chondroitin sulphate A (CSA)-binding of single recombinant Duffy-binding-like domains is not restricted to Plasmodium falciparum erythrocyte Membrane Protein 1 expressed by CSA-binding parasites**. *International Journal for Parasitology*, Oxford, v. 39, n. 11, p. 1195-204, Sep. 2009.

RIBEIRO, E. et al.; **Malária grave secundaria a co-infecção por P. falciparum e P. ovale**. *Galícia Clin*, v. 74, n.1, p.25-28, 2013.

RICHARDSON, R. J. **Pesquisa Social: Métodos e Técnicas**. São Paulo: Atlas, 1999.

- RIJKE, M.J, Papageorghiou AT, Thiptharakun S, Kiricharoen S, Dwell SLM, et al. (2012) **Evidência de ultrassom de restrição de crescimento fetal precoce após infecção materna da malária.** PLoS ONE 7: e31411, 2012.
- RODULFO, H. et al. **High prevalence of malaria infection in Amazonas state,** Venezuela. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, São Paulo, v. 49, n. 2, p. 79-85, mar.-abr. 2007.
- RODRÍGUEZ VELÁZQUEZ, J. O. **Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia.** Revista Panamericana de Salud Pública, Washington, v. 27, n. 3, p. 211-8, Mar. 2010.
- ROPER, M. H. et al. **The epidemiology of malaria in an epidemic area of the peruvian amazon.** The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, Baltimore, v. 62, n. 2, p. 247-56, Feb. 2000.
- ROGERSON, S. J. et al **Diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria at delivery:** comparison of blood film preparation methods and of blood films with histology. Journal of Clinical Microbiology, Washington, D.C., v. 41, n. 4, p. 1370-74, apr. 2003.
- SADLER, T.W. **Do terceiro mês ao nascimento:** o feto e a placenta. In: \_\_\_\_\_. Embriologia médica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 79- 93.
- SANCHEZ, J. R. **Aspecto ecológico da transmissão da malária em área indígena yanomami,** Brasil, 2015. 199f. Tese (Doutorado). Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015.
- SANTOS, R. C. S.; COUTO, V. S. C. D. **Malária em gestantes atendidas no Hospital da Mulher Mãe Luzia, em Macapá, Amapá, Brasil.** Biotá Amazonia, v. 3, n. 1, p. 74-84, 2013.
- SANTOS, R. C. S. **Malária em gestantes atendidas no Hospital da Mulher Mãe Luzia (HMML), em Macapá, Amapá, no período de 2009 a 2010.** [Dissertação de Mestrado]. Macapá: Universidade Federal do Amapá Amapá, 2011.
- \_\_\_\_\_. **Malária na gestação:** revisão integrativa da literatura. [Monografia]. Macapá: Secretaria de Estado da Saúde do Amapá, 2010.
- SARAIVA, M. das G.G. et al. **Expansão urbana e distribuição espacial da malária no município de Manaus, Estado do Amazonas.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 42(5):515-522, set-out, 2009. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v42n5/08.pdf>>. Acesso em: 23 março. 2016.
- SCOPEL, K. K. et al. **Plasmodium falciparum:** IgG subclass antibody response to merozoite surface protein-1 among Amazonian gold miners, in relation to infection status and disease expression. Experimental Parasitology, New York, v. 109, n. 2, p. 124-34, Feb. 2005
- SILVA AAM, Ribeiro VS, Borba Júnior AF, Coimbra LC, Silva RA. **Avaliação da qualidade dos dados do sistema de informações sobre nascidos vivos em 1997-1998.** Revista de Saúde Pública. 2001.

SILVA, JRR. **Malária**. [monografia Ciências Biológicas]. Brasília: Centro Universitário de Brasília, 2000.

SIMÕES, M. C. R. **Prevalência de partos prematuros no hospital de base: dr. Ary Pinheiro (Porto Velho - RO) causados por malária durante a gestação no período de 2001 a 2003 em usuárias do SUS**. 2006. Dissertação (Mestrado). Universidade de Brasília, Brasília, 2006.

SINGH N; MEHRA, R; RIVASTAVA, N. **Malaria during pregnancy and infancy, in an area of intense malaria transmission in central India**. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 2001.

SIQUEIRA MM. **Repercussões Maternas e Perinatais da Infecção por Malária Falciparum Durante a Gestação**. [Dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2001.

SNOW, RW; MARSH, K. **Malaria in Africa: progress and prospects in the decade since the Abuja Declaration**. *Lancet* v. 10, n. 376(9735), p.137-9. Jul 2010.

SOARES JUNIOR, J. M. et al. **Implicações da malária na gestação**. *Femina*, Rio de Janeiro, v. 27, n. 1, p. 39-43, jan.-fev. 1999.

SOARES, R.T. da S; VALENTE, S. R.C; ANDRADE, R. F. de. **Laranjal do Jari: abordagem epidemiológica da malária no contexto populacional**. Disponível em 133 . Acesso em: 23 out. 2017.

SOPER, EL; WILSON DB. **Anopheles Gambiae in Brazil, 1930-1940**. Rockefeller Foudation, Nova York, 261p. 1943.

SOUZA, RM. et al. **Placental histopathological changes associated with Plasmodium vivax infection during pregnancy**. *Publmed*, 2013. Acesso em: 10/01/2018 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459254>.

SUAREZ-MUTIS, Martha Cecilia et al. **Efeito de ação educativa participativa no conhecimento de professores do ensino básico sobre malária**. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 45, n. 5, p. 931-937, Oct. 2011. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102011000500015&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102011000500015&lng=en&nrm=iso)>. Access on 03 June 2018. Epub Aug 12, 2011. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102011005000060>

SUTTON, P. L. et al. **Plasmodium falciparum and Plasmodium Vivax Infections in the Peruvian Amazon: Propagation of Complex, Multiple Allele-Type Infections without Super-Infection**. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Baltimore, v. 81, n. 6, p. 950-60, Dec. 2009.

TAUIL, P. L. **Avaliação de uma nova estratégia de controle da malária na Amazônia Brasileira**. [Tese de Doutorado]. Brasília: Universidade de Brasília; 2002.

TAYLOR, D. W. et al. **Antibodies that inhibit binding of Plasmodium falciparum: infected erythrocytes to chondroitin sulfate A and to the C terminus of merozoite surface protein 1 correlate with reduced placental malaria in Cameroonian women**. *Infection and*

Immunity, Bethesda, v. 72, n. 3, p. 1603-7, mar. 2004.

VALLE, Suiane da Costa Negreiros do. **Malária em gestantes no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira.** 2011. Tese (Doutorado em Saúde Materno Infantil) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. doi:10.11606/T.6.2011.tde-16042012-164631. Acesso em: 2018-05-03.

VAN GEERTRUYDEN J.P, et al. **The contribution of malaria in pregnancy to perinatal mortality.** American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2004; 71:35-40.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia.** 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2006.

VETTORE, M.V.; DIAS, M.; LEAL, M.D.C. **Avaliação da qualidade da atenção pré-natal dentre gestantes com e sem história de prematuridade no Sistema Único de Saúde no Rio de Janeiro, Brasil.** Revista Brasileira de Saúde Materna e Infantil. Recife. Vol. 13, nº2, p. 89-100, 2013.

VICTORA, Cesar. **Consultoria: Pesquisa para estimar a prevalência de nascimentos pré-termo no Brasil e explorar possíveis causas.** Unicef Brasil, 2013. [https://www.unicef.org/brazil/pt/br\\_prematuridade\\_possiveis\\_causas.pdf](https://www.unicef.org/brazil/pt/br_prematuridade_possiveis_causas.pdf). Acesso em: 01/08/2017.

VIDOTTI, CCF, Castro LL, Calil SS. **New drugs in Brazil: do they meet Brazilian public health needs?** Revista Pan-American Salud Publica, v. 24, n.1, p.36-45, 2008.

WARRELL AD. **Clinical features of malaria.** In Buce-Chawatt, L.J. Essential Malariology. Third edition , London Boston Melbourne Auckland, p. 35-49, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Malaria Report 2014.** Em: WHO [Internet]. [citado 14 Setembro 2015]. Disponível: [http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report:2014](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report:2014).

\_\_\_\_\_. **Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update** Geneva: WHO; 2013

\_\_\_\_\_. **Malária.** 2007. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>. Acesso em: 27 fev. 2017.

\_\_\_\_\_. **World Health Organization.** Guidelines for the treatment of malaria. Geneva, 2006.

\_\_\_\_\_. **The World Health Report 2005: make every mother and child count.** Genebra: WHO, 2005.

\_\_\_\_\_. **World Health Organization.** The United Nations Children's Fund. Low Birthweight. Country, regional and global estimates. Geneva: World Health Organization; 2004.

\_\_\_\_\_. **World Health Organization.** United States Agency for International Development. Assessment of MIPESA, country experiences in the adoption and implementation of malaria in pregnancy policies including best practices and lessons learned. Blantyre, Malawi: World Health Organization; 2002.

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO DO LOCAL DE ESTUDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO À DIREÇÃO DO LOCAL DE ESTUDO

Macapá (AP), 17 de janeiro de 2016.

Ao diretor do Hospital Maternidade Mãe Luzia (HMML), com o intuito de desenvolver uma pesquisa que tem como título “**PARTOS PREMATUROS CAUSADOS POR MALÁRIA: ESTUDO RETROSPECTIVO NO HOSPITAL E MÃE LUZIA NO AMAPÁ**” e sendo responsável a mestrande Enf<sup>a</sup>. Débora Prestes da Silva Melo, é que solicito a vossa senhoria autorização para coletar dados neste hospital.

Ressaltando que para tal estudo serão adotados os princípios da ética estabelecida pela resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, assegurando, portanto, o sigilo das informações obtidas.

Ao término do estudo os resultados serão repassados a esta instituição como contribuição ao acervo bibliográfico para os profissionais que se interessam pela temática.

Antecipadamente agradeço a sua colaboração.

## APÊNDICE B – FICHA INDIVIDUAL

<b>Dados sobre a gestante</b>	<b>Dados sobre o recém-nascido (RN)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Faixa etária</b>                (A) 18 a 20 anos                (B) 21 a 30 anos                (C) 31 a 40 anos                (D) 41 anos ou mais</li>   <li>▪ <b>Grau de instrução</b>                (A) Sem escolaridade                (B) Fundamental Completo                (C) Ensino Médio Completo                (D) Superior Completo</li>   <li>▪ <b>Município de procedência</b>                (A) Macapá                (B) Interior                (C) Outro Estado</li>   <li>▪ <b>Número de consultas realizadas no pré-natal</b>                (A) 1                (B) 2                (C) 3                (D) 4 ou mais</li>   <li>▪ <b>Número de Gestações</b></li>   <li>▪ <b>Idade gestacional no momento do parto</b></li>   <li>▪ <b>Tipo de malária acometida</b>                ( ) Vivax                ( ) Falciparum                ( ) Outro tipo</li>   <li>▪ <b>Tempo de internação</b>                (A) 18 a 20 anos                (B) 21 a 30 anos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Peso ao nascimento</b></li>   <li>▪ <b>Sexo</b>                (A) Masculino                (B) Feminino</li>   <li>▪ <b>Período de Internação Neonatal</b></li> </ul>

## **ANEXOS**

## ANEXO A – Carta de Anuência



GOVERNO  
DO ESTADO  
**AMAPÁ**

GOVERNO DO ESTADO DO AMAPÁ  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
HOSPITAL DA MULHER “MÃE LUZIA”  
“HOSPITAL AMIGO DA CRIANÇA”

## DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que a realização da pesquisa intitulada “**PARTOS PREMATUROS CAUSADOS POR MALÁRIA: ESTUDO RETROSPECTIVO NO HOSPITAL MÃE LUZIA NO AMAPÁ**” atenderá as exigências do Núcleo de Educação Permanente – NEP, do Hospital da Mulher Mãe Luzia, ficando a pesquisadora **Débora Prestes da Silva Melo** comprometida em apresentar os resultados da pesquisa aos profissionais deste Hospital, em datas pré-estabelecidas por este setor.

*JMS*  
José Ivo de Melo Souza  
Diretor Geral HMML  
Decreto nº 3075 Set / 2016

Macapá (AP) 06 de Março de 2017.

Diretor do Hospital da Mulher Mãe Luzia

*Rafael Cleison dos Santos*  
Comitê Ética do HMML

Comitê Ética do HMML

Rafael Cleison dos Santos

Enfermeiro Obstetra

*Rafael C. S. Santos*  
COREM 17320/AP

Núcleo de Educação Permanente - HMML

*Rosemary Ferreira de Andrade*

Orientadora da Pesquisa

*Debora Prestes da Silva Melo*

Pesquisadora da Pesquisa

[debora\\_prestes@msn.com](mailto:debora_prestes@msn.com)

(96) 9 9136.3773

HOSPITAL DA MULHER “MÃE LUZIA”  
Avenida FAB, Nº. 81 – 3225-8707/ 3225-8725



Nossa MISSÃO é prestar atendimento de qualidade em ginecologia, obstetrícia e neonatologia, contribuindo para o desenvolvimento da comunidade técnico - científico dos profissionais da saúde.

## ANEXO B – Certificado CEP

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_835939.pdf	23/03/2017 14:43:19		Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto2.pdf	23/03/2017 14:42:40	Débora Prestes da Silva Melo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_HMML.jpeg	23/03/2017 11:14:34	Débora Prestes da Silva Melo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMestrado_PlataformaBrasilREVISADO.docx	23/03/2017 11:12:34	Débora Prestes da Silva Melo	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

MACAPA, 27 de Abril de 2017

\_\_\_\_\_  
Assinado por:  
Anneli Mercedes Celis de Cárdenas  
(Coordenador)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
AMAPÁ - UNIFAP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** PARTOS PREMATUROS CAUSADOS POR MALÁRIA: ESTUDO RETROSPECTIVO NO HOSPITAL MÃE LUZIA NO AMAPÁ

**Pesquisador:** Débora Prestes da Silva Melo

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 62612816.3.0000.0003

**Instituição Proponente:** FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.036.961

## ANEXO C – Submissão do Artigo

[EstCien] Agradecimento pela Submissão

Qua 04/07/2018, 17:59

Para: Débora Prestes da Silva Melo <debora\_prestes@msn.com>

Débora Prestes da Silva Melo,

Agradecemos a submissão do seu manuscrito "Parto de mulheres com malária em Macapá (AP)" para Estação Científica (UNIFAP). Através da interface de administração do sistema, utilizado para a submissão, será possível acompanhar o progresso do documento dentro do processo editorial, bastando logar no sistema localizado em:

URL do Manuscrito:

<https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao/author/submission/4107>

Login: debora\_prestes

Em caso de dúvidas, envie suas questões para este email. Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de transmitir ao público seu trabalho.

Fernando Castro Amoras

Estação Científica (UNIFAP)

---

Estação Científica (UNIFAP), ISSN 2179-1902

<https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao>

---