UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

**Malária em gestantes no município de Cruzeiro do Sul
pertencente à região amazônica brasileira**

Suiane da Costa Negreiros do Valle

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Saúde Pública, para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Área de concentração: Saúde, Ciclos de Vida e
Sociedade

Orientadora: Prof. Dra. Ana Cristina d' Andretta Tanaka

São Paulo
2011

Malária em gestantes no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira

Suiane da Costa Negreiros do Valle

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Saúde Pública, para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Área de concentração: Saúde, Ciclos de Vida e
Sociedade

Orientadora: Prof. Dra. Ana Cristina d' Andretta Tanaka

**São Paulo
2011**

É expressamente proibida a comercialização deste documento tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese.

Dedicatória

Aos meus filhos Orsetti Neto e Mariana, benção de Deus.

A minha mãe Maria José Negreiros pelo exemplo de vida e incentivo.

Aos pacientes que se fazem presentes na minha formação profissional.

Agradecimentos

A Deus que no seu infinito amor e misericórdia, sempre foi luz no meu caminho.

À minha família, pelo carinho e apoio a mais esta caminhada. Vocês são muito especiais para mim.

Á Franesi Ribeiro, sempre presente e incentivando aos meus desafios profissionais.

Aos colegas do **Minter-Dinter**, pelos novos laços criados e amizade durante os anos de convivência.

Ao Senador Sebastião Viana Macedo Neves pela iniciativa tão louvável da implantação do curso de pós-graduação para os profissionais do Acre.

Aos coordenadores do programa, na pessoa da Dra. Néia Schor e Dr. Pascoal Torres pela confiança depositada em mim e no meu projeto.

À minha orientadora, Dra. Ana Cristina d'Andretta Tanaka pela sua orientação e amizade.

Aos servidores da Maternidade de Cruzeiro do Sul, em especial as enfermeiras e auxiliares de enfermagem pela importante colaboração na coleta de material, imprescindível na confecção dos meus dados.

As técnicas de enfermagem Roberta Negreiros, Sandrele Matos e Rafaela de Oliveira Silva.

Aos técnicos de laboratório da Secretaria de Saúde do Estado do Acre lotados no Laboratório Público do Estado pela execução dos exames, que muitas vezes extrapolaram a rotina.

Aos servidores das Endemias de Cruzeiro do Sul pelo apoio, em especial aos microscopistas pela leitura das lâminas.

Ao Professor Doutor Claudio Romero Farias Marinho pela conquista de uma amizade que foi além da colaboração neste projeto, gerando novas expectativas para os futuros pesquisadores de Cruzeiro do Sul.

Ao bioquímico Rodrigo Medeiros de Souza, jovem professor do campus da Universidade Federal do Acre que aceitou o desafio de vir para São Paulo e realizar as análises histológicas das placentas.

À Secretaria Estadual de Saúde do Acre, através do Secretário de Saúde Dr. Osvaldo de Souza Leal Junior que soube compreender a importância da formação para os profissionais, autorizando as nossas ausências no trabalho assistencial.

NEGREIROS, SCV. Malária em gestantes no município de Cruzeiro do Sul, pertencente à Amazônia brasileira. [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP, 2011.

Resumo

Introdução—Malária é um grande problema de saúde pública em diferentes regiões do mundo, notadamente nos países em desenvolvimento, causando um milhão de mortes anuais, principalmente em crianças e em mulheres grávidas. No Brasil 99,7% dos casos de malária ocorrem na região amazônica. **Objetivos**-Estimar a incidência da malária durante a gravidez, descrever as características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais e os efeitos da malária sobre a mãe e o conceito. **Metodologia**-Estudo transversal, realizado com gestantes em processo de abortamento ou de parto e seus conceitos, na maternidade do município de Cruzeiro do Sul, Acre, janeiro a dezembro de 2009. Aplicado questionário, coletado sangue da mãe, placenta e cordão umbilical e do recém-nascido para avaliar a existência de *Plasmodium*, e quantificação. Histologia da placenta foi realizada. **Resultados** - Incluídas no estudo 1870 grávidas, incidência da malária de 8,7%. Idade variou de 12 a 48, média de 23 anos, grau de instrução foi de 5 a 8 anos de estudo (43,3%), 1277 (71,4%) eram do lar e 966 (51,7%) procedentes da zona rural. *Plasmodium vivax* e parasitemia até uma cruz foi mais freqüente. Anemia na mãe foi o efeito mais importante. Quanto ao baixo peso ao nascer, aborto e prematuridade não foram significativos. Nenhum caso de malária congênita. Presença de alterações histológicas nas placentas infectadas com ambas as espécies. **Conclusões** – Incidência da malária entre as gestantes do município de Cruzeiro do Sul foi de 8,7% e taxa de infecção na placenta de 5,6%. Anemia materna foi o efeito mais importante.

DESCRIPTORIOS: Malária – Gravidez – Incidência de malária – Saúde materna

NEGREIROS, SCV. Malaria in pregnant women in the city of Cruzeiro do Sul, belonging to the Brazilian Amazon. [PhD thesis]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP, 2011.

Abstract

Introduction - Malaria a great problem of public health is considered in different areas of the world, happening mainly at the underdeveloped countries, determining million annual deaths, mainly in children and in pregnant women. In Brazil, 99,7% of malaria occurs in Amazonica region. **Objective**-Estimate the incidence of the malaria during the pregnancy, describing the characteristics sociodemográficas, clinics and laboratory and estimate effects of the malaria on the mother and the concepto. **Methodology** - Study transverse, with pregnant women in abortion process or of childbirth and their conceptos in the maternity of the district of Cruzeiro do Sul, Acre, Brazil, of January to December of 2009. Applied standardized questionnaire, collection of bloods samples the mother's, placenta and umbilical cord and also of the newly born to evaluate species and parasitic quantification. Histologia of the placenta was collection. **Results** - It was included in the study 1870 women pregnancy, incidence of the malaria of 8,7% . Age that varied from 12 to 48, average 23 years, instruction degree around 5 to 8 years of study (43,3%), 1277 (71,4%) they are of the home and 966 (51,7%) coming from the rural area. *Plasmodium vivax* and parasitemia until a cross was the most frequent. Low birth weight, prematurity and miscarriage were not significant. Anemia in the mother was the most important effect. No cases congenital malaria. Histological alterations in the placenta were found in both species. **Conclusion** –Incidence of malaria in pregnant women of the district of Cruzeiro do Sul, were of 8,7% and infection taxes in the placenta around 5,6%. Anemia in the mother was the most important effect.

Descriptors: Malaria, Pregnancy, Incidence of malaria, Maternal health

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA NO MUNDO	20
1.2	EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA NO BRASIL	22
1.3	EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA NO ACRE	29
1.4	SITUAÇÃO DA MALÁRIA NAS GESTANTES	34
1.5	FISIOPATOLOGIA DA MALÁRIA NAS GESTANTES	38
1.6	CONSEQUENCIAS DA MALÁRIA NAS GESTANTES	42
1.7	DIAGNÓSTICO DA MALÁRIA	46
1.7.1	DIAGNÓSTICO DA MALÁRIA EM GESTANTES	48
1.8	CONSIDERAÇÕES SOBRE O <i>Plasmodium vivax</i> NAS GESTANTES	49
1.9	IMPORTÂNCIA DO PROBLEMA ESTUDADO	50
2	OBJETIVOS	52
3	MÉTODOS	53
3.1	DESCRIÇÃO DA ÁREA ESTUDADA	53
3.2	TIPO DE ESTUDO	55
3.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO	55
3.4	DEFINIÇÃO DE TERMOS	55
3.5	COLETA DE DADOS	57
3.5.1	ESTUDO NA UNIDADE DE INTERNAÇÃO	57
3.5.1.1	Planejamento e condução do estudo	57
3.5.1.2	Critérios de elegibilidade	58
3.5.1.3	Atividades desenvolvidas	59
3.5.1.4	Laboratório da Maternidade	63
3.5.2	ESTUDO FORA DA UNIDADE DE INTERNAÇÃO	63

3.5.2.1	Laboratório de Malária	63
3.5.2.2	Banco de dados da Malária (Secretaria de Vigilância em Saúde)	63
3.5.2.3	Acompanhamento do recém-nascido	64
3.6	VARIAVÉIS DO ESTUDO	64
3.6.1	Perda dos dados	65
3.7	ANÁLISE DOS DADOS	65
3.8	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	67
4	RESULTADOS	68
4.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO	68
4.2	CARACTERÍSTICAS SÓCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DAS MULHERES COM MALÁRIA NA GRAVIDEZ ATUAL E SEUS CONCEPTOS	71
4.3	DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SÓCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DAS MULHERES COM E SEM MALÁRIA NA GRAVIDEZ ATUAL E SEUS CONCEPTOS	80
4.4	FREQUÊNCIA DOS EFEITOS ADVERSOS DA MALÁRIA NA GRAVIDEZ	89
4.5	ANÁLISE MULTIVARIADA	92
4.6	HISTOPATOLOGIA DA PLACENTA	98
5	DISCUSSÃO	105
5.1	CARACTERÍSTICAS SÓCIODEMOGRÁFICAS DE TODAS AS MULHERES DO ESTUDO	105
5.2	MALÁRIA NA GESTAÇÃO	106
5.2.1	INCIDÊNCIA	106
5.2.2	CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS E AMBIENTAIS	108

5.2.3	ESPÉCIE E DENSIDADE PARASITÁRIA	110
5.2.4	ÉPOCA DA GESTAÇÃO EM QUE AS MULHERES SE INFECTARAM	112
5.2.5	PARIDADE	114
5.2.6	SINAIS E SINTOMAS	115
5.2.7	EVOLUÇÃO DA GESTAÇÃO	116
5.3	CONSEQUENCIAS MATERNO-FETAIS	117
5.3.1	ANEMIA MATERNA	117
5.3.2	INFEÇÃO CONGÊNITA	119
5.3.3	BAIXO PESO AO NASCER	120
5.3.4	ABORTO/NATIMORTO E PREMATURIDADE	122
5.4	HISTOPATOLOGIA DA PLACENTA	124
6	CONCLUSÕES	125
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	126
8	ANEXOS	139
8.1	ANEXO I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	139
8.2	ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA COLETA DE PLACENTAS	140
8.3	ANEXO III – QUESTIONÁRIO APLICADO	141
8.4	ANEXO IV – FICHA PEDIÁTRICA	142
8.5	ANEXO V – SIVEP	143
8.6	ANEXO VI – PARECER COMITÊ DE ÉTICA	145

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Série histórica de casos de malária e IPA no período de 2005 a 2009 no Brasil, região norte, estado do Acre e Cruzeiro do Sul	32
Tabela 2	Resumo de seis estudos sobre malária gestacional e um sobre malária congênita na América Latina, 1993-2004	35
Tabela 3	Incidência da malária em gestantes que deram entrada na maternidade do município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009	71
Tabela 4	Descrição das características sócio-demográficas das gestantes com malária no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009	72
Tabela 5	Descrição das características dos episódios malárico das gestantes no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009	74
Tabela 6	Descrição das gestantes com malária, segundo características obstétricas, sintomatológicas em gestantes com malária no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009	76
Tabela 7	Incidência do <i>Plasmodium</i> em parturintes com malária e seus conceitos no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009	78
Tabela 8	Descrição do acompanhamento do lactente das mães com	79.

malária no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009, realizada a partir de 30 dias de vida

Tabela 9	Apresentação dos níveis de Hemoglobina em parturientes com malária e seus conceitos no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009	80
Tabela 10	Descrição das características demográficas das mulheres segundo presença ou não de malária durante a gravidez atual no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009	81
Tabela 11	Descrição das condições de moradia das mulheres segundo presença ou não de malária durante a gravidez atual no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009	82
Tabela 12	Distribuição da frequência de fatores de risco sócio-ambientais segundo presença ou não de malária em gestantes no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009	83
Tabela 13	Distribuição da frequência de variáveis relacionada com a história obstétrica das mulheres segundo presença ou não de malária em gestantes no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009	84
Tabela 14	. Distribuições de frequências e proporções de baixo peso ao nascer, parto prematuro e abortos segundo a ocorrência de malária na gestação atual do município de Cruzeiro do	89

	Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009	
Tabela 15	Odds ratios e Razão de prevalência bruta para ter baixo peso ao nascer em filhos de mulheres com malária na gestação atual no município de Cruzeiro do Sul, 2009	90.
Tabela 16	Distribuições de frequências e proporções do nível de hemoglobina da mãe e do recém-nascido, peso ao nascer, idade gestacional no 1º episódio, número de aborto segundo espécie parasitária no momento do parto	91
Tabela 17	Distribuições de frequências e proporções das variáveis com valor de $p < 0,20$ associadas à ocorrência de malária em gestantes no município de Cruzeiro do Sul, pertencente à região amazônica brasileira, 2009	93
Tabela 18	Proporções, odds ratio bruta e odds ratio de associação ajustada dos fatores sociodemográficos e aspectos clínicos obstétricos à malária na gestação atual (modelo 1) em gestantes do município de Cruzeiro do Sul, 2009	96
Tabela 19	Proporções, odds ratio bruta e odds ratio de associação ajustada dos fatores sociodemográficos e variáveis relativas às consequências da malária na gestação atual (modelos 2 a 6) em gestantes do município de Cruzeiro do Sul, 2009	97

LISTA DE FIGURAS E QUADRO

Figura 1	Áreas de transmissão de malária no mundo	19
Figura 2	Mapa do risco de transmissão da malária por município de notificação na Amazônia Legal	24
Figura 3	Prevalência (IPA) de malária por UF da região norte – 2008 (por mil habitantes)	25
Figura 4	Casos de Malária na região Amazônica, segundo o mês de ocorrência, 2004 a 2009	26
Figura 5	Incidência de malária por faixa etária, Amazônia, 2003 a 2008	27
Figura 6	Incidência da malária por sexo, Amazônia, 2003 a 2008	28
Figura 7	Mapa do estado do Acre com estratificação dos municípios segundo o grau de risco para malária – 2008	31
Figura 8	Mapa do estado do Acre	54
Figura 9	Distribuição percentual dos episódios de malária em gestantes no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009	71
Figura 10	Idade das gestantes com ou sem malária do município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009	86
Figura 11	Idade gestacional das gestantes com ou sem malária do município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009	87
Figura 12	Nível de hemoglobina das gestantes com ou sem malária	88

do município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009

Figura 13	Micrografia de luz de um vilos fetal com um nó sincicial (seta) em placenta infectada pelo <i>P. vivax</i> . Nota-se que a sobreposição dos núcleos torna muito difícil avaliar o padrão de cromatina. H&E, barra de escala 10 µm	99
Figura 14	Frequência de nós sinciciais em vilos das placentas de pacientes grávidas acometidas por <i>P. falciparum</i> (Pf) ou <i>P. vivax</i> (Pv), e controles não infectados de região endêmica (CRE) e não-endêmica (CRN). *p < 0,05	100
Figura 15	Placenta de uma gestante com malária pelo <i>P. falciparum</i> apresentando vilos fetal contendo depósito fibrinóide (DF) e presença de sinciciotrofoblasto com uma área de ruptura (seta). Nota-se também uma camada normal de células do sinciciotrofoblasto (ST). H&E, barra de escala 10 µm	101
Figura 16	Frequência de ruptura de sinciciotrofoblasto em vilos das placentas de pacientes grávidas acometidas por <i>P. falciparum</i> (Pf) ou <i>P. vivax</i> (Pv), e controles não infectados de região endêmica (CRE) e não-endêmica (CRN)	101
Figura 17	Placenta de uma gestante com malária pelo <i>P. vivax</i> apresentando grande numero de vilos fetais contendo depósito fibrinóide (DF). Nota-se também a presença de alguns vilos (V) normais. H&E, barra de escala 100 µm	102
Figura 18	Frequência de depósitos fibrinóides nos vilos das placentas de pacientes grávidas acometidas por <i>P. falciparum</i> (Pf) ou	102

P. vivax (Pv), e controles não infectados de região endêmica (CRE) e não-endêmica (CRN). *p < 0,05

Figura 19	Infiltrado inflamatório com presença de leucócitos mononucleares (MN) e polimorfonucleares (PMN) no espaço intervilo de uma placenta de uma gestante com malária pelo <i>P. vivax</i> . Vilos (V) e espaço intervilo (EI) estão indicados. H&E, barra de escala 10 µm	103
Figura 20	Frequência de leucócitos totais, mononucleares e polimorfonucleares em placentas de pacientes grávidas acometidas por <i>P. falciparum</i> (Pf) ou <i>P. vivax</i> (Pv), e controles não infectados de região endêmica (CRE) e não-endêmica (CRN)	104
Quadro 1	Correspondência da parasitemia em cruzes para mm ³ de sangue	57

1. INTRODUÇÃO

A malária continua sendo um grave problema de saúde pública em diferentes regiões do mundo, ocorrendo principalmente nos países em desenvolvimento, como África, sudeste Asiático e América Latina. Conceituada como doença infecciosa aguda causada pelo protozoário do gênero *Plasmodium*, descoberto em 1890 por Alphonse Laveran e transmitida naturalmente ao homem pela picada da fêmea do mosquito do gênero *Anopheles* (PAHO, 2006; LACERDA *et al.*, 2007; REY, 2008).

Há mais de 100 espécies de *Plasmodium*, porém apenas cinco infectam o ser humano: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* (Rey, 2008) e o *Plasmodium knowlesi* (Cox-Singh *et al.*, 2008). Em relação ao mosquito transmissor da doença, no território brasileiro as principais espécies deste vetor são: *Anopheles darlingi*, *A. aquasalis* e o *Anopheles* do complexo *albitarsis* (PAHO, 2006; REY, 2008).

Cerca de 40% da população mundial vive sob o risco de contrair a malária, totalizando 107 países endêmicos para a doença, a maioria deles considerado em desenvolvimento. Estima-se que mais de 500 milhões de pessoas adoecem por ano, em todo o mundo, ocorrendo um milhão de mortes anuais em consequência da doença, principalmente em crianças e em mulheres grávidas, sendo a maioria dos óbitos ocorridos na África (ANDREWS e LANZER, 2002; WHO, 2007; RODRIGUEZ VELASQUEZ, 2010).

O risco de transmissão pelo *Plasmodium vivax* é mais amplo quando comparado a espécie *Plasmodium falciparum* e sua estimativa está baseada em dois aspectos biológicos do parasito, que são o desenvolvimento em baixas temperaturas durante a fase esporogônica do ciclo de vida e a capacidade de produção de formas hipnozoíticas no hospedeiro humano. O resultado da análise deste risco foi a estimativa de 2,85 bilhões de pessoas que moram em área de risco para transmissão de *Plasmodium vivax* (GUERRA *et al.*, 2010).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, as áreas de transmissão de malária no mundo são mais frequentes na África, Região Amazônica, subcontinente indiano, sudeste Asiático e o Oriente Médio (Figura 1).

Figura 1 – Áreas de transmissão de malária no mundo em 2007 segundo a OMS.

Fonte: OMS *apud* Brasil (2008a)

1.1 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 intradomiciliar, 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 a 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* (MENDIS *et al.*, 2001; WHO, 2007; OWUSU-AGYEI *et al.*, 2009).

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 concentra 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 ré-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 dividida 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, 2008a; SARAIVA *et al.*, 2009; MAHEU-GIROUX *et al.*, 2010).

1.2 EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA NO BRASIL

O Brasil é responsável por um número expressivo dos casos de malária notificados na América Latina. No ano de 2009 houve notificação no SIVEP (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica) de 307.687 casos em todo país, acerca de 99,7% destes ocorrendo na região amazônica, composta pelos estados do Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Maranhão, Mato Grosso, Roraima, Rondônia e Tocantins, onde vivem 20,3 milhões de pessoas. Estima-se que 20% dessa população esteja morando em área de alto risco de transmissão, registrando nos anos 2005 e 2006 mais de meio milhão de casos, tornando uma importante causa de adoecimento e entrave para o desenvolvimento econômico da região (SILVEIRA, 2001; BRASIL, 2008a; OLIVEIRA-FERREIRA *et al.*, 2010).

Nessa região prevalecem características sócio-econômicas e ambientais favoráveis à permanência dos plasmódios, como a presença de criadouros naturais do vetor e o contato mais aproximado do mesmo com o homem, resultando na forma natural de transmissão da doença, que é a picada da fêmea do mosquito pertencente ao gênero *Anopheles*. Ao picar o homem, o mosquito transmite para o sangue do hospedeiro humano a forma esporozoítica do protozoário, que se encontra na sua glândula salivar, dando assim início ao ciclo de vida do protozoário (SILVEIRA, 2001; CDC, 2007).

Desde 1993, por recomendação da Conferência Ministerial de Amsterdã (WHO, 1992), o Brasil utiliza a Estratégia Global de Controle Integrado da Malária – “uma ação conjunta e permanente do governo e da sociedade, dirigida à eliminação ou redução do risco de adoecer ou morrer de malária”. Tal estratégia visa reduzir a morbimortalidade e as perdas sociais e econômicas provocadas pela doença, mediante o fortalecimento dos níveis regional e local de atenção à saúde. Esses objetivos deverão ser alcançados pelo diagnóstico precoce e tratamento imediato e eficaz dos casos. Para tanto, deve-se aproveitar o pessoal técnico existente na rede de saúde – suficientemente treinado e as instalações disponíveis nos serviços de saúde locais (públicos e privados), de modo que cada unidade seja um ponto de vigilância e atendimento à malária (Brasil, 2005; WHO, 2007).

Na Figura 2, pode ser observado um mapa com as áreas de risco de transmissão da malária no Brasil, em 2006, de acordo com a classificação do IPA, que referencia ao número de casos de malária por 1000 habitantes.

Figura 2. Mapa do risco de transmissão da malária por município de notificação na Amazônia Legal, em 2006.

Fonte: BRASIL, 2008a

Os casos de malária nesta região não ocorrem de forma homogênea (Figuras 3 e 4). Os estados do Amazonas, Rondônia, Pará e Acre foram responsáveis por 87,9% dos casos em 2006 e apenas três municípios contribuíram com 22,5% dos casos notificados no Brasil: Cruzeiro do Sul (oeste do Acre), Manaus (capital do Amazonas) e Porto Velho (capital de Rondônia). A sazonalidade de transmissão da malária é observada na região, com aumento nas notificações de casos da doença no segundo semestre do ano, provavelmente associado ao período após as chuvas, pois estas propiciam condições para maior proliferação do mosquito (BRASIL, 2008a; COSTA, 2009).

Figura 3: Prevalência (IPA) de malária por UF da região Norte- 2008 (por mil hab.)

Fonte: Brasil, 2008

Figura 4. Casos de Malária na região Amazônica segundo o mês da ocorrência, 2004 a 2009.

Segundo Oliveira-Ferreira (2010), embora haja evidência do decréscimo da incidência da malária, um aumento proporcional foi observado nas mulheres e em crianças abaixo de 10 anos de idade. Entretanto os homens continuam sendo os mais acometidos pela doença, numa proporção de 61,4%, segundo os dados contidos nas Figuras 5 e 6.

Figura 5. Incidência da malária por faixa etária, Amazônia 2003 a 2008

Figura 6. . Incidência da malária por sexo, Amazônia 2003 a 2008

Segundo dados do Ministério da Saúde em 2008 o total de casos de malária notificados no Brasil foi de 314.754, sendo a grande maioria causada pelo *P. vivax* isoladamente (84,4%). *P. falciparum* foi responsável por 14,6% dos casos, a associação de *P. vivax* com *P. falciparum* (malária mista) correspondeu a aproximadamente 1,0% e o *P. malariae* por 0,02%. Em 2009 o total de casos registrados da doença foi de 306.346, praticamente não havendo diferenças em relação ao ano de 2008 quanto aos percentuais por espécies de plasmódio detectadas. A partir do ano de 2006 até o final de 2009 notou-se uma redução constante no número de casos de malária notificados no Brasil (BRASIL, 2010).

A região extra-Amazônica tem registrado uma redução gradativa na transmissão da doença, apesar do grande fluxo migratório entre os estados brasileiros (Brasil, 2007).

No período de 2002 a 2007 notou-se uma redução de mais de 70,0%, havendo uma diminuição de 580 para 172 casos (BRASIL, 2010a).

Dentre as quatro espécies de parasitos mais conhecidas como causadora de malária humana, pertencentes ao gênero *Plasmodium*, temos as espécies *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax* como as mais frequentes em todo o mundo. Na Amazônia, a maior parte dos casos de malária é ocasionada pelo *P. vivax* (83,7%), enquanto que o *P. falciparum* é responsável por 16,3% e o *P. malariae* é raramente observado, diferente do que ocorre nos países africanos, onde predomina o *P. falciparum*. A partir de 2005, houve aumento percentual dos casos de malária por *P. falciparum*, com inversão parasitária em alguns municípios da região amazônica, favorecendo a ocorrência da doença nas suas formas graves, notadamente entre a população infantil, grávidas e nos indivíduos procedentes de regiões onde não há transmissão de malária (BRASIL, 2007; OLIVEIRA-FERREIRA *et al.*, 2010).

1.3 EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA NO ACRE

A malária no Acre teve início com a história de sua colonização, a partir da migração dos seringueiros procedentes da região nordeste para o extrativismo da seringueira, a *Hevea brasiliensis* e que juntamente as figuras de Plácido de Castro e Barão do Rio Branco foram os pilares da incorporação da região ao Estado – nação brasileira (COSTA, 2009).

Adaptar-se à vida da floresta, porém, talvez fosse o maior desafio para quem se aventurava a trabalhar nos seringais. Apesar do descaso do governo em relação aos colonizadores, mas graças à ajuda do investimento estrangeiro, as cidades acreanas

conseguiram prosperar. Malária e beribéri eram algumas das temidas doenças autóctones. Muitas foram as pessoas dizimadas pela malária, doença que até hoje assola essa população, principalmente a comunidade do Vale do Juruá (COSTA, 2009).

No século XXI observa-se um aumento da malária na região como um todo, com concentração dos casos na Amazônia Ocidental. O exemplo mais alarmante é o do estado do Acre (Figura 7), com aumento de 153% de 2003 para 2004 e de 63% de 2004 para 2005. Registrado em números absolutos, 51.278 casos em 2007. Nesta ocasião, os municípios de Cruzeiro do Sul, Rodrigues Alves e Mâncio Lima eram os responsáveis pela notificação de 67,7% dos casos de malária no estado do Acre (CESARIO e CESARIO, 2006).

Figura 7. Mapa do estado do Acre com estratificação dos municípios segundo o grau de risco para malária – 2008

Fonte: Secretaria de Saúde do Acre

O município de Cruzeiro do Sul passou a ter a malária como um dos principais problemas de saúde pública, tornando-se epidêmico a partir de 2004. Na série histórica (Tabela 1) observa-se números de casos absolutos notificados e respectivos IPA, comparando com a notificação no Brasil, região norte e estado do Acre, revelando uma área de alta endemicidade para malária.

Tabela 1. Série histórica de casos de malária e IPA no período de 2005 a 2009. Brasil, Região Norte, estado do Acre e Cruzeiro do Sul.

LOCAL	2005		2006		2007		2008		2009	
	CASOS	IPA	CASOS	IPA	CASOS	IPA	CASOS	IPA	CASOS	IPA
BRASIL	606.067	3,4	549.382	3,0	457.434	2,4	314.764	1,7	307.687	1,6
REGIAO NORTE	586.434	41,7	533.213	36,3	444.053	28,9	305.926	20,2	292.435	19,5
ACRE	57.242	93,2	93.863	140,1	51.277	72,9	27.704	40,7	25.777	39,9
CRUZEIRO DO SUL	30.737	407,7	48.985	591,6	28.333	318,0	15.406	201,7	16.129	209,5

Fonte: BRASIL, 2010a

A transmissão nessa área está relacionada a fatores biológicos (alta densidade de mosquitos vetores), geográficos (altos índices de pluviosidade, amplitude da malha hídrica e a cobertura vegetal), ecológicos (desmatamentos, construção de hidroelétricas, estradas e de sistemas de irrigação, açudes) e sociais (numerosos grupos populacionais, morando em habitações inadequadas). Outros fatores determinantes da alta incidência de malária em Cruzeiro do Sul são: proximidade das comunidades à floresta, contínua chegada de pessoas infectadas oriundas de outros municípios considerados malarígenos e dificuldades operacionais do sistema de vigilância local. Não menos importantes são as condições trabalhistas sob as quais são contratados os responsáveis pelo controle da malária e outras doenças de transmissão vetorial, em regime de contratações temporárias não superiores a um ano, sem a perspectiva de um plano de cargos, carreiras e salários (COSTA, 2009).

De forma peculiar, Cruzeiro do Sul, no período de julho a outubro, quando a estrada que liga este município à capital Rio Branco (BR-364) encontra-se trafegável, passa a receber um elevado número de pessoas. Este deslocamento populacional,

provenientes principalmente da capital do Acre e também de Rondônia, Estado este que concentra em sua capital, Porto Velho, altas incidências da doença, com semelhantes características de malária urbana e peri urbana. Além disso, a festa religiosa da padroeira da cidade, que sempre acontece em agosto, resulta no aumento do fluxo de pessoas da área rural para a área urbana. Esses fatores podem interferir no aumento da incidência de malária não só nesta localidade, mas também em municípios e/ou estados circunvizinhos, que em muito refletem a situação epidemiológica de Cruzeiro do Sul, pelo elevado trânsito diário de pessoas entre esses municípios, em especial Guajará-AM, Mâncio Lima-AC e Rodrigues Alves-AC (COSTA, 2009).

Visando conter a epidemia instalada, o Governo do Estado do Acre apoiado pelo Ministério da Saúde, programou inúmeras ações de controle da doença no Vale do Juruá, principalmente no município de Cruzeiro do Sul. Dentre essas medidas pode-se citar: contratação e treinamento de pessoal, adoção de medidas de controle entomológico, como a distribuição de mosquiteiros impregnados com inseticidas e ainda a adoção de um novo esquema terapêutico para malária por *Plasmodium falciparum*, que consiste no uso da combinação de artesunato com mefloquina, produzida pela FIOCRUZ-Fundação Oswaldo Cruz. O controle da malária no município de Cruzeiro do Sul é executado pela Secretaria de Estado de Saúde do Acre, contando no ano de 2008 com 34 postos de diagnóstico e tratamento de malária, sendo 32 fixos e dois móveis (BRASIL, 2010a).

1.4 SITUAÇÃO DA MALÁRIA ENTRE GESTANTES

Estima-se que a cada ano, aproximadamente 50 milhões de mulheres residentes em países endêmicos para malária tornam-se grávidas, portanto, formando uma população mais suscetível em adquirir a malária e suas complicações. Este adoecimento resulta em 10 000 óbitos maternos, um número não estimado de abortos e 20 000 óbitos em crianças no primeiro ano de vida, como consequência do baixo peso ao nascer. A mortalidade infantil diretamente relacionada à malária na gravidez, em todo o mundo, está em torno de 75.000-200.000 óbitos (STEKTEE *et al.*, 2001; NOSTEN *et al.*, 2004; WHO, 2005).

A quase totalidade das informações sobre malária gestacional (MG), malária placentária (MP) e malária congênita (MC) está concentrada em estudos com a espécie *Plasmodium falciparum* (Pf) e realizados em alguns países da África. Na América Latina a informação é quase inexistente. Alguns dados básicos sobre a frequência estão demonstrados na Tabela 2 (CARMONA-FONSECA e MAESTRE-B 2009).

Tabela 2. Resumo de seis estudos sobre malária gestacional e um sobre malária congênita na América Latina, 1993-2004.

Autor/año	CE (a)	Lugar, año	Malaria gestacional (MG)				Dato adicional
			Total casos	V% (b)	F% (b)	mt 10 ³ (c)	
Martínez 1998 ³⁵	DR	Amazonía de Brasil, 1990- 1996	168	14,4	85,6	0 V, 185 F	
Martínez 1998 ³⁵	DC	Amazonía de Brasil, marzo- noviembre 1997	195	67,7	32,3	0	
Martínez, et ál 2004 ³⁶	DT	Manaos, Amazonía de Brasil, mar-nov 1997	195 con MG en 1699 maláricas (12-41 años). Prevalencia 11,5%	82,5 mixta 0,07	16,8		Razón V:F 1:2,3 en embarazadas; 1:5,6 en no embarazadas
Jarude, et ál 2003 ³⁷	DP	Rio Branco, Acre, Amazonía de Brasil, enero 1996-diciembre 2001	445 con MG en 33420 hospita- lizadas, algunas con malaria y, en ellas, 445 embarazadas. Incidencia: 1,4%	52,8 mixta 3,4	43,8	2,2	Alteraciones clínicas y de laboratorio más frecuentes: en <i>P. falciparum</i> (p<0,05).
Padilla, et ál 1997 ⁵²	DP	Hospital Regional, Loreto, Amazonía de Perú	50	46	54		<i>P. falciparum</i> causó mayor riesgo de óbitos fetales, prematuréz, retardo del crecimiento intrauterino y muerte materna, sobre todo en primera gestación
García-Castro y Alfaro 1997 ⁵³	DR	Hospital obstétrico, Guayaquil, Ecuador, 1990-1995	(d)				Complicaciones en MG: anemia, hipoglicemia, aborto, prematuréz. Mortalidad: 4%, las causas fueron encefalo- patía y coma
González- Moncada, et ál 1993 ⁴³	DP	Hospital, Managua, diciembre 1992- noviembre 1993	(d)	83	17		Síntomas-signos MG: los mismos que en mu- jeres no embarazadas. Anemia: complicación más frecuente; 30% presentaron otras com- plicaciones graves.

(a) CE clase de estudio; DPC descriptivo prospectivo cohorte; DR descriptivo retrospectivo; DT descriptivo transversal; DP descriptivo prospectivo.

(b) V% porcentaje de casos de MG por *P. vivax*, F% porcentaje de casos de MG por *P. falciparum*.

(c) Proporción o tasa de mortalidad por mil para MG.

(d) Sólo fue posible obtener el resumen del artículo y allí no se informa el número de mujeres.

A frequência de infecção e a gravidade da forma clínica de malária são sempre maiores em mulheres gestantes, assim como a parasitemia e os ataques de malária são também mais elevados nesse período, determinando quadro de doença com clínica mais exuberante e mais grave, com maior risco para mãe e o feto (BRABIN, 1983; MCGREGOR, 1984; MENÉNDEZ, 1999; NNAJI, 2009).

Estudos confirmam o risco aumentado de malária e outras doenças transmitidas por mosquitos entre mulheres grávidas, provavelmente relacionadas a mudanças fisiológicas e comportamentais, como liberação de substâncias voláteis pela pele. A descrição de tal atração dos mosquitos pelas mulheres grávidas contribui com uma maior susceptibilidade das mesmas em adquirir a malária (LINDSAY *et al.*, 2000; MARTINEZ-ESPINOSA, 2000).

A observação de que mulheres quando grávidas estão mais suscetíveis a adquirir malária foi registrada em um estudo no município de Coari (Amazonas, Brasil) por MARTINEZ-ESPINOSA, 2003. Avaliou-se cerca de seis mil mulheres em idade fértil, das quais aproximadamente 11% eram gestantes, sendo detectada infecção por malária em 4,3%, ou seja, cinco vezes maior do que a proporção de 0,8%, encontrada nas mulheres em idade fértil não grávidas. Portanto, é necessário realizar o diagnóstico precoce, instaurar um tratamento apropriado o mais rápido possível e fornecer um acompanhamento especial para as grávidas com malária, para evitar os efeitos adversos sobre a gestante e o conceito. Objetivando o diagnóstico precoce e o menor prejuízo para o binômio materno-fetal é consenso nas áreas endêmicas da doença a realização do exame de malária na rotina para controle pré-natal (BRASIL, 2006; NIKECHEBELU *et al.*, 2009).

Os estudos são discordantes com relação à malária e idade gestacional. Foi demonstrado na Tailândia maior frequência da doença na primeira metade da gestação (Nosten *et al.* 2003), porém em áreas de transmissão das Américas é registrada mais frequentemente no último trimestre da gestação (MARTÍNEZ-ESPINOSA, 1998; JARUDE, 2003).

No contexto geral da doença, os sintomas e complicações durante a gravidez diferem segundo a intensidade da transmissão da doença e o grau de imunidade adquirida pelas mulheres grávidas. Entretanto, observa-se que mulheres que moram em áreas endêmicas, são usualmente menos sintomáticas ou até mesmo assintomáticas devido à imunidade parcialmente adquirida. Vários estudos mostram uma maior incidência de malária gestacional durante a primeira gravidez, reduzindo a susceptibilidade com a multiparidade, independente da endemicidade da zona de moradia da gestante. Observa-se ainda que a parasitemia seja inversamente proporcional à paridade (BRABIN, 1983; VIGGIANO, 1988).

Em zona de epidemia ou de baixa transmissão considerada instável, os indivíduos não adquirem níveis importantes de imunidade e normalmente a doença é mais expressiva e sintomática, com maior risco de desenvolver doença grave em qualquer idade. A mortalidade materna nestas zonas pode resultar diretamente da malária grave ou indiretamente pela anemia grave em consequência da doença. Somado a isso, a infecção na mãe, pode resultar numa série de consequências graves ao seu conceito incluindo prematuridade, aborto espontâneo, morte neonatal e baixo peso ao nascer.

Na zona de transmissão moderada e alta considerada estável, devido à constante exposição ao parasito, o desenvolvimento da imunidade é assegurado e a doença se expressa de forma oligossintomática com baixa parasitemia. Crianças sofrem mais facilmente de doença aguda, sendo menos comum nos adultos. O impacto da infecção nas grávidas está associado à anemia e a presença de parasitos na placenta, que juntos vão contribuir para um deficiente aporte nutricional ao feto, determinando baixo peso ao nascer, com consequente aumento da mortalidade infantil nessas zonas.

1.5 FISIOPATOLOGIA DA MALÁRIA NAS 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 corticosteróides de origem placentária e adrenal, em especial a cortisona livre, o aumento de alfa-2-glicoproteína inibindo a transformação blástica dos linfócitos, ambas consideradas substância imunossupressora 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 sinciciotrofoblasto. 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 discóide, 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 e DUFFY, 1996; SOARES JUNIOR *et al.*, 1999; BEESON *et al.*, 2002; PINEROS e 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 protéicos 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 intervilo 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 e 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).

A sequestração 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).

1.6 CONSEQUENCIAS DA MALÁRIA NA GESTAÇÃO

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 intra-uterino (RCIU), natimortalidade e malária congênita. O BPN está associado à elevada mortalidade durante o primeiro ano de vida, resultante principalmente da seqüestração 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 interviloso da placenta, com conseqüente 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 (BRABIN, 1983; MCGREGOR, 1984; MENÉNDEZ, 1995; MILLER e SMITH, 1998; MENÉNDEZ, 2000; PARISE *et al.*, 2003; NERES *et al.*, 2008).

O baixo peso ao nascer é considerado um efeito da malária gestacional sobre o recém-nascido, principalmente nas áreas consideradas estáveis com conseqüências imediatas, como hipotermia neonatal, hipoglicemia e aumentado risco de mortalidade e

ao longo prazo, inclui prejuízo neurológico, restrição no desenvolvimento do crescimento e problemas crônicos de saúde na idade adulta. Alguns estudos de frequência na África indicam uma contribuição de 35% da malária para o BPN, que pode ser resultante de partos prematuros e restrição do crescimento intra-uterino (MCGREGOR, 1984; STEKTEE *et al.*, 2001; ARIBODOR *et al.*, 2009).

Há relatos mostrando a associação de doença febril, como a malária, determinando parto prematuro e aborto pelo estímulo das contrações uterinas e também efeitos teratogênicos da hipertermia materna (NEWMAN *et al.*, 2003).

Abortos e natimortos, também têm sido observados com alta frequência nas gestantes com malária, principalmente em zonas de baixa endemicidade ou de transmissão instável, onde a imunidade é menor e a doença se manifesta de forma mais expressiva, com maior ocorrência nas primigestas. Essas complicações surgem quando ocorre infecção da placenta, atribuídas à diminuição do aporte de oxigênio, acrescentado pela anemia e também à hiperpirexia com aumento da produção de prostaglandina exercendo maior ação excitatória sobre o músculo uterino. Sendo isto registrado mais expressivamente nas portadoras de malária da espécie *P. falciparum* (MCGREGOR, 1984; PINEROS e BLAIR, 2002; JARUDE *et al.*, 2003).

As grávidas acometidas por malária têm a anemia como complicação mais freqüente e importante causa de morte materna em áreas endêmicas, de acordo com o decréscimo dos níveis de hemoglobina, determinando falha dos mecanismos compensatórios, resultando em falência cardíaca. Esta complicação é observada em

todas as formas de malária, sendo mais severa quando causada pela espécie *P. falciparum*. A fisiopatologia da anemia é multifatorial - resultante da hemólise de eritrócitos infectados e não infectados, destruição direta do parasito, que ocorre pela seqüestração dos eritrócitos infectados na placenta. Pode ainda resultar de resposta imunológica específica e não específica e da supressão da hematopoiese (OMS, 1995; MENÉNDEZ, 1995; ALECRIM *et al.* 2000; ADAM *et al.*, 2005; UNEKE, 2007a; UNEK, 2008).

Anemia e a deficiência de ferro são comuns em mulheres grávidas nos trópicos e as causas incluem desnutrição, infecção parasitária e hemoglobinopatias. Entre as infecções parasitárias estão a malária, principalmente em primíparas e as helmintoses, sendo importante o tratamento destas co-morbidades, objetivando prevenir os efeitos deletérios para mãe e feto. A associação de marcadores inflamatórios placentários, como a alipoproteína e anemia severa foi demonstrada em primíparas (NDYOMUGYENYI *et al.*, 2008, SIMPSON *et al.*, 2010).

A anemia também sofre influência da espécie parasitária, em decorrência da invasão nas hemácias, pois o *P. falciparum* invade as hemácias de todas as idades, resultando em um alto nível de parasitemia e determinando doença mais severa. Diferente do que ocorre com o *P. vivax* que tem predileção pelas hemácias mais jovens. Também tem relação com os níveis de endemicidade para a malária e observa-se que anemia é mais expressiva nas áreas estáveis (MATTELLI *et al.*, 1997).

Outra complicação referida nos estudos é a infecção congênita, ocorrendo de 0,3 a 3,6% dos conceptos de mulheres com malária gestacional, residentes em zonas de alta endemicidade e 10% em zonas consideradas de baixa endemicidade da doença. Pode ser

causada por qualquer espécie, sendo mais comumente por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum*. Há várias hipóteses para explicar o mecanismo, incluindo troca sanguínea materno-fetal, que pode ocorrer durante a gravidez ou durante o trabalho de parto e penetração direta do parasito através das vilosidades placentárias. Não há consenso sobre a definição de malária congênita, alguns definem como a presença de forma assexuada do parasito no sangue periférico do recém-nascido, acompanhado ou não de sintomas. Entretanto, malária congênita também é reportada como somente a presença do parasito no cordão umbilical (DAVIES *et al.*, 1992; ROMAND *et al.*, 1994; FISHER, 1997; BRABIN, 2007; LESKO *et al.*, 2007; MENENDEZ e MAYOR, 2007).

A efetividade da placenta em restringir a passagem do parasito e a capacidade do feto em resistir à infecção têm sido registradas. Esta resistência reflete a barreira física da placenta, transferência passiva de anticorpos e deficiência para o desenvolvimento parasitário no eritrócito fetal, devido à composição hemoglobínica fetal (UNEK, 2007b).

Os estudos sobre malária congênita geralmente são de casos clínicos de nascimentos em países não endêmicos, onde a mãe teve história de viagem à área endêmica, com surgimento de manifestações clínicas dias ou semanas após o parto. Estes poucos estudos observaram que frequentemente ocorre em conceptos de mulheres sintomáticas, ou seja, procedente de áreas de baixa endemicidade, mas podendo surgir também naquelas assintomáticas. Manifesta-se tipicamente entre 3^a e 6^a semana depois do nascimento, podendo aparecer até aos 15 meses de vida, podendo confundir com malária adquirida naturalmente. Geralmente as manifestações coincide com a queda da

meia vida de anticorpos maternos da classe IgG, que retarda ou modifica a presença dos sintomas. Na sua maioria são assintomáticos e com baixa densidade parasitária, principalmente no sangue periférico o que dificulta o diagnóstico ao exame microscópico, podendo este ser refinado com técnicas de biologia molecular aplicada a amostras do sangue periférico e cordão umbilical (DAVIES *et al.*, 1992; PINEROS e BLAIR, 2002; LESKO *et al.* 2007; MENENDEZ e MAYOR, 2007).

1.7 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA MALÁRIA

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 μl de sangue numa área de um cm^2 , é corada com corante não fixado de Fields ou Giemsa (BRASIL, 2005).

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 desoxirribonucléico) 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, 2005; MANGOLD *et al.*, 2005;, BRASIL, 2009a).

1.7.1 DIAGNÓSTICO MALÁRIA EM GESTANTES

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).

1.8 CONSIDERAÇÕES SOBRE O *Plasmodium vivax* NAS GESTANTES

À exceção do continente africano, o *Plasmodium vivax* é a espécie dominante de malária, sendo responsável por 25 a 40% dos casos da doença no mundo. Estima-se 130 a 435 milhões de infectados anualmente, sendo considerada a maior causa de malária em países da Ásia e América Latina. Apesar de sua alta incidência e a sua possível associação com importantes complicações, as pesquisas que abordam esta e outras espécies de plasmódios são desproporcionalmente menores do que aquelas relacionadas ao *Plasmodium falciparum*, principalmente quando se constata que o impacto destas infecções durante a gravidez ainda não está totalmente compreendido, conhecendo-se muito pouco sobre os “efeitos do *P.vivax* na gestação”. (NOSTEN, 1999; FEIKO e ROGERSON, 2008).

Algumas evidências indicam que infecções por *P.vivax*, embora consideradas mais benignas, podem estar associadas à anemia materna moderada e a nascimentos de neonatos com baixo peso. Em dois diferentes estudos, gestantes da Índia e da Tailândia infectadas com *P.vivax*, apresentaram uma maior frequência de anemia e neonatos com baixo peso, quando comparadas com gestantes não infectadas. Entretanto, estes efeitos foram menos pronunciados que aqueles associados às infecções de gestantes por *P. falciparum* (NOSTEN, 1999; NAYAK *et al.*, 2009).

MCGREADY *et al.* (2004) sugeriram que a doença placentária causada por *P. vivax* é modesta e não está associada ao seqüestro de eritrócitos infectados. Embora se trate de um resultado pontual, este fato pode indicar que a infecção sistêmica da mãe seja mais que um processo inflamatório local, como também venha a ser responsável pelos efeitos deletérios observados nas gestantes infectadas. Diferentemente das infecções por *P. falciparum*, que têm na primeira gravidez um significativo efeito no baixo peso ao nascer, nas infecções por *P. vivax* este fenômeno está mais associado às gestações subsequentes. Este fato sugere que os mecanismos gestação-dependente que controlam a imunidade nas infecções por *P. falciparum*, incluindo a produção de anticorpos específicos contra proteínas que medeiam o sequestro do parasito pela placenta, podem não ser relevantes nas infecções causadas por *P. vivax*.

FRIED *et al.* (1988) referem que o *P. vivax* na placenta tem genótipos diferentes das de mulheres não grávidas o que pode explicar os efeitos fisiológicos das diferentes espécies na estrutura placentária.

1.9 IMPORTÂNCIA DO PROBLEMA ESTUDADO

Curiosamente, até o momento existem poucos trabalhos que descrevem a presença de outras espécies de plasmódios na placenta, que não o *P. falciparum*. Além disso, a falta de estudos sobre alterações histopatológicas placentárias associadas às infecções por *P. vivax*, indicam que este problema ainda está sendo negligenciado e que deve ser um importante alvo para pesquisas futuras.

A partir do ano de 2004, os municípios de Cruzeiro do Sul, Mâncio Lima e Rodrigues Alves foram os responsáveis por 67,6% de todos os casos de malária notificada no Estado do Acre (BRASIL, 2007), considerado de alto risco pelo IPA (Incidência Parasitária Anual), que é um indicador que avalia o risco de transmissão de malária. Em 2006, foram registrados 79.303 casos da doença em todo o estado, sendo que 48.985 no município de Cruzeiro do Sul, com IPA 591,6 e o IFA (Incidência Anual de malária pelo *P.falciparum*) de 39, sendo o aceitável de 18 por mil habitantes. (BRASIL, 2007).

Considerando somente o município de Cruzeiro do Sul, no ano de 2006, a proporção de mulheres grávidas que realizaram exame para malária com resultado positivo foi de 1,19% em relação ao número total de casos. A positividade quando se relaciona com o número de nascidos vivos desse mesmo ano foi em 11% das grávidas. Os dados de 2007 mostraram que do total de casos de malária, 2,85% eram em grávidas e quanto ao número de nascidos vivos correspondeu a 23% das grávidas (BRASIL, 2007).

Ainda são escassos os estudos sobre os efeitos da doença em mulheres grávidas e seus conceitos, apesar da elevada concentração de casos de malária na Amazônia. Desta forma, o presente estudo propôs-se a conhecer a magnitude do problema de malária na gravidez e as suas consequências ao conceito.

2. OBJETIVOS

1. Estimar a incidência da malária durante a gravidez atual em mulheres que tiveram a resolução da gestação na Maternidade de Cruzeiro do Sul.
2. Descrever as características destas mulheres que freqüentaram a Maternidade no período de janeiro a dezembro de 2009 segundo as variáveis sócio-demográficas, clínicas e laboratoriais.
3. Descrever e identificar as espécies parasitárias e a parasitemia entre as mulheres com malária.
4. Comparar a freqüência de baixo peso ao nascer, parto prematuro e abortos na população de gestantes com ou sem malária na gravidez atual.
5. Avaliar a extensão do efeito da malária sobre o recém-nascido estimando a freqüência de infecção congênita.

3. MÉTODOS

3.1 DESCRIÇÃO DA ÁREA ESTUDADA

Cruzeiro do Sul é considerada a segunda cidade mais populosa do estado do Acre, situada na Amazônia brasileira no extremo sudoeste da região norte. Está localizada a 7° 37'51'' latitude sul e 72° 40'12'' longitude oeste no Estado do Acre (IBGE, 2007), às margens do Alto Rio Juruá (Figura 8). Sua população em 2008 foi estimada em 89.095 habitantes, sendo 44.987 mulheres e sua densidade demográfica de 8,55 hab./Km². Com uma área de 7.781,5 km² (total do estado é 153.194 Km²), limita-se ao norte com o Estado do Amazonas, ao sul com o município de Porto Valter, ao leste com o município de Tarauacá e ao Oeste com o Peru e os municípios de Mâncio Lima e Rodrigues Alves. Distante 648 km de Rio Branco, com acesso por via aérea ou fluvial, pelo Rio Juruá, afluente do rio Amazonas e terrestre por rodovia federal (BR-364), este último limitado exclusivamente à estação seca.

Seu clima é quente e úmido e temperatura anual em média de 26° C. Assim como os demais municípios da Amazônia Legal, apresenta apenas duas estações climáticas: a estação seca, nos meses de maio a outubro, e a estação chuvosa, nos meses de novembro a abril (IBGE, 2007).

O município de Cruzeiro do Sul é referência para os demais municípios do vale do Juruá, que compreendem os municípios de Rodrigues Alves, Mâncio Lima, Porto Valter e Marechal Thaumaturgo. Sua estrutura de saúde pública conta com três hospitais, disponibilizando 243 leitos, dos quais 74 destinados à obstetrícia. Os partos são realizados de forma intra-hospitalar em 88,7% dos casos, com registro em média de 2112 nascidos vivos/ano. A rede de atenção básica é formada por dois Centros de

No Vale do Juruá os municípios de Cruzeiro do Sul, Mancio Lima e Rodrigues Alves são considerados de alto risco para malária (IPA > 50 casos por 1000 habitantes), Porto Valter como médio risco (IPA entre 10 a 49,9) e Marechal Thaumaturgo como baixo risco (IPA até 10).

3.2 TIPO DE ESTUDO

Estudo transversal, realizado com gestantes em processo de abortamento ou de parto e seus conceitos.

3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Amostra de conveniência oriunda da demanda espontânea de todas as grávidas com ou sem malária que compareceram à Maternidade do município de Cruzeiro do Sul, procedentes dos municípios do vale do Juruá, no período de 12 meses (janeiro a dezembro de 2009).

3.4 DEFINIÇÕES DE TERMOS

Neste estudo foram consideradas as seguintes definições para fins de padronização e interpretação:

- **Malária gestacional:** Presença de *Plasmodium* em sangue periférico materno e/ou placenta durante o período gestacional.
- **Malária placentária:** Presença de *Plasmodium* em placenta.
- **Malária congênita:** malária que afeta o produto da gestação, demonstrada pela presença do parasito no sangue do cordão umbilical, ou em sangue periférico até 30 dias após o parto, associada à presença de sinais e sintomas.

- **Recrudescência:** Reaparecimento de formas assexuadas de parasitos do gênero *Plasmodium* dando continuidade ao ciclo hemático antes de quatro semanas após tratamento adequadamente administrado.
- **Recaída:** Reaparecimento de formas assexuadas do parasito das espécies *P. vivax* e *P. ovale*, à custa da ativação das formas hipnozoíticas, iniciando um novo ciclo hemático após períodos variáveis de incubação.
- **Anemia materna:** níveis de Hemoglobina ≤ 11 g/dl
- **Anemia neonatal:** níveis de Hemoglobina < 13 g/dl
- **Aborto:** perda fetal desde a concepção até a 22^a semana de gestação ou extração de embrião sem nenhum sinal de vida.
- **Baixo peso ao nascer (BPN):** recém-nascido com peso < 2.500 g, medido até 12 horas depois do nascimento. Muito baixo peso ao nascer recém-nascido com peso < 1.500 g, medido até 12 horas depois do nascimento.
- **Natimorto:** feto com mais de 28 semanas que nasceu morto tendo a morte acontecida *in útero*.
- **Parto pré-termo:** parto depois da 22^a e antes de completar a 37^a semana de gestação (259 dias).
- **Restrição de crescimento intra-uterino (RCIU):** peso fetal menor que o esperado para idade calculada durante a gestação (LUBCHENCO, *et al.*, 1963).
- **Adaptação neonatal:** será estabelecida pelo método de Apgar (APGAR, 1966).
- **Malária grave:** Presença de uma ou mais alterações – Hiperparasitemia (> 200.000 formas assexuadas do parasito/mm³ de sangue), malária cerebral, anemia severa (hematócrito inferior a 20% ou hemoglobina inferior a 7g/dl), acidose láctica, insuficiência renal, hipertermia (temperatura $> 40^{\circ}\text{C}$), colapso

circulatório, alterações de coagulação, hiperemesis, edema pulmonar, hipoglicemia e hemoglobinúria. (OMS, 2001).

- **Parasitemia:** Presença de parasitos no sangue
- **Densidade Parasitária:** é a parasitemia quantificada em mm³ de sangue, utilizando várias metodologias para expressar a parasitemia, sendo o mais utilizado a avaliação quantitativa relacionada à contagem de leucócitos por campo.

Quadro 1. Correspondência da parasitemia em cruces para mm³

Nº parasitos/campo	Parasitemia Qualitativa	Parasitemia quantitativa (Por mm ³ de sangue)
40-60/ 100 campo	1/2 +	200-300
1 por campo	+	301-500
2-20 por campo	++	501-10.000
21-200 por campo	+++	10.001-100.000
> 200 por campo	++++	> 100.000

3.5 COLETA DE DADOS

3.5.1 ESTUDO NA UNIDADE DE INTERNAÇÃO

3.5.1.1 Planejamento e condução do estudo

- Foi recebida a anuência do Diretor da Maternidade e da Secretaria Estadual de Saúde do Acre para realização do estudo nas dependências da Maternidade de Cruzeiro do Sul.
- Realizou-se o treinamento dos participantes (Enfermeiros, Auxiliares de enfermagem e bolsistas do curso técnico de enfermagem) na aplicação dos questionários (Anexo III) e coleta de material biológico, que compreendeu:

➤ Coleta de sangue através da punção digital com depósito do material, uma gota em cada extremidade de uma lâmina de vidro para preparo de gota espessa.

➤ Coleta de sangue do cordão umbilical, com depósito do material em lâmina de vidro e confecção de uma gota espessa.

➤ Coleta de sangue da placenta pela técnica de INPRINT

➤ Biópsia de tecido placentário

- Treinou-se os técnicos do laboratório da Maternidade quanto à coleta de sangue em lâmina de vidro pela técnica da gota espessa.
- Um mês antes do início do projeto realizou-se estudo piloto para ajustes de atividades.
- A equipe do estudo, não atendeu diretamente ao parto das gestantes e não realizou os exames laboratoriais, ficando a cargo do pessoal da assistência da referida maternidade. Coube aos membros da equipe, tomar decisão quanto à elegibilidade do sujeito da pesquisa, coleta da assinatura no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)- Anexo I/II, das informações necessárias quanto à história clínica e epidemiológica e solicitação de exames de laboratório.

3.5.1.2 Critérios de elegibilidade

- Foi incluída toda mulher admitida em trabalho de parto ou em processo de abortamento, de qualquer idade, paridade, idade gestacional, sempre que aceitou fazer parte do estudo. No caso de ser menor de idade, além dela o responsável legal assinou o TCLE.
- Todos os conceitos dessas parturientes participaram do estudo.

3.5.1.3. Atividades desenvolvidas

- Captação da gestante no momento da internação.
 - A abordagem sobre o estudo se iniciou durante a admissão da parturiente pelo corpo de enfermagem.
 - Leitura do TCLE e coleta de assinatura da gestante caso a mesma concordasse em participar do estudo.
- As entrevistas com as parturientes e aplicação do questionário (Anexo III) foram realizadas pelo corpo de enfermagem da sala de parto ou centro cirúrgico, caso estas parturientes não permanecessem na sala do pré-parto. E quando na sala do pré-parto pelas bolsistas, com continuidade nas enfermarias.
- Coletas das amostras sanguíneas das parturientes:
 - a) Foram aproveitadas as coletas de exames laboratoriais da rotina da maternidade (Exames para avaliar a hematimetria, teste rápido para HIV e **Venereal Disease Research Laboratory – VDRL**). Assim sendo, os resultados dos exames executados por este laboratório foram utilizados para composição dos dados de hemoglobina, hematócrito, HIV e VDRL do presente estudo. Aproveitando a mesma punção venosa usou-se o sangue para preparação da gota espessa em lâmina de vidro visando a pesquisa de *Plasmodium sp.* e a quantificação da parasitemia.
 - b) Amostras de sangue da placenta: após dequitação identificou sua face materna, fez-se corte em um dos cotilêdôneos e em seguida impressão (*inprint*) na lâmina, submetendo essa lâmina ao igual preparo (fixação e coloração) de gota espessa e análise microscópica do parasito.
 - c) Amostra sanguínea do cordão umbilical: após o pinçamento e o corte do cordão realizou-se a coleta de sangue com depósito do material em lâmina para o exame de gota espessa.

d) As amostras sanguíneas coletadas nas lâminas foram encaminhadas ao Laboratório de Malária do município para coloração, utilizando-se a técnica de coloração de Wolken pelo corante Giemsa, definido em protocolo nacional (BRASIL, 2009c). A leitura das lâminas foi realizada em microscópio óptico, visualizando as formas assexuadas e sexuadas do parasito com pesquisa em 200 campos, definindo o resultado segundo o número de parasitos encontrado com variação da parasitemia de meia a quatro cruzes.

- Amostras do tecido placentário

- a) Por não ser executada na rotina do diagnóstico a leitura sistemática de placenta principalmente nos casos de malária não existe uma padronização deste procedimento. Assim buscou-se apoio com pesquisador do Instituto Ciências Biomédicas (ICB) da Universidade de São Paulo (USP), que tem realizado pesquisa na área de estudo experimental de placenta de camundongos com malária por *P.berghei*. Após várias discussões e ajustes de técnicas, ponderou-se em examinar uma amostragem constituída de 26 (vinte e seis) placentas com a seguinte distribuição: dez placentas de mulheres com história de malária por *P. falciparum*, dez placentas de mulheres com história de malária por *P. vivax* e seis placentas de mulheres hígdas que se denominou de controle (quatro procedentes de mulheres que não tiveram história de malária na vida, mas que vivem em área endêmica e duas de mulheres que não tiveram malária na vida e não estiveram em área endêmica). Estas últimas constituíram o padrão do estudo.
- b) Para a conservação do tecido placentário foi necessário preparar formol tamponado em Cruzeiro do Sul e foi preciso adquirir os sais Fosfato de sódio

monobásico e dibásico para submeter à preparação utilizando à seguinte fórmula: para a preparação de cada litro pesou-se 4g e 6,5g dos sais, respectivamente e acrescentou-se 100 ml de formol a 37% e 900 ml de água destilada. Após a mistura, fez-se a medição do pH, com fita que teria que resultar em sete (indicando a neutralidade) e quando o valor foi diferente realizou-se a correção com solução básica ou ácida.

- c) Após lavagem da placenta com solução salina, foi coletado fragmento de 2cm³ de tecido da face materna da placenta em três localizações da região do labirinto. Posteriormente estas amostras foram armazenadas em formol tamponado e mantidas a 4°C até o envio para o laboratório para processamento e análise.
- d) As placentas foram encaminhadas por via aérea para o Laboratório do ICB – Departamento de Parasitologia – Universidade de São Paulo, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Claudio Marinho, onde foram processadas e analisadas.
- e) Processamento das placentas: foram processadas para inclusão em blocos de parafina. Foram realizados seis cortes sagitais de 5 µm, não consecutivos de cada placenta, depositados em lâmina (04) e posteriormente corados por hematoxilina-eosina (H&E) e Giemsa para análise por microscopia óptica.
- f) Análise microscópica: utilizou-se um microscópio de luz convencional Olympus (Olympus Optical Co, Tokyo, Japan) acoplado a uma câmera de vídeo conectada a um sistema de análise de imagens computadorizado (Imagem Pro Plus Media Cybernetics, Silver Spring, MD). As lâminas foram analisadas por varredura longitudinal às cegas por dois patologistas. Quando

foram detectadas discrepâncias entre as duas avaliações, uma nova avaliação para consenso foi realizada pelos mesmos patologistas.

g) A avaliação quantitativa e qualitativa dos achados histológicos utilizou como parâmetros para análise:

- Nós sinciciais: Contagem percentual de vilos afetados em relação aos vilos sem este tipo de alteração, com objetiva de 40x.

- Ruptura do sinciciotrofoblasto: Contagem percentual de vilos afetados em relação aos vilos sem este tipo de alteração, com objetiva de 40x.

- Depósito fibrinóide: Contagem percentual de vilos afetados em relação aos vilos sem este tipo de alteração, com objetiva de 40x.

- Infiltrado leucocitário diferencial: Contagem absoluta em 10 campos em aumento de 100×, usando óleo de imersão.

- Amostras sanguíneas dos recém-nascidos de mães com resultado positivo para malária e/ou com história de malária durante a gravidez.

a) Coleta por punção de veia periférica em tubo com EDTA para realizar eritrograma e deposição em lâmina de vidro para o exame de gota espessa.

- As amostras sanguíneas foram encaminhadas ao Laboratório da Maternidade, para execução dos exames e as lâminas para o laboratório de malária do município.
- O tratamento dos episódios maláricos esteve a cargo do médico assistente da Maternidade, que prescrevia medicamentos especificados pelo Programa Nacional de Controle de Malária (PNCM)- Ministério da Saúde.
- Transcrição do prontuário da avaliação pediátrica (Anexo IV) pelas bolsistas, com informações sobre exame físico, visualização de anomalias congênitas e medidas antropométricas do recém-nato nas primeiras doze horas de vida.

3.5.1.4 Laboratório da Maternidade

- Os dados laboratoriais de exames coletados das parturientes na admissão a Maternidade, foram transcritos para a folha complementar do questionário referente a esses dados.
- Quando indicado a coleta de sangue no recém-nascido, o exame de hematimetria foi realizado e seu resultado também transcrito para a folha complementar do questionário referente a esses dados.

3.5.2 ESTUDO FORA DA UNIDADE DE INTERNAÇÃO

3.5.2.1 Laboratório de Malária

- Os exames da mãe e do recém-nascido foram encaminhados para dois laboratórios de Malária da rede pública do município, com execução de leitura pelos microscopistas, os resultados transcritos para uma planilha e posteriormente para o questionário.

3.5.2.2 Banco de dados da Malária (Secretaria de Vigilância em Saúde)

- SIVEP é o sistema de informação dos casos de Malária, com preenchimento de uma ficha de acompanhamento (Anexo V) nos locais de diagnóstico de Malária, que ficam arquivadas na sede das Endemias em Cruzeiro do Sul e digitadas “*on line*” para o banco de dados da Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde. Essas fichas de notificação das gestantes que participaram do estudo com história ou exame positivo para malária foram recuperadas, objetivando resgatar história pregressa da doença durante a gravidez atual, com relação à idade gestacional do episódio de malária,

espécie parasitária e parasitemia. As informações complementares obtidas foram transcritas para o questionário.

3.5.2.3 Acompanhamento do Recém-Nascido

- Recém-nascidos de mãe com exame de gota espessa positiva ou história de malária durante a gravidez, foram visitados após um período de 4 a 10 semanas, para uma avaliação clínica, por meio do instrumento de pesquisa complementar ao empregado na parturiente e parasitológica, através do exame de gota espessa.

3.6. VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis sócio-demográficas e epidemiológicas foram: idade das gestantes, município de residência, procedência, profissão, estado civil, escolaridade, presença de água encanada e coleta de lixo na residência, número de cômodos; número de pessoas que habitam a moradia; uso de mosquiteiro, uso de mosquiteiro com inseticidas, viagem a área de alto risco da malária, bem como o uso da tela na janela.

Os aspectos clínicos analisados na mãe foram: febre, calafrios, cefaléia, diarreia, vômitos, dor ao urinar, tratamento curativo e preventivo para malária. E as consequências da malária foram determinadas por meio das variáveis seguintes: idade gestacional, número de gravidez na vida, tipo do parto, nascimento do filho, sintomas clínicos (febre, calafrios, cefaléia, diarreia, vômitos, dor ao urinar, pré-natal, anemia, hipertensão arterial, infecção de trato urinário, transfusão sanguínea, peso do filho ao nascer, níveis de hemoglobina da mãe, níveis de hemoglobina do recém-nascido,

pesquisa do *Plasmodium* no sangue periférico no momento do parto, na placenta, espécie do parasito identificada no momento do parto.

As variáveis para a estimativa da frequência de infecção congênita foram: presença de *Plasmodium* no cordão umbilical, sangue periférico do recém-nascido, visita de acompanhamento ao neonato, sintomas de malária no recém-nascido ou lactente e pesquisa do *Plasmodium* do ou lactente.

3.6.1. Perdas dos dados

A ausência da coleta de dados, que ocorreu especialmente em natimortos e abortos deveu-se a problemas institucionais, envolvendo a equipe da sala de parto, haja vista, que desprezava a coleta de sangue da placenta e cordão umbilical, assim como os dados antropométricos e clínicos que deveriam ser preenchidos na ficha clínica do recém-nascido.

Quanto à visita de acompanhamento aos recém-nascidos, a perda foi justificada por problemas logísticos, que dificultaram o encontro das mães nas residências informadas.

3.7. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram registrados em banco de dados utilizando o programa Excel.

A análise foi realizada por intermédio do software estatístico STATA 10.1

As variáveis foram descritas por meio medidas de tendência central, dispersão, intervalo de confiança, frequências e proporções.

Para o estudo das diferenças entre as variáveis foi realizada análise inferencial, por meio de testes de diferença entre proporções (qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher).

A análise dos fatores associados foi realizada por meio do modelo logístico por variável resposta ser binária e por outro lado, por se tratar de modelo estatístico mais adequado quando a incidência do evento em estudo (ser gestante com malária) for considerado baixo (<10%) em estudos transversais.

Foram realizados cinco modelos logísticos com estimação da odds ratio separados nas variáveis que apresentaram associação significativa $p < 0,20$. Algumas tiveram associadas à maior probabilidade em ter malária (socio-demográficas e alguns aspectos da gestação) e outras são consequências (efeito) da malária (anemia, infecção do trato urinário, hemoglobina da mãe).

O modelo 1 refere-se aos fatores de risco para ter malária na gestação. As variáveis independentes foram separadas em dois grupos: características socio-demográficas e aspectos clínicos. Primeiro entraram no modelo as socio-demográficas uma a uma (*stepwise*), ficando no modelo aquelas que apresentaram o $p < 0,05$ ou que ajustaram a *odds ratio* (com diminuição do valor) em pelo menos 10%. Em seguida, entraram no modelo as condições clínicas seguindo o mesmo procedimento para manutenção das variáveis no modelo.

Os modelos 2 ao 5 foram realizados com as variáveis que são, esperadas como, efeitos (consequência) da malária na gestação. Foram feitos modelos individuais

partindo do pressuposto que um efeito não interfere em outro. Deste modo, cada modelo resultou em o desfecho (ter malária na gestação) e uma variável de efeito (por exemplo anemia) ajustada por todas que foram associadas ao modelo 1 (final). Assim, o modelo 2 refere-se aos fatores da anemia com a malária ajustada com as características sócio-demográficas; o modelo 3 aos fatores infecção do trato urinário com a malária ajustada com as características sócio-demográficas; o modelo 4 aos fatores histologia da placenta com a malária ajustada com as características sócio-demográficas; o modelo 5 aos fatores hemoglobina da mãe com a malária ajustada com as características sócio-demográficas.

Ressalva-se, que no presente estudo utilizou-se *odds ratio* como estimativa de risco relativo.

3.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi iniciado após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado do Acre (n° 333/2008) e da Faculdade de Saúde Pública da USP (n° 1871) – Anexos -VI. As pessoas foram incluídas no estudo após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram incluídas no estudo 1870 mulheres em processo de resolução da gestação no período de janeiro a dezembro de 2009.

As características sócio-demográficas destas gestantes foram: a idade que variou de 12 a 48, sendo a média 23 anos (DS- 6,12), e a faixa etária predominante de 20 a 39 anos (71,1%). Vale ressaltar que 512 (27,6%) delas encontravam-se na faixa etária da adolescência. Com relação ao estado civil elas eram, predominantemente, casadas ou viviam em comunhão estável (78,4%) e com grau de instrução em torno de 5 a 8 anos de estudo (43,3%). Quanto à profissão, 1277 (71,4%) responderam ser do lar, 206 (11,5%) estudantes, 90 (5%) agricultoras e o restante, 216 (12,1%) referiram ter profissões consideradas remuneradas. Quanto ao município de residência, 1356 (72,5%) tiveram o município de Cruzeiro do Sul como local de moradia e as demais eram procedentes de outros municípios do vale do Juruá (Rodrigues Alves -11,7%, Mâncio Lima - 6,3%, Marechal Thaumaturgo -4,9% e Porto Valter -4,5%). O total de gestantes da amostra, oriundas da área rural foi de 966 (51,7%).

Com relação à paridade, houve variação de 1 a 16 gestações, sendo a média de três gestações (DS = 2,39), 606 (32,4%) delas eram primigestas, 715 (38,2%) tinham de duas a três gestações e 542 (29,4%) eram multigestas. A idade gestacional variou de 3 a 43 semanas, com média de 37,8 semanas (DS = 5,69) e a maioria das gestações 1442 (77,1%) terminou com parto a termo, seguida de parto pré – termo com 291 (15,7%) e pós-termo 49 (2,6%). Apenas em 69 (3,7%) mulheres a gestação terminou em

abortamento. Em relação ao produto da gestação nasceram 1777 (95%) crianças vivas, 24 (1,3%) mortas e 69 (3,7%) abortos.

Com relação aos aspectos clínicos no momento da internação a cefaléia esteve presente em 44 (2,4%), artralgia em 44 (2,4%), dor ao urinar em 36 (1,9%), febre 31 (1,7%), calafrios em 6 (0,3%), vômitos em 6 (0,3%) e diarreia em 3 (0,2%). Entretanto, ao pesquisar os mesmos sintomas com referência ao episódio malárico na gravidez atual, a tríade malárica (compreendida por febre, calafrios e cefaléia) foi observada em 160 (98,8%), 155 (95,1%) e 154 (95,1%), respectivamente.

Episódio de malária ocorrido em qualquer período da vida foi informado por 1109 (59,23%) das parturientes que negaram a ocorrência de malária durante a gestação atual e 367 (19,67%) relataram malária durante o período gestacional, considerando qualquer paridade, este episódio pode ter ocorrido em gestação passada ou na atual.

Com base na metodologia realizou-se pesquisa de *Plasmodium* em lâminas coletadas do sangue periférico, placentas e cordão umbilical. No sangue periférico, 1662 (88,9%) obtiveram resultados negativos quanto à pesquisa de plasmódio e 11 (0,6%) apresentaram resultados positivos no momento do parto, tendo ocorrido 10,4% de perda. Na pesquisa do parasito na placenta obteve-se 1396 (74,7%) resultados negativos e oito (0,4%) positivos, com uma perda de 24,6%. O registro desta perda foi maior devido à dificuldade de coleta nas parturientes com desfecho para natimorto e nas em processo de abortamento. Do cordão umbilical, obteve-se 1365 (73%) exames negativos

e três (0,2%) positivos, mas a pesquisa de *Plasmodium* no sangue periférico de todos os recém-nascidos foi negativa.

Foi realizada hematimetria em 1480 parturientes, observado 964 (65,1%) com hemoglobina maior ou igual a 11 g/dl e 516 (34,9%) com anemia, ou seja, hemoglobina menor que 11 g/dl. Houve uma perda de 390 (20,9%).

Os recém-nascidos de todas as parturientes foram avaliados com relação ao exame físico, visualização de alterações anatômicas decorrentes de anomalias congênitas e medidas antropométricas. Quanto ao peso, variou de 520 a 4995 g, média de 3889 g (DS = 519,3), sendo que 1659 (92,9%) nasceram com peso maior ou igual a 2500g e 126 (7,1%) com peso menor que 2500 g. Exames de hematimetria e gota espessa foram realizados somente em recém-nascidos de mães com história de malária na gravidez atual.

Não foi registrado nenhum óbito materno por malária no período estudado.

Das 1870 parturientes que fizeram parte do estudo, foram encontradas 162 (8,7%) com história de malária durante a gestação atual e dessas 11 (6,7%) apresentavam positividade no momento do parto. Assim, a incidência da malária durante a gravidez atual em gestantes do município de Cruzeiro do Sul foi de 8,7% com IC95% (7,4; 9,9). (Tabela 3).

Tabela 3. Incidência da malária em gestantes que deram entrada na maternidade do município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009.

Total de amostra	Malária na gravidez atual	
	<i>Incidência (%)</i>	<i>Intervalo de confiança (%)</i>
<i>N</i>		
1870	(162) 8,7	(7,4; 9,9)

4.2 CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DAS MULHERES COM MALÁRIA NA GRAVIDEZ ATUAL E SEUS CONCEPTOS

A maioria das gestantes com malária na gravidez atual (70,99%) apresentou apenas um episódio de malária, contudo, um número não desprezível (6,79%) referiu ter apresentado três episódios da doença durante a gestação atual. (Figura 9).

Figura 9. Distribuição percentual dos episódios de malária em 162 gestantes no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009.

As gestantes com história de malária na gravidez atual eram 162, das quais 134 (82,72%) residiam no município de Cruzeiro do Sul, 115 (72,73%) procedentes da zona rural, 112 (69,57%) relataram idade entre 20 a 39 anos (Tabela 4).

Tabela 4. Descrição das características sócio-demográficas das gestantes com malária no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009.

Variáveis		Frequência
Município de residência	N	%
Cruzeiro do Sul	134	82,72
Rodrigues Alves	17	10,49
Mãncio Lima	10	6,17
Porto Valter	1	0,62
Marechal Thaumaturgo	0,0	0,0
Total	162	100,00
Procedência	N	%
Rural	115	72,33
Urbana	44	27,67
Total	159	100,00
Idade (anos)	N	%
12 a 19	47	29,19
20 a 39	112	69,57
≥ 40	2	1,24
Total	161	100,00

Mais que 45,0% das gestantes com malária na gravidez atual apresentaram o 1º episódio da doença com idade gestacional acima de seis meses, ou seja, no terceiro trimestre da gravidez (Tabela 5).

Plasmodium vivax foi a espécie mais freqüente, independentemente do número de episódios, com registro de 160 casos, seguida de 58 de *Plasmodium falciparum* e quatro sem informação. O registro do valor superior ao número total de casos (162) deveu-se ao fato que algumas parturientes tiveram mais de um episódio da doença durante a gestação. A parasitemia de uma cruz foi a mais freqüente no 1º episódio da malária, enquanto que no 2º e 3º episódio foi encontrada variação de 1 a 60 formas assexuadas do parasito. (Tabela 5).

Tabela 5. Descrição das características dos episódios maláricos das gestantes no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009.

Variáveis	Frequência	
Idade gestacional (meses) no 1º episódio	N	%
Até 3	61	38,12
4 -- 6	25	15,63
> 6	74	46,25
Total	160	100,00
Idade gestacional (meses) no 2º episódio		
<i>Zero</i>	111	70,25
1 -- 3	006	03,80
4 -- 6	006	03,80
> 6	035	22,15
Total	158	100,00
Idade gestacional (meses) no 3º episódio		
<i>Zero</i>	148	93,08
4 -- 6	1	0,63
> 6	10	6,29
Total	159	100,00
Espécie detectada no 1º episódio da malária		
<i>P. vivax</i>	117	73,13
<i>P. falciparum</i>	43	26,88
Total	160	100,00
Espécie detectada no 2º episódio da malária		
<i>P. vivax</i>	35	74,77
<i>P. falciparum</i>	12	25,53
Total	47	100,00
Espécie detectada no 3º episódio da malária		
<i>P. vivax</i>	8	72,73
<i>P. falciparum</i>	3	27,27
Total	11	100,00
Parasitemia no 1º episódio da malária		
1 forma a meia cruz	28	18,42
1 cruz	66	43,42
2 cruces	52	34,21
3 cruces	4	2,63
4 cruces	2	1,32
Total	152	100,00
Parasitemia no 2º episódio da malária		
1 forma a meia cruz	21	58,33
1 cruz	12	33,33
2 cruces	2	5,56
3 cruces	1	2,78
Total	36	100,00
Parasitemia no 3º episódio da malária		
1 forma a meia cruz	17	80,95
1 cruz	3	14,29
2 cruces	1	4,76
Total	21	100,00

A maioria das gestantes com malária na gravidez atual (mais que 90 %) referiu a ocorrência da tríade sintomática característica da malária: febre, cefaléia e calafrios. O tratamento da malária com cloroquina foi prescrito em quase 75,0% das gestantes. Contudo, o tratamento preventivo para *Plasmodium vivax* não foi realizado em mais do que 50 % das gestantes (Tabela 6).

A duração da gestação foi de 38 a 41 semanas em 137 (85,63%) das gestantes, com poucos casos inferiores a 22 semanas ou superior a 42 semanas. Mais que 40% dessas mulheres estavam entre 2^a e 3^a gestações. (Tabela 6).

Tabela 6. Descrição das características obstétricas, sintomatológicas em gestantes com malária no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009.

Variáveis	Frequência	
Duração da gestação (semanas)	N	%
3 a 22	4	2,5
23 a 37	14	8,75
38 a 41	137	85,63
≥ 42	5	3,13
Total	160	100,00
Número de gravidez na vida		
1	44	27,67
2 e 3	65	40,88
≥ 4	50	31,45
Total	159	100,00
Febre		
Sim	159	98,76
Não	02	1,24
Total	161	100,00
Calafrios		
Sim	154	95,65
Não	07	4,35
Total	161	100,00
Cefaléia		
Sim	153	95,03
Não	08	4,97
Total	161	100,00
Diarréia		
Não	109	67,70
Sim	52	32,30
Total	161	100,00
Vômitos		
Não	95	59,01
Sim	66	40,99
Total	161	100,00
Disúria		
Não	85	52,80
Sim	76	47,20
Total	161	100,00
Tratamento para malária		
Cloroquina	119	74,38
Quinino	41	25,63
Total	160	100,00
Tratamento preventivo para malária		
Não	65	54,62
Cloroquina	54	45,38
Total	119	100,00

No exame para a identificação do *Plasmodium* do sangue periférico das parturientes observou-se positividade em 6,92% (11/159) dos casos no momento do parto; em relação ao sangue da placenta, este foi positivo em 5,63% (08/142) e do cordão umbilical ocorreram 2,14% (3/140) de positividade. Destes 11 resultados positivos, cinco foram positivos para espécie *P. falciparum* e seis para *P. vivax*. E quanto ao exame da placenta, cinco foram positivos, quatro negativos e em dois não houve coleta. Dos exames positivos procedentes da coleta do cordão umbilical, dois foram positivos, na placenta e um negativo, sendo que esta positividade não foi encontrada no sangue periférico dos respectivos recém-nascidos (Tabela 7).

Tabela 7. Incidência do *Plasmodium* em parturientes e seus conceitos no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009.

Variáveis	Frequência	
<i>Plasmodium</i> sangue periférico da mãe	N	%
Positivo	11	6,92
Negativo	148	93,08
Total	159	100,00
<i>Plasmodium</i> na placenta		
Positivo	8	5,63
Negativo	134	94,37
Total	140	100,00
<i>Plasmodium</i> no cordão umbilical		
Positivo	3	2,14
Negativo	137	97,86
Total	140	100,00
<i>Plasmodium</i> no sangue periférico do RN		
Negativo	130	80,25
Não coletado	32	19,75
Total	162	100,00

O controle do aparecimento dos sintomas para malária e pesquisa de *Plasmodium* decorridos os 30 dias após o nascimento, foi realizado em 103 (63,58%) dos neonatos, mantendo-se a ausência dos sintomas para tríade sintomática da malária e negatividade do exame da lâmina do sangue periférico em 87 coletas, representando 84,47%. Em 59 (36,4%) dos neonatos não foi possível a visita de acompanhamento (Tabela 8).

Tabela 8. Descrição do acompanhamento do lactente das mães com malária no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009, realizada a partir de 30 dias de vida.

Variáveis	Frequência	
Retorno ao lactente	N	%
Não	059	36,42
Sim	103	63,58
Total	162	100,00
Sintomas no lactente		
Irritabilidade	1	0,97
Diarréia	5	4,85
Anemia	1	0,97
Assintomático	96	93,20
Total	103	100,00
Pesquisa de <i>Plasmodium</i> lactente		
Negativa	87	84,47
Não coletado	16	15,53
Total	103	100,00

Quanto aos valores de hemoglobina pesquisado nas gestantes com malária a maioria, 56,5% apresentava valor maior ou igual a 11 g/dl, o mesmo sendo observado nos RN, onde a maioria apresentava hemoglobina maior ou igual a 13 (Tabela 9).

Tabela 9. Apresentação dos níveis de Hemoglobina em parturientes com história de malária e seus conceptos no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009.

Variáveis	N	%
Pesquisa de Hemoglobina da mãe(g/dl)		
≥ 11	69	56,55
< 11	53	43,45
Total	122	100,00
Pesquisa de hemoglobina dos recém-nascidos (g/dl)		
≥ 13	69	85,2
< 13	12	14,8
Total	81	100,00

4.3 DESCRIÇÕES DAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DAS MULHERES COM E SEM MALÁRIA NA GRAVIDEZ ATUAL E SEUS CONCEPTOS.

Ao analisar todas as mulheres do estudo e relacionar as variáveis, segundo ter ou não malária na gravidez, foi observado: idade variou de 12 a 48, média de 23 anos (DS-6,12), sendo a faixa etária predominante de 20 a 39 anos (71,1%) tanto para as gestantes com e sem malária ($p = 0,861$). Entretanto diferenças significativas ocorreram em gestantes com malária quando comparadas com as gestantes sem malária. As gestantes com a malária na gravidez atual eram do lar ($p = 0,020$), tinham 5 a 8 anos de estudo ($p = 0,003$), moradoras da região rural ($p < 0,001$), sem água encanada ($p = 0,001$), sem coleta de lixo ($p < 0,001$) e residente em município do Cruzeiro do Sul ($p < 0,001$). (Tabelas 10 e 11).

Tabela 10. Descrição das características demográficas das mulheres participantes da pesquisa segundo presença ou não de malária durante a gravidez atual no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009.

Variáveis demográficas	Malária na gestação atual				Valor de p
	Não		Sim		
	n	%	n	%	
Idade (anos)					0, 861
12 a 19	465	27,45	47	29,19	
20 a 39	1207	71,25	112	69,57	
≥ 40	22	1,30	2	1,24	
Total	1694	100,00	161	100,00	
Mediana		23		23	
Mínimo		13		12	
Máximo		48		44	
<i>Skewness</i>		0,74		0,73	
Profissão					0, 020
Do lar	1154	70,62	123	79,35	
Estudante	192	11,75	14	9,03	
Agricultora	80	4,90	10	6,45	
Outras remuneradas	208	12,73	8	5,16	
Total	1634	100,00	155	100,00	
Estado civil					0, 977
Solteira	351	20,61	35	21,88	
Casada	324	19,03	30	18,75	
Convivente	1017	59,72	95	59,38	
Divorciada	4	0,23	0	0,00	
Viúva	7	0,41	0	0,00	
Total	1703	100,00	160	100,00	
Escolaridade					0, 003
Não alfabetizada	98	5,79	16	10,19	
1 a 4 anos	437	25,80	55	35,03	
5 a 8 anos	749	44,21	60	38,22	
> 8 anos	410	24,20	26	16,56	
Total	1694	100,00	157	100,00	
Procedência					0, 001
Urbana	850	49,97	44	27,67	
Rural	851	50,03	115	72,33	
Total	1701	100,00	159	100,00	

Tabela 11. Descrição das condições de moradia das mulheres participantes da pesquisa segundo presença ou não de malária durante a gravidez atual no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009.

Variáveis	Malaria na gestação atual				Valor de p
	Não		Sim		
	N	%	N	%	
Coleta de lixo					<0,001
Não	985	58,11	127	80,89	
Sim	710	41,89	30	19,11	
Total	1695	100,00	157	100,00	
Água encanada					<0,001
Não	1007	59,45	115	73,25	
Sim	687	40,55	42	26,75	
Total	1694	100,00	157	100,00	
Número de cômodos					0,070
≤ 3	582	35,44	65	43,92	
4	559	34,04	49	33,11	
≥ 5	501	30,51	34	22,97	
Total	1642	100,00	148	100,00	
Media		3,95		3,63	
DP		1,46		1,32	
Skewness		0,40		0,02	
Número de pessoas					0,643
≤ 4	721	44,81	66	42,86	
5 ou 6	485	30,14	52	33,77	
≥ 7	403	25,05	36	23,38	
Total	1609	100,00	154	100,00	
Mediana		5		5	
Mínimo		1		2	
Máximo		21		20	
Skewness		1,23		2,025	
Município de residência					<0,001
Cruzeiro do Sul	1222	71,55	134	82,72	
Mâncio lima	108	6,32	010	6,17	
Rodrigues Alves	202	11,83	017	10,49	
Porto Valter	84	04,92	001	0,62	
Marechal Thaumaturgo	92	92	0	0,00	
Total	1708	100,00		100,00	

Não houve diferença com relação a fatores epidemiológicos, considerado de risco para malária, em ambas as populações. (Tabela 12).

Tabela 12. Distribuição da frequência de fatores de risco sócio-ambientais segundo presença ou não de malária em gestantes no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009.

Variáveis	Malaria na gestação atual				Valor de p
	Não		Sim		
	N	%	N	%	
Uso de mosquiteiro					0,983
Não	328	19,20	31	19,14	
Sim	1380	80,80	131	80,86	
Total	1708	100,00	162	100,00	
Uso de mosquiteiro com inseticida					0,319
Não	875	51,90	88	56,05	
Sim	811	48,10	69	43,95	
Total	1686	100	157	100,00	
Viagem área de alto risco					0,435
Não	1406	83,69	136	86,08	
Sim	274	16,31	22	13,92	
Total	1680	100,00	158	100,00	
Tela na janela					0,231
Não	1634	98,14	152	96,82	
Sim	31	1,86	5	3,18	
Total	1665	100,00	157	100,00	

Com relação à história obstétrica, as gestantes com malária tiveram sua idade gestacional com evolução de 38 a 41 semanas, portanto maioria com gestação a termo. Ao comparar as gestantes sem malária, este também foi o maior desfecho, mas apresentaram mais relatos de interrupção do curso da gravidez quando comparada as gestantes com malária. Foi observado ainda nas gestantes com malária maior frequência de anemia e infecção do trato urinário, com diferença estatística. (Tabela 13).

Tabela 13. Distribuição da frequência de variáveis relacionada com a história obstétrica das mulheres segundo presença ou não de malária em gestantes no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009.

Variáveis	Malaria na gestação atual				Valor de p
	Não		Sim		
	N	%	N	%	
Idade gestacional (semanas)					0,042
3 a 22	65	3,84	4	2,50	
23 a 37	277	16,38	14	8,75	
38 a 41	1305	77,17	137	85,63	
≥ 42	44	2,60	5	3,13	
Total	1691	100,00	160	100,00	
Mediana		39		39	
Mínimo		3		8	
Máximo		43		42	
Skewness		-4.15		-5.54	
Número de gravidez na vida					0,392
1	562	32,98	44	27,67	
2 e 3	650	38,15	65	40,88	
≥ 4	492	28,87	50	31,45	
Mediana		2		2	
Mínimo		1		1	
Máximo		16		14	
Skewness		1,80		1,84	
Total	1704	100,00	159	100,00	
Tipo de parto					0,401
Normal	1057	61,89	109	67,28	
Cesárea	586	34,31	49	30,25	
Aborto	65	3,81	4	2,47	
Total	1708	100,00	162	100,00	

“continua”

“continuação”

Variáveis	Malaria na gestação atual				Valor de p
	Não		Sim		
	N	%	N	%	
Pré-natal					0,186
Não	209	12,34	25	16,03	
Sim	1484	87,66	131	83,97	
Total	1693	100,00	156	100,00	
Anemia					<0,001
Não	1268	75,34	89	56,33	
Sim	415	24,66	69	43,67	
Total	1683	100,00	158	100,00	
Hipertensão					1,000
Não	1654	98,28	156	98,73	
Sim	29	1,72	2	1,27	
Total	1683	100,00	158	100,00	
Infecção do trato urinário					0,001
Não	1467	87,17	121	76,58	
Sim	216	12,83	37	23,42	
Total	1683	100,00	158	100,00	
Transfusão de sangue					0,364
Não	1687	99,76	159	99,38	
Sim	4	0,24	1	0,63	
Total	1691	100,00	160	100,00	

Observa-se na figura 10 que a variável idade, independentemente das gestantes terem ou não a malária, apresenta uma distribuição assimétrica, à direita (cauda direita mais longa) e o valor da estatística *Skewness* (Tabela 10) ratifica o achado. É importante relatar que este fato fez com que a média de idade em cada grupo apresentasse valor elevado. Desta forma a mediana é o melhor resumo em relação à variável idade, entretanto, não houve diferença da mediana entre as idades das mulheres com e sem malária, predominando uma população jovem (Tabela 10).

Figura 10. Idade das gestantes com ou sem malária do município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009.

Parece existir uma assimetria à esquerda na variável idade gestacional, independentemente de gestante ter ou não malária. No entanto, houve diferença estatística ($p = 0,042$), mas não houve diferença entre as medianas (Tabela 13).

Importante atentar para os valores *outlier* que podem ter explicado a assimetria (Figura 11) e expressando o fato das mulheres que não tiveram malária serem em maior número e por apresentarem período de gravidez mais curto que as mulheres com malária.

Figura 11. Idade gestacional das gestantes com ou sem malária do município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009.

Houve diferença estatística entre as gestantes com e sem malária para a variável nível de hemoglobina. Este valor na mãe se apresentou com assimetria à esquerda (Figura 12). E quando categorizou esta variável, foi encontrado $p = 0,038$, permitindo inferir que existe uma fraca associação com $OR = 1,48$ e $IC\ 1,02; 2,16$.

Figura 12. Nível de hemoglobina das gestantes com ou sem malária do município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009.

Graphs by mal grav at sim não

4.4 FREQUENCIA DOS EFEITOS ADVERSOS DA MALÁRIA NA GRAVIDEZ

Ao analisar as variáveis quanto às consequências da malária na gravidez, encontrou-se diferença estatística somente na variável duração da gestação, segundo a ocorrência de ter malária na gestação atual, em nível de significância de 5%, onde foi observado que as gestantes com malária tiveram menos episódios de interrupção da gravidez quando comparada as gestantes sem malária (Tabela 14).

Tabela 14. Distribuições de frequências e proporções de baixo peso ao nascer, parto prematuro e abortos segundo a ocorrência de malária em gestantes no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira, 2009.

Variáveis	Malária na gestação atual				Valor de p
	Não		Sim		
	N	%	N	%	
Peso ao nascer					0,532
Normal	1515	93,06	144	91,72	
Baixo peso	113	6,94	13	8,28	
Total	1628	100,00	157	100,00	
Duração da Gestação					0,042
Aborto (3 a 22 sem.)	65	3,84	4	2,50	
Pré - termo (23 a 37 sem)	277	16,38	14	8,75	
Termo (38 a 41 sem.)	1305	77,17	137	85,63	
Pós- termo (≥ 42)	44	2,60	5	3,13	
Total	1691	100,00	160	100,00	
Nascimento do filho					0,775
Nascido vivo	1621	94,91	156	96,30	
Natimorto	22	1,29	2	1,23	
Aborto	65	3,81	4	2,47	
Total	1708	100,00	162	100,00	

As gestantes com malária na gravidez tiveram risco de ter recém-nascidos de baixo peso ao nascer da ordem de 19 a 21%, respectivamente, pela estimativa de regressão logística e de Poisson, quando comparado ao das gestantes sem malária. Porém, estes resultados não foram estatisticamente significantes, em nível de significância de 5% (Tabelas 15).

A média de peso (2990 g) entre os filhos de mulheres com malária foi menor quando comparada a média (3073 g) dos filhos das mulheres sem malária, mostrando uma tendência ao menor peso.

Tabela 15. Odds ratios e Razão de prevalência bruta para ter baixo peso ao nascer em filhos de mulheres com malária na gestação atual no município de Cruzeiro do Sul, 2009.

	Logística		RP	Poisson
	OR	IC (95%)		IC (95%)
Risco Baixo Peso ao Nascer				
Sim	1,21	(0,66; 2,20)	1,19	(0,69; 2.03)
Não	1		1	

Entre as gestantes com malária houve diferença estatisticamente significativa entre as categorias das variáveis explicativas na distribuição da espécie parasitária somente para variável nível de hemoglobina da mãe, com registro de anemia maior que 62,5% ($p = 0,001$) para a espécie *P. falciparum* (Tabela 16).

Observou-se que a variável baixo peso ao nascer foi maior entre os recém-nascidos cuja mãe foi infectada pela espécie *P. vivax*, porém ao se estudar a diferença com as mulheres infectadas por *P. falciparum* esta não foi significativa.

Tabela 16. Distribuições de frequências e proporções do nível de hemoglobina da mãe e do recém-nascido, peso ao nascer, idade gestacional no 1º episódio, número de aborto segundo espécie parasitária no momento do parto.

Variáveis	Espécie parasitária				Total	
	<i>P. falciparum</i>		<i>P. vivax</i>			
	n	%	n	%	n	%
Peso ao nascer						
Normal	38	95,00	104	90,43	142	91,61
Baixo peso	2	5,00	11	9,57	13	8,39
Valor de p						0,517
Idade gestacional no 1º episódio (meses)						
Até 3	18	41,9	43	36,8	61	38,1
4 -- 6	7	16,3	33	28,2	40	25,0
> 6	18	41,9	41	35,0	59	36,9
Valor de p						0,301
Nascimento do filho						
Nascido vivo	40	93,0	114	97,4	154	96,3
Nascido morto	1	2,3	1	0,9	2	1,3
Aborto	2	4,7	2	1,7	4	2,5
Valor de p						0,218
Nível de Hb mãe (g/dl)						
≥ 11	12	37,5	56	63,6	68	56,7
< 11	20	62,5	32	36,4	52	43,3
Valor de p						0,011
Nível Hb do RN (g/dl)						
≥ 13	18	81,8	51	86,4	69	85,2
< 13	4	18,2	8	13,6	12	14,8
Valor de p						0,418

Hb = Hemoglobina

RN = recém-nascido

4.5 Análise multivariada

Como referido no capítulo de métodos foram realizados seis modelos logísticos com estimação da *odds ratio* separados. Algumas variáveis foram associadas à maior probabilidade em ter malária (sociodemográficas e alguns aspectos da gestação) e outras são consequências (efeito) da malária.

O modelo 1 refere-se aos fatores de risco para ter malária na gestação e os modelos 2 ao 6 foram realizados com as variáveis que são esperadas como, efeitos (consequência) da malária na gestação.

Para análise no primeiro modelo as variáveis com $p < 0,20$ entraram nos modelos de regressão logística univariada e múltipla (Tabela 17). Deste modo, foram colocadas as variáveis associadas à maior chance em ter malária na gestação atual. Na Tabela 17 observa-se que neste primeiro momento *p* foi significativo para as variáveis profissão/ocupação da mulher, escolaridade, procedência urbana e rural, ter água encanada, ter coleta de lixo regular e número de cômodos na casa.

Tabela 17. Distribuições de frequências e proporções das variáveis com valor de $p < 0,20$ associadas à ocorrência de malária em gestantes do município de Cruzeiro do Sul, pertencente à região amazônica brasileira, 2009.

Variáveis	Malária na gestação atual				Total	
	Não		Sim			
	N	%	N	%	N	%
Profissão						
Do lar	1.154	90,4	123	9,6	1.277	100,0
Estudante	192	93,2	14	6,8	206	100,0
Agricultora	80	88,9	10	11,1	90	100,0
Outras / sem informação	282	95,0	15	5,0	297	100,0
Valor de p						0, 046
Escolaridade						
Analfabeto	98	86,0	16	14,0	114	100,0
1 a 4 anos	437	88,8	55	11,2	492	100,0
5 a 8 anos	749	92,6	60	7,4	809	100,0
> 8 anos	410	94,0	26	6,0	436	100,0
Sem informação	14	73,7	5	26,3	19	100,0
Valor de p						0, 009
Procedência						
Urbana	850	95,1	44	4,9	894	100,0
Rural	851	88,1	115	11,9	966	100,0
Sem informação	7	70,0	3	30,0	10	100,0
Valor de p						0, 000
Água encanada						
Sim	687	94,2	42	5,8	729	100,0
Não	1.007	89,8	115	10,2	1.122	100,0
Sem informação	14	73,7	5	26,3	19	100,0
Valor de p						0, 003
Coleta de lixo						
Sim	710	96,0	30	4,0	740	100,0
Não	985	88,6	127	11,4	1, 112	100,0
Sem informação	13	72,2	5	27,8	18	100,0
Valor de p						0, 000
Número de cômodos						
Sem informação	66	82,5	14	17,5	80	100,0
≤ 3	582	90,0	65	10,0	647	100,0
4	559	91,9	49	8,1	608	100,0
≥ 5	501	93,6	34	6,4	535	100,0
Valor de p						0, 004
Número de gravidez						
Sem informação	4	54,1	3	42,9	7	100,0
1	562	92,7	44	7,3	606	100,0
2 e 3	650	90,9	65	9,1	715	100,0
≥ 4	492	90,8	50	9,2	542	100,0
Valor de p						0, 026

“continua”

“continuação”

Variáveis	Malária na gestação atual				Total	
	Não		Sim			
	N	%	N	%	N	%
Pré-natal						
Não	209	89,3	25	10,7	234	100,0
Sim	1.484	91,9	131	8,1	1.615	100,0
Sem informação	15	71,4	6	28,6	21	100,0
Valor de <i>p</i>						0,006
Anemia						
Não	1.268	93,4	89	6,6	1.357	100,0
Sim	415	85,7	69	14,3	484	100,0
Sem informação	25	86,2	4	13,8	29	100,0
Valor de <i>p</i>						0,000
Infecção trato urinário						
Não	1.467	92,4	121	7,6	1.588	100,0
Sim	216	85,4	37	14,6	253	100,0
Sem informação	25	86,2	4	13,8	29	100,0
Valor de <i>p</i>						0,001
Nível de hemoglobina mãe						
< 11	463	89,7	53	10,3	516	100,0
≥ 11	895	92,8	69	7,2	964	100,0
Sem informação	350	89,7	40	10,3	390	100,0
Valor de <i>p</i>						0,053

Obs.: 1- As variáveis relacionadas aos aspectos parasitárias foram retiradas da tabela, uma vez que são eventos muito pouco frequentes ou ausentes entre as mulheres sem malária na gestação atual.

2- Algumas variáveis dos aspectos clínicos e laboratoriais também foram retiradas da tabela pelo mesmo motivo apresentado na observação 1; tais como: níveis de hemoglobina do recém-nascido; pesquisa do Plasmodium no sangue periférico no momento do parto; pesquisa do Plasmodium na placenta no momento do parto; espécie do parasita especificada no momento do parto; tratamento puerpério.

3- Algumas variáveis foram reagrupadas para melhor adequação e interpretação do modelo.

Na análise univariada (Tabela 18) foi observada que viver em área rural, não ter coleta de lixo e nem água encanada, ter menor escolaridade, profissão do lar e ser agricultora apresentaram maior chance em ter malária na gestação. Quanto ao número de cômodos na casa, observou-se que não esteve associada à maior ocorrência de ter malária na gravidez após ajuste das variáveis.

No que diz respeito aos aspectos clínicos obstétricos, ainda na análise univariada, estes foram associados à maior chance de malária quando não foi realizado exame pré-natal. O número de gravidez e a idade da gestação perderam sua força de associação após o ajuste das variáveis.

Na análise múltipla (Tabela 18) observa-se que viver em zona rural e não ter coleta de lixo continuou associado à malária na gestação com a *odds ratios* ajustadas. Não possuir água encanada passou a ser fator de proteção o que indica uma interação com efeito antagonista com as duas primeiras variáveis, isto significa que isoladamente ela tem maior influência na chance de ter malária, mas quando interage com viver em zona rural e não ter coleta de lixo, juntas, sua influência diminuiu. As demais variáveis após o ajuste perderam a significância e foram retiradas do modelo por, também, não servirem de ajuste.

Tabela 18. Proporções, odds ratio bruta e odds ratio de associação ajustada dos fatores sociodemográficos e aspectos clínicos obstétricos à malária na gestação atual (modelo 1) em gestantes do município de Cruzeiro do Sul, 2009.

Variáveis	Malária na gestação atual					
	Proporções		Univariada		Múltipla	
Sociodemográficas	n	%	OR	IC (95%)	OR	IC (95%)
Procedência						
Urbana/ sem informação	47	29,0	1		1	
Rural	115	71,0	2,46	(1,7; 3,5)	2,02	(1,2; 3,4)
Coleta de lixo						
Sim/sem informação	35	21,6	1		1	
Não	127	78,4	2,66	(1,8; 3,9)	2,43	(1,3; 4,5)
Água encanada						
Sim/sem informação	47	29,0	1		1	
Não	115	71,0	1,70	(1,2; 2,4)	0,53	(0,3; 0,9)
Número de cômodos						
≥ 5	34	21,1	1		1	
4	49	30,2	1,29	(0,8; 2,0)	1,06	(0,6; 1,7)
≤ 3	65	40,1	1,64	(1,1; 2,5)	1,19	(0,7; 1,9)
Sem informação	14	8,6	3,12	(1,6; 6,1)	2,12	(1,0; 4,4)
Escolaridade						
> 8 anos /sem informação	31	19,0	1		***	
Analfabeto	16	10,0	2,23	(1,2; 4,2)	***	
1 a 4 anos	55	33,0	1,72	(1,1; 2,7)	***	
5 a 8 anos	60	37,0	1,09	(0,7; 1,7)	***	
Profissão						
Outras /sem informação	15	9,3	1		***	
Do lar	123	75,9	2,00	(1,2; 3,5)	***	
Estudante	14	8,6	1,37	(0,6; 2,9)	***	
Agricultora	10	6,2	2,35	(1,0; 5,4)	***	
Pré-natal						
Não	25	15,4	1		***	
Sim	131	80,9	0,73	(0,5; 1,2)	***	
Sem informação	6	3,7	3,34	(1,2; 9,4)	***	
Número de gravidez na vida						
≥ 4	50	30,9	1		1	
2 e 3	65	40,0	0,98	(0,7; 1,4)	1,19	(0,8; 1,8)
1	44	27,2	0,77	(0,5; 1,2)	0,99	(0,6; 1,5)
Sem informação	3	1,9	7,38	(1,6; 3,9)	8,06	(1,4; 4,5)
Idade gestacional						
38 a 41 meses	137	84,6	1		***	
3 a 22 meses	4	2,5	0,58	(0,2; 1,6)	***	
23 a 37 meses	14	8,6	0,43	(0,3; 0,8)	***	
≥ 43	5	3,1	0,89	(0,4; 2,8)	***	
Sem informação	2	1,2	0,96	(0,2; 4,9)	***	

Nota: *** variáveis que não ficaram no modelo, pois não foram significativas e nem ajustaram o modelo múltiplo

A Tabela 19 refere-se à associação ajustada dos fatores sociodemográficos e cada uma das variáveis relacionadas às consequências da malária na gestação atual, individualmente.

Foram realizados 4 modelos (modelo 2 a 5) nos quais foi estimada associação ajustada dos fatores sociodemográficos com cada uma das variáveis relacionadas às consequências da malária na gestação atual, individualmente. Observa-se que exceto o nível de hemoglobina da mãe, as demais variáveis foram associadas mesmo após o ajuste das características sociodemográficas. Verifica-se ainda, que a malária traz como consequência a anemia e infecção do trato urinário ainda maior quando interagindo com as características sociodemográficas das mulheres.

Tabela 19. Proporções, odds ratio bruta e odds ratio de associação ajustada dos fatores sociodemográficos e variáveis relativas às consequências da malária na gestação atual (modelos 2 a 6) em gestantes do município de Cruzeiro do Sul, 2009.

Variáveis	Proporções		Univariada		Múltipla	
Anemia	N	%	OR	IC (95%)	OR	IC (95%)
Não	89	54,9	1,00		1,00	
Sim	69	42,6	2,36	(1,7; 3,3)	2,42	(1,7; 3,4)
Sem informação	4	2,5	2,27	(0,8; 6,7)	1,93	(0,6; 5,8)
Infecção do trato urinário						
Não	121	74,7	1,00			
Sim	37	22,8	2,07	(1,4; 3,1)	2,31	(1,5; 3,5)
Sem informação	4	2,5	1,93	(0,7; 5,7)	1,65	(0,6; 4,9)
Nível de Hbmãe						
≥ 11	69	42,6	1		1	
< 11	53	32,7	1,48	(1,0; 2,2)	1,39	(0,9; 2,0)
Sem informação	40	24,7	1,48	(0,9; 2,2)	1,38	(0,9; 2,1)

4.6 HISTOPATOLOGIA DA PLACENTA

Amostra da placenta para exame histopatológico foi coletado em 84 mulheres que relataram história de malária durante a gestação e de 54 mulheres sem história de malária, sendo que devido às dificuldades técnicas encontradas no processamento e leitura das lâminas foi realizada uma amostragem de 26 placentas, das quais seis eram controles (área endêmica e não endêmica), ou seja, de gestantes sem história de malária, 10 placentas de mulheres com história de malária por *Plasmodium vivax* e 10 com história por *P. falciparum*.

Nesta amostragem foram encontrados eritrócitos infectados e pigmento hemozoínico somente em placentas de gestantes com história de malária pela espécie *P. falciparum* durante a gravidez atual.

As alterações histológicas placentárias estiveram presentes nas duas espécies, com menor intensidade nas ocasionadas pelo *Plasmodium vivax* e quando comparadas ao controle foi observada a inexistência das alterações descritas, exceto para o infiltrado leucocitário. A avaliação quantitativa e qualitativa dos achados histopatológicos utilizou como parâmetros para análise:

- Nós sinciciais: contagem percentual de vilos afetados em relação aos vilos sem este tipo de alteração.
- Ruptura do sinciotrofoblasto: contagem percentual de vilos afetados em relação aos vilos sem este tipo de alteração.
- Depósito fibrinóide: contagem percentual de vilos afetados em relação aos vilos sem este tipo de alteração.
- Infiltrado leucocitário diferencial: contagem absoluta em 10 campos.

Foi encontrada alteração na membrana do sinciotrofoblasto com a formação de nó sincicial na análise histológica de amostra placentária de gestantes com malária, indicando o stress oxidativo e hipóxia aos quais esta placenta foi submetida. A frequência com que foram encontradas estas alterações esteve relacionada com a espécie parasitária, ou seja, em maior número na espécie *Plasmodium falciparum*, seguida da espécie *Plasmodium vivax* e ausente nas amostras de controle de placentas não infectadas, mostrando diferença estatística entre elas, $p < 0,05$ (Figuras 13 e 14).

Figura 13. Micrografia de luz de um vilos fetal com um nó sincicial (seta) em tecido placentário infectado com *P. vivax*. Nota-se que a sobreposição dos núcleos torna muito difícil avaliar o padrão de cromatina. H&E barra de escala 10 μm .

Figura 14. Frequência de nós sinciciais em vilos das placentas de pacientes grávidas acometidas por *P. falciparum* (Pf) ou *P. vivax* (Pv), e controles não infectados de região endêmica (CRE) e não-endêmica (CRN). * $p < 0,05$

Seguindo a análise histológica da placenta, foi também encontrado deposição de fibrina entre os espaços intervilosos, bloqueando estes espaços, alterando a estrutura do sinciotrofoblasto, podendo ocasionar ruptura desta membrana, mantendo a mesma frequência na alteração descrita anterior, ou seja, mais intensa na espécie *P. falciparum* e com significância estatística quando comparada às placentas de controle (Figuras 15,16, 17 e 18).

Figura 15. Placenta de gestante com malária pelo *P. falciparum* apresentando vilos fetal contendo depósito fibrinóide (DF) e presença de sinciotrofoblasto com uma área de ruptura (seta). Nota-se também uma camada normal de células do sinciotrofoblasto (ST). H&E, barra de escala 10 μ m.

Figura 16. Frequência de ruptura de sinciotrofoblasto em vilos das placentas de pacientes grávidas acometidas por *P. falciparum* (Pf) ou *P. vivax* (Pv), e controles não infectados de região endêmica (CRE) e não-endêmica (CRN).

Figura 17. Placenta de uma gestante com malária pelo *P. vivax* apresentando grande número de vilos fetais contendo depósito fibrinóide (DF). Nota-se também a presença de alguns vilos (V) normais. H&E, barra de escala 100 μ m.

Figura 18. Frequência de depósitos fibrinóides nos vilos das placentas de pacientes grávidas acometidas por *P. falciparum* (Pf) ou *P. vivax* (Pv), e controles não infectados de região endêmica (CRE) e não-endêmica (CRN). * $p < 0,05$

Infiltrado inflamatório também foi observado na análise histopatológica, com predomínio de células mononucleares em relação à polimorfonucleares, freqüente na malária, também apresentando diferença estatística entre as espécies e os controles (Figuras 19 e 20).

Figura 19. Infiltrado inflamatório com presença de leucócitos mononucleares (MN) e polimorfonucleares (PMN) no espaço intervilloso de uma placenta de uma gestante com malária pelo *P. vivax*. Vilos (V) e espaço intervilloso (EI) estão indicados. H&E, barra de escala 10 µm.

Figura 20. Frequência de leucócitos totais, mononucleares e polimorfonucleares em placentas de pacientes grávidas acometidas por *P. falciparum* (Pf) ou *P. vivax* (Pv), e controles não infectados de região endêmica (CRE) e não-endêmica (CRN).

5. DISCUSSÃO

5.1 CARACTERÍSTICAS SÓCIODEMOGRÁFICAS DE TODAS AS MULHERES DO ESTUDO

Na análise da idade observou-se que a média de idade das mulheres deste estudo foi de 23 anos, não havendo diferença entre as que apresentaram ou não malária durante a gestação atual ($p = 0,861$). Como era de se esperar o maior número de casos concentrou-se na faixa etária de 20 a 39 anos, semelhante aos dados encontrados em outros estudos. A gravidez quando em idade mais jovem, pode estar associada a morbidades, como exemplo a malária, que terá como consequência nestas mulheres grávidas maior susceptibilidade para adquirir a doença (ADAM *et al.*, 2005; CARMONA-FONSECA e MAESTRE-B, 2009; ASAYAG e IGLESIAS, 2008; ALMEIDA *et al.*, 2010).

Outrossim é possível que este efeito esteja associado ao nível educacional das mulheres, as com menor grau educacional estariam mais expostas à malária, ao mesmo tempo em que tenderiam a abrigar gestantes com idade menor, conforme observado em estudo anterior realizado no município de Coari, na maternidade de Rio Branco e neste estudo, onde se encontrou significância estatística quando se comparou a escolaridade das mulheres que tiveram malária com as que não tiveram malária ($p = 0,003$). Além do impacto social, familiar e econômico, a gravidez em idades mais jovens está associada aos efeitos danosos sobre o conceito (ALQUINO-CUNHA *et al.*, 2002; MARTINEZ-ESPINOSA, 2004; ALMEIDA *et al.*, 2010).

Estudos têm mostrado que independente da intensidade de transmissão da malária e nível de exposição ocorre decréscimo do número de casos da doença com o avançar da idade. Com a população específica de mulheres grávidas, não é diferente

onde as jovens são mais suscetíveis para adquirir malária que as mulheres mais velhas, pois estas últimas estão em processo de adquirir a relativa imunidade natural à malária. A produção de anticorpos que inibe a aderência do eritrócito parasitado ao receptor sulfato de condroitina A (CSA) é menor nas mulheres mais jovens, quando comparada às mais velhas, supondo que estas obtêm adequada imunidade pelas repetidas exposições e gestações. (ROGERSON *et al.*, 2007; UNEK, 2007a; LADEIA-ANDRADE *et al.*, 2009).

5.2 MALÁRIA NA GESTAÇÃO

5.2.1 INCIDÊNCIA

A real frequência da malária em gestantes é pouco conhecida, tanto no Brasil como nas regiões das Américas, sendo estimado em torno de 6,2 a 9,6%. As pesquisas com referência ao tema são realizadas de forma contínua na África, continente que detém maior endemidade para a doença na população em geral e registra uma incidência da doença em gestantes em torno de 27,8% (DESAI *et al.*, 2007).

No presente estudo, observou-se incidência de 8,7% de malária na gestação. Este valor é inferior ao encontrado no estudo realizado em Urabá na Colômbia por CARMONA-FONSECA e MAESTRE-B (2009), que foi de 9,2% e conduzido de forma semelhante a este estudo, calculando o número de mulheres gestantes com malária encontrada pela população de gestantes do período estudado. Em Coari, Amazonas, MARTINEZ-ESPINOSA (2003) em estudo de mulheres grávidas e não grávidas encontrou uma ocorrência de 4,1% de gestantes com malária. Ainda no Amazonas, ALMEIDA *et al.* (2010) em estudo sobre os casos notificados no SIVEP, na cidade de Manaus, no período de 3 anos identificou 6,1% de notificações de mulheres grávidas

com malária. Na cidade de Rio Branco, Acre, JARUDE *et al.*, (2003), mediram a frequência da malária em gestantes de forma retrospectiva de uma série de casos de internação, sendo encontrada 1,4%. Em Iquitos no Peru, PAREKH *et al.*, (2007), também em estudo retrospectivo para casos diagnosticados em postos de saúde, detectaram uma frequência de 6,6% de gestantes com malária.

Cruzeiro do Sul, município do estado do Acre, Brasil, apresentou no ano de 2009, Incidência Parasitária Anual (IPA) de 209,5/1000 habitantes, o que torna este município de altíssima endemicidade para malária com aumento do número de casos em mulheres de 34,9% em 2003 para 38,6% em 2008, quando comparada à população geral, observação esta que se estendeu a outros estados da Amazônia brasileira (BRASIL, 2009; COSTA, 2009). Este fato foi corroborado pelos dados encontrados neste estudo com 59,3% das mulheres relatando episódio de malária em qualquer fase da vida e 19,6% referiram a doença no período gestacional.

Estudo recente em Cruzeiro do Sul sobre os aspectos epidemiológicos da doença demonstrou que a exposição prévia à malária foi encontrada em 94,8% dos pesquisados, o que evidencia o elevado índice de endemicidade, de transmissão e potencial de reinfeção à doença na região (SILVA, 2010).

A frequência de malária na gestação está relacionada aos níveis de endemicidade encontrados em determinada região, com maior susceptibilidade neste período. Tal afirmativa se baseia em estudos populacionais realizados em piores condições sócio-econômicas que as encontradas neste estudo, como o exemplo da África e até mesmo de alguns países da América Latina, onde o acesso ou existência dos serviços de saúde

também são precários. Ou ainda, porque a espécie do *Plasmodium* predominante em países como África encontre maior susceptibilidade na placenta, elevando a incidência em gestantes e com maior potencial patogênico.

5.2.2 CARACTERÍSTICAS SÓCIODEMOGRÁFICAS E AMBIENTAIS

A maioria da população estudada era oriunda do município de Cruzeiro do Sul, cidade esta de alta endemicidade, seguida pelas mulheres procedentes dos municípios de Rodrigues Alves e Mâncio Lima, que juntos são responsáveis pelo maior número de notificação de casos da doença no estado do Acre.

Em relação à ocupação e zona de residência destas mulheres elas eram em sua maioria do lar e procedente da zona rural, supondo a existência do habitat e a presença de criadouros do mosquito nas proximidades das casas, influenciando na transmissão. Revelando menor participação da malária relacionada às atividades laborais, quando se refere às mulheres, sendo diferente do que ocorre nos homens. O número maior de casos de malária em área rural também pode ser justificado pelo diagnóstico mais tardio devido à dificuldade do acesso ao serviço de saúde e a consequente perpetuação do ciclo de transmissão da doença. Achados estes ratificados após análise multivariada destas variáveis, com associação do aumento do risco de ter malária na gestação.

Apesar de a maior procedência ser de zona rural, 27,67% (44) delas eram oriundas da área urbana (Tabela 4). Este valor é quase o dobro do observado pelos registros oficiais de Malária na região norte do país que em 2006 mostrou que 14,3% dos casos eram provenientes da periferia da zona urbana, com destaque desse problema

nos municípios de Manaus, Porto Velho e Cruzeiro do Sul, devido à formação de extensas áreas de aglomerados urbanos em regiões de periferia, em decorrência da migração em busca de oportunidades de trabalho. Exemplo disso, foi o incentivo a atividades econômicas de alto impacto ambiental, tais como o desmatamento para o estabelecimento de pastagens e a escavação de açudes para piscicultura, atividade que foi subsidiada pelo Governo do Estado do Acre em 2005, sem avaliação prévia do impacto ambiental.

Foi observado que os fatores sócio-ambientais, como o uso de mosquiteiro, viagem a áreas de alto risco, proteção por telas nas janelas não influenciaram na aquisição da malária, não havendo significância estatística entre as gestantes com e sem a doença durante a gestação atual. Diferentes dos estudos realizados na África, onde o uso de mosquiteiro, principalmente com inseticidas tem contribuído para redução do número de casos, constituindo barreira física contra os mosquitos ávidos pelo repasto sanguíneo. A explicação se deve ao fato da distribuição dos mosquiteiros com inseticidas em nesta região não está sistematizada para as grávidas e tão pouco não há estudos regionais comprovando ou não a redução da doença com esta medida preventiva. Ademais há necessidade do convencimento das pessoas da utilidade, bem como, persuadi-las a fazer a manutenção dos mesmos com inseticida, para que seja mantida uma dose eficaz suficiente para agir repelindo ou impedindo os mosquitos de picar, encurtando sua duração de vida e assim não transmitindo a infecção malárica.

Vários fatores, além das características sócio-demográficas influenciam na malária gestacional, incluindo fatores relacionados ao parasito (espécie e densidade

parasitária, genética do *Plasmodium*) e ao hospedeiro (genética, nível de imunidade antiparasitária, nutrição, número e época da gestação e paridade) (UNEK, 2007b).

5.2.3 ESPÉCIE E DENSIDADE PARASITARIA

Na população estudada, ocorreu predominância da espécie *Plasmodium vivax*, (73%) no primeiro episódio de malária, permanecendo nos episódios subseqüentes, mas com registro inferior aos estudos de CARMONA-FONSECA (2009) E MARTINEZ, (2004) isto talvez porque a Incidência Parasitária Anual de *P. falciparum* (IFA) no Acre esteve acima da média esperada, nos anos de 2004 a 2007, quando comparada a outros estados da Amazônia, com decréscimo deste índice nos dois últimos anos na população geral, após a introdução de um novo esquema de tratamento, que foi a combinação dos medicamentos Artesunato e Mefloquina em um só comprimido (ACTMQ), sendo hoje o esquema terapêutico de primeira escolha no estado para tratar as infecções não graves por *P. falciparum*. Apesar da contra-indicação para as grávidas durante o primeiro trimestre gestacional, a associação medicamentosa reduziu a circulação da espécie no estado do Acre.

O principal agente etiológico de malária nas Américas é o *Plasmodium vivax*, responsável por 74% dos casos notificados, seguido pelo *Plasmodium falciparum*, causador de 25,6% e *Plasmodium malariae*, responsável por 0,4% de todos os casos. (PAHO, 2006).

Algumas parturientes tiveram mais de um episódio malárico durante a gravidez, possivelmente em decorrência da persistência da forma evolutiva hipnozótica da

espécie *Plasmodium vivax*, responsável pelos episódios de recaída da doença, que não deve ser tratada durante toda a gravidez, visto que, a única droga que age nos hipnozoítos é a primaquina, que é contra-indicada em gestantes. Associado ao fato de que menos de 45,3% da população do estudo realizou tratamento preventivo para recaídas de malária por *P. vivax* com a droga Cloroquina em dose semanal, que é proposto pelo Programa Nacional de Controle de Malária. Estudo tem demonstrado a efetividade desta indicação como medida preventiva. E o fato da endemicidade da região, proporcionando quadros de reinfecção nesta população (VILLEGAS *et al.*, 2007; BRASIL, 2010b).

A parasitemia de uma cruz, que corresponde qualitativamente ao encontro de 301 a 500 parasitas/mm³ de sangue ao exame microscópico foi a mais encontrada nos resultados de exame de gota espessa no primeiro episódio da doença, considerada baixa, podendo ser justificada pelo ciclo da principal espécie identificada, que infecta preferencialmente hemácia jovem, com produção de merozoítos em quantidade bastante inferior ao da espécie *P. falciparum*, pela imunidade adquirida por estes pacientes, devido residirem em uma zona de alta transmissão que pode expressar uma reação antígeno-anticorpo diminuindo a densidade parasitária e colaborando com a eliminação do parasito. E por fim, pode refletir o diagnóstico rápido dos casos na região, que segundo dados levantados da SVS/MS, 2008 o período entre o início dos sintomas e diagnóstico é em média de 48 horas. O decréscimo da parasitemia nos episódios posteriores corrobora a hipótese de recaída e ação da imunidade adquirida nesta população através do contato com o parasito no primeiro episódio (ANSTEY *et al.*, 2009).

Parasitemia identificada pelo exame da gota espessa no momento do parto encontrou 6,92% de mulheres com presença do parasito no sangue periférico materno, 5,63% na placenta e 2,14% no cordão umbilical. Valores semelhantes encontrados no estudo de MCGREADY na África (2004), que justifica a presença da parasitemia como indicativo de resistência a droga ou de modificações de propriedades farmacocinética e farmacodinâmica da droga nas mulheres grávidas. Estudos histológicos para correlacionar estes achados com alterações na placenta devem ser realizados com o objetivo de compreender melhor a infecção placentária presente mesmo nas mulheres tratadas.

Nenhuma das mulheres não infectadas apresentaram parasitemia detectada no sangue periférico, placenta ou cordão umbilical, apesar de haver estudos confirmando presença do parasito na placenta sem a respectiva detecção no sangue periférico. Isto é explicado pelo fato da adesão dos eritrócitos infectados pelo *P. falciparum* a receptores placentários e acúmulo do mesmo, principalmente os infectados com forma madura do parasito, fazendo desaparecer da circulação periférica os eritrócitos infectados (BEESON *et al.*, 2002; WIWANITIK, 2005; BRABIN, 2007).

5.2.4 ÉPOCA DA GESTAÇÃO EM QUE AS MULHERES SE INFECTARAM

A época da gestação em que as mulheres se infectam é muito importante para estabelecer a correlação com infecção placentária, onde estudos mostram uma forte correlação quando ocorrida no início da gestação (BRABIN, 1983; TAHA *et al.*, 1983).

Neste estudo, mais de 46% das mulheres tiveram seu primeiro episódio malárico no terceiro trimestre da gravidez, sendo o mesmo encontrado nos dois estudos da região norte do Brasil por MARTINEZ (1998) e JARUDE (2003) e no estudo de CARMONA-FONSECA e & MAESTRE (2009) na Colômbia. Outro estudo realizado no Senegal por DIAGNE (2000) encontrou o aumento da susceptibilidade para malária com idade gestacional mais avançada e estendida até o período inicial do pós-parto. Este fato pode justificar a não ocorrência descrita na literatura das consequências materno-fetal nesta população estudada.

Mas existem controvérsias com relação à época da gestação para a maior susceptibilidade de transmissão. O estudo de COTTRELL *et al.* (2005), encontrou maior correlação no final da gestação, mas quando submeteu a variável infecção malárica periférica a técnicas estatísticas mais acuradas (MICE- multiple imputation method, descrito por VAN BUUREN *et al.*, 1999, observou a importância da forte correlação entre infecção periférica no primeiro trimestre da gravidez e infecção placentária, favorecendo a possibilidade de transmissão placentária ao longo da gestação, permitindo uma maior alteração das vilosidades placentárias.

Esta não é a época da gestação mais frequente para as zonas de alta endemicidade, onde a exposição ao parasito é mais elevada e a imunidade específica para malária já formada pode diminuir, possibilitando maior susceptibilidade de transmissão. Apesar da maioria dos estudos se referirem a infecção adquirida pela espécie *P. falciparum* e na região da África, pode haver um comportamento diferente na região das Américas.

5.2.5 PARIDADE

A frequência maior (40,8%) neste estudo envolveu mulheres que estavam entre a segunda e terceira gestação, portanto não consideradas ainda multíparas, concordando com a susceptibilidade descrita em literatura, principalmente nas regiões das Américas e discordando dos estudos realizados na África, onde as primíparas mostram-se mais susceptíveis. Contudo, de acordo com SHULMAN *et al.* (2001) não há diferença nos efeitos que a malária e o número de gestações podem causar. Os resultados encontrados podem ser justificados pelo desenho do estudo, que abordou gestantes no momento do parto, diferente dos demais estudos que recrutou mulheres no pré-natal, tendo a maior chance de identificar as primíparas e ainda pela faixa etária destas mulheres, que cronologicamente deveriam estar nesta paridade, apesar de um número não desprezível (31,5%) ser considerada multípara.

A média de paridade de toda a população estudada foi de duas gestações, independente terem ou não malária na gravidez. A relação entre malária placentária e paridade está bem estabelecida, pois muitos estudos mostram ocorrência mais alta em primigestas que em multigestas, mais intensa quando controlada pela idade, tornando-se um fator independente para influenciar o desfecho. A maior susceptibilidade das primigestas estaria relacionada com a imunidade geral diminuída, que apesar de estar presente também nas multigestas, estas são menos afetadas por causa da memória imunológica específica para malária desencadeada pela gravidez anterior e também porque nas gravidezes subsequentes se observa o desenvolvimento de anticorpos que bloqueiam a adesão do parasito aos receptores placentários (MCGREGOR, 1984;

FRIED e DUFFY, 1996; SCHULMAN *et al.*, 2001; SCHANTZ-DUNN e NOUR, 2009).

5.2.6 SINAIS E SINTOMAS

Com relação aos aspectos clínicos, houve referência da tríade sintomática malárica em 95% das gestantes com malária, diferindo de alguns estudos, como os de NOSTEN *et al.*, 2004; COULIBALY *et al.*, 2007). Difere também da própria fisiopatologia da doença, onde regiões de alta transmissão a população desenvolve imunidade e a doença é menos expressiva. Talvez esta imunidade nestas grávidas estudadas não esteja tão assegurada neste momento, sendo necessários outros estudos para medir o grau de imunidade e marcadores de doença placentária nesta população. Em estudos realizados em outras regiões foram detectados sintomas maternos e complicações fetais do tipo aborto, mesmo em áreas consideradas de transmissão estável (UNEK, 2008; ANCHANG-KIMBI *et al.*, 2009; CLERK *et al.*, 2009; SMERECK, 2009).

A anemia materna, que é o sinal mais expressivo nas gestantes pertencentes a zona de alta transmissão, respondendo pela morbidade materna, foi referida pelas grávidas com malária durante a gestação atual no período do pré-natal, com significância estatística quando comparada as gestantes sem malária ($p < 0,001$) e constatada pela mensuração dos níveis de hemoglobina ($p = 0,038$). Apesar da espécie parasitária predominante ter sido *P. vivax*, que determina estes efeitos com menor severidade, quando comparada a espécie do *P. falciparum*, a anemia esteve presente refletindo o mecanismo fisiopatológico do parasito. Segundo alguns autores, a anemia

pode ou não está relacionada com a época da gestação ou paridade, mas seguramente a idade mais jovem da mãe é um fator que agrava a doença materna (STEKTEE *et al.*, 2001; JARUDE *et al.*, 2003; CHAGAS *et al.*, 2009).

A infecção do trato urinário é uma morbidade quase sempre presente no curso das gestações e referida com maior frequência pelas gestantes com malária ($p = 0,001$) neste estudo, não encontrado relato na literatura de tal associação.

WHO (2007) recomendou como medida de controle, o tratamento presumível da malária em grávidas procedentes de zona estável, quando estas eram assintomáticas ou oligosintomáticas. Contudo, segundo BARDAJI *et al.*, (2008), se faz necessário diagnóstico clínico etiológico para conduzir tratamentos em gestantes, principalmente porque se desconhece a segurança das drogas em uso e pela possibilidade dos sintomas referidos na malária estarem presentes em outras patologias.

5.2.7 EVOLUÇÃO DA GESTAÇÃO

Quanto à evolução da gestação, 85% evoluíram para finalização do processo gestacional, com duração de 38 a 41 semanas, demonstrando que as complicações obstétricas nesta população não foram importantes, com poucos casos de abortos, natimortos e partos prematuros. Em estudo realizado em grávidas no Amazonas (CHAGAS *et al.*, 2009) para avaliar desfechos maternos em casos agudos da doença, foi observado que estes foram mais frequentes nas múltíparas e no terceiro trimestre da gestação, sendo a ameaça de interrupção da gravidez (ameaça de aborto e parto prematuro) de ocorrência maior do que a interrupção da gravidez propriamente dita.

Vale ressaltar que na variável idade gestacional mostrou significância estatística com ocorrência de partos prematuros e abortos maiores nas gestantes sem malária ($p = 0,042$), podendo indicar outras causas de interrupção da gravidez que não a doença malária ou que o tratamento antimalárico indicado contribuiu para reduzir as possíveis consequências da doença nas mulheres em questão.

5.3 CONSEQUÊNCIAS MATERNO-FETAIS

5.3.1. ANEMIA MATERNA

Anemia materna foi referida pelas gestantes com malária no curso da gravidez, apesar de não ter sido observada na análise descritiva ao se pesquisar o nível de hemoglobina da mãe, mas quando feita a comparação com as gestantes que não tiveram malária, observou-se uma diferença estatística ($p = 0,038$) entre as duas populações. Por ser uma associação fraca, foi estimado risco com o cálculo de $OR = 1,48$, (1,02 a 2,16), podendo, portanto, inferir que nesta população há um risco maior de ocorrência de anemia em grávidas com malária do que naquelas sem a infecção malárica.

Segundo alguns autores (BRABIN *et al.*, 2004; KALILANI *et al.*, 2010; ALBITI *et al.*, 2010), a anemia materna é o desfecho mais esperado nas zonas de transmissão estável, considerada o maior fator de risco para a morbidade materna e contribuindo para a ocorrência de baixo peso nos conceitos, cuja intensidade destes efeitos guarda relação com a época da gestação em que ocorreu a infecção (maior no primeiro e segundo trimestre da gravidez) e com o número de episódios maláricos, não diferenciando em ser primigrávidas ou multigrávidas (KALILANI *et al.*, 2010). Embora

um estudo realizado por ADAM *et al.* (2005) não foram encontradas significância entre malária e anemia.

A anemia pode ser multifatorial, como redução da hematopoiese, fatores nutricionais como deficiência de ferro, folato e proteínas e não nutricionais, como a co-existência de parasitoses intestinais, HIV e hemoglobinopatias. A presença destas comorbidades pode contribuir com o risco de desenvolver anemia nas gestantes com malária, o que não foi avaliado neste estudo. (ADAM *et al.*, 2005; STEKTEE *et al.*, 2001).

Quanto às espécies parasitárias, foi encontrada anemia materna mais frequente em gestantes portadoras de *P. falciparum* ($p = 0,011$), quando comparada a espécie *P. vivax*, em concordância com outros estudos que relacionam esta espécie como a mais produtora de efeitos colaterais. Isto porque, *P. falciparum* altera o status do ferro, reduzindo a sua absorção intestinal, seqüestrando ferro para dentro do pigmento malárico (hemozoína) e consumindo ferro no seu metabolismo. Vale ressaltar que nos últimos estudos tende a correlacionar *P. vivax*, à anemia, onde não se tem visto sequestração placentária de eritrócitos, embora os estudos sejam limitados, mas acredita-se que haja uma disfunção na microvasculatura ocasionando um efeito deletério na hemodinâmica útero-placentário diminuindo o aporte sanguíneo (UNEK, 2007b; ANSTEY *et al.*, 2009; KALILANI *et al.*, 2010).

5.3.2 INFECÇÃO CONGÊNITA

Malária congênita é um evento raro, justificado pela barreira oferecida pela placenta, transferência de anticorpos da mãe para o bebê, que pode protegê-lo até seis meses de vida e proteção efetiva da hemoglobina fetal. É frequentemente assintomática e estudos mostram a eliminação espontânea do parasito em recém-nascidos (BRABIN, 2007).

No presente estudo foram encontrados três resultados positivos no cordão umbilical, dois deles para *P. vivax* e um *P. falciparum*, porém os exames parasitológicos do sangue periférico destes recém-nascidos foram negativos, permanecendo assim no seguimento de seis semanas após o nascimento, inclusive sem aparecimento de sintomas específicos para malária. Curiosamente, exames parasitológicos da mãe foram positivos, tanto no sangue periférico, quanto na placenta, o que poderia ter facilitado a transmissão para os recém-nascidos. Fato este que não foi observado e que pode ser explicado por uma possível transferência do parasita por via placentária contaminando o cordão umbilical ou uma possível baixa parasitemia não sendo detectada ao exame microscópico e que somente uma análise de biologia molecular através da técnica *polymerase chain reaction* (PCR) poderia definir melhor o diagnóstico (FALADE *et al.*, 2007; BRABIN, 2007; MENENDEZ & MAYOR, 2007; DEL PUNTA *et al.*, 2010).

Isto pode não ser indicativo de que se trata de malária congênita, apesar de alguns autores considerarem somente a presença do parasito no cordão umbilical como forma de diagnóstico. De acordo com os critérios estipulados por Henry (apud BRABIN, 2007) e que devem fazer-se presentes, a transmissão vertical se caracteriza por antecedente materno de malária gestacional pela mesma espécie de *Plasmodium* que

se encontrou no recém-nascido, obtenção de sangue positivo do cordão umbilical e por último demonstrar a presença do parasito nos primeiros sete dias de vida pós-natal para os casos de *P. falciparum* e 21 dias para as demais espécies, o que não foi encontrado neste estudo (BRABIN, 2007; PINEROS-JIMENEZ *et al.*, 2008).

5.3.3 BAIXO PESO AO NASCER

Em áreas de alta transmissão, enquanto a anemia responde pela morbidade materna, o baixo peso ao nascer tem relação com o conceito desta mãe com malária. Apesar de não se ter encontrado uma significância estatística para o baixo peso dos recém-nascidos das gestantes com malária, vale ressaltar que a média de peso foi de 2990 g entre os filhos de mulheres com malária, sendo este menor que entre os de mães sem malária, cuja média de peso foi de 3073 g. Esta ocorrência mostra uma tendência de menor peso nesta população, quando acometidas pelo agravo malária. Diferentes dos estudos realizados na África e Colômbia, onde a referência com relação ao baixo peso é freqüente, mas colocando em evidência a associação deste com a presença de infecção na placenta, registrando média de prevalência de 26%, o que também difere do deste estudo, que encontrou uma positividade nas lâminas coletadas nas placentas em torno de 5,6% (STEKETEE, *et al.*, 2001; SARR *et al.*, 2006; ARIBODOR, *et al.*, 2009; CARMONA-FONSECA e MAESTRE-B, 2009).

Segundo COTRELL *et al.* (2007) e KALILANI *et al.* (2010), assim como na anemia, o baixo peso sofre influência da época da gestação em que ocorre o episódio malárico e a quantidade que a grávida é submetida, sugerindo que o prejuízo causado na placenta é cumulativo. As infecções maláricas que surgem no início da gravidez são

mais propensas a determinar o baixo peso, lembrando que o máximo do crescimento fetal ocorre entre a 20ª e a 28ª semana, por isso o segundo trimestre é o de maior risco para a ocorrência do baixo peso ao nascer. A população estudada teve uma maior frequência do seu episódio de malária no terceiro trimestre, isto pode explicar o fato de não se ter sido encontrado baixo peso ao nascer, associado ao fato da relação com a imunidade adquirida por esta população que limitou um dano maior a esta placenta; ainda o fator nutricional desta população, que apresentam melhores condições quando comparadas às existente em países africanos.

A atenção pré-natal pode ter sido um fator protetor, ressaltando que 80% das gestantes com malária realizaram em média três consultas de pré-natal. O município de Cruzeiro do Sul possui uma oferta de laboratórios de diagnóstico com capacidade de atendimento a todo o município. Associado ao fato de que a maioria das pacientes recebeu tratamento para malária, contribuindo para minimizar os efeitos adversos esperados.

Vale ainda ressaltar que a população do estudo foi restrita a gestantes que compareceram a Maternidade, portanto, houve o registro somente de partos hospitalares, onde a taxa de baixo peso ao nascer pode está entre os partos domiciliares.

Com relação às espécies parasitárias, também não houve diferença estatística, mas observou-se uma tendência de menor peso ao nascer nos recém-nascidos de gestantes com malária causada pelo *P. vivax*. Estudos têm sugerido a associação desta espécie com o baixo peso ao nascer e anemia materna, quando comparado a gestantes não infectadas (NOSTEN *et al.*, 1999; NEWMAN *et al.*, 2003).

Na população geral do estudo foram encontrados 7,1% (126/1785) de recém-nascidos com baixo peso, valor abaixo dos encontrados no município de Rio Branco (AC), que foi de 8,2% e do Brasil, de 8,5% para o ano de 2005 (Brasil, 2009b), porem acima do esperado para os países desenvolvidos, que é 6% (UNICEF, 2008). Assim sendo, a taxa de 7,1% encontrado na população geral foi abaixo do registrado em filhos de mães que tiveram malária durante a gestação, que foi de 8,2%, indicando que esta morbidade associada a outros fatores relativos ao parasito e ou o hospedeiro pode contribuir com o baixo peso ao nascer.

Em estudo recente no município de Cruzeiro do Sul, sobre o levantamento dos dados do SINASC (Sistema de Informação sobre Nascidos vivos), observou-se que nos anos de 2005 e 2006 a proporção de baixo peso ao nascer foi 9,13%. O baixo peso ao nascer destaca-se como importante indicador por refletir, entre outros fatores, a qualidade do cuidado prestado à mulher durante a gestação e os padrões de vida e saúde maternas, os quais interferem no desenvolvimento da criança. (MAIA, 2009).

5.3.4 ABORTO/NATIMORTO/PREMATURIDADE

Há informação que 90% dos natimortos e abortos ocorrem nos países em desenvolvimento e os fatores de risco mais comuns são: pré-natal e atendimento ao parto inadequado, desnutrição e infecção, entre elas a malária, que tem efeitos deletérios sobre a mãe e o feto, sendo considerada uma importante causa de natimorto em mulheres infectadas, principalmente na primeira gestação (MCCLURE e GOLDENBERG, 2009).

Na população estudada foram encontrados 3,7% (69) de aborto e 1,3% (24) de natimortalidade, porém ao se comparar gestantes com e sem malária não houve significância estatística ($p = 0,775$), ressaltando que na população de gestantes sem malária houve maior registro de interrupção da gestação e maior taxa de aborto e natimorto. Isto talvez possa ser explicado pela ocorrência de outras infecções que estas gestantes possam ter sido acometidas, como sífilis (09 dos 12 casos registrados) e causas não infecciosas, como hipertensão (29 dos 31 casos encontrados). Diabetes e infecções virais, como HIV, também considerados fatores de risco para natimortalidade, doenças estas que não foram pesquisadas.

Em estudo no Sudão (África) foi encontrado uma taxa de 22 natimortos por 1000 partos e a história de malária na gravidez aumentou em três vezes o risco de natimorto. Na maioria dos países em desenvolvimento este valor está em torno de 45 por 1000 partos, enquanto nos países desenvolvidos ocorrem três natimortos por 1000 partos (MCCLURE e GOLDENBERG, 2009; BADER *et al.*, 2010). No Acre, ano de 2008, foram registrados 143 óbitos fetais, sendo 22 casos no município de Cruzeiro do Sul, com taxa de 9,8 natimortos por 1000 nascimentos (BRASIL, 2010).

Segundo autores, como NEWMAN (2003) e UNEK (2008), o impacto da malária sobre os efeitos da mortalidade perinatal (aborto e natimorto) ainda é conflitante, com diferentes resultados nos estudos realizados, ora demonstrando relação estreita com a parasitemia encontrada na placenta e outros não se observa esta relação.

5.4 HISTOPATOLOGIA DA PLACENTA

As alterações histopatológicas placentárias estiveram presentes nas duas espécies parasitárias, porém com menor intensidade quando era pelo *Plasmodium vivax*. Nas placentas consideradas controle, pertencentes a grávidas sem história de malária, não foram observadas lesões descritas, a exceção do infiltrado inflamatório constituído por mononucleares. Os achados histopatológicos apresentados foram os mesmos descritos na literatura que caracterizam a malária placentária. A ausência de eritrócitos infectados nos espaços intervilosos pode ser indicativa da atividade dos antimaláricos recebidos, demonstrando sua eficácia, ou de uma resposta imunológica atuante, que pode ser observada pela presença do infiltrado inflamatório. Os dados são concordantes com as alterações encontradas nos estudos realizados com *P. vivax* (CASTEJON, 2001; MCGREADY, 2004) e discordante de outros estudos com a espécie *P. falciparum*, onde é freqüente o achado na histologia placentária de eritrócitos infectados ou pigmentos hemozoínicos no interior de eritrócitos ou macrófagos, indicativo de seqüestração placentária intensa (MATELLI, 1997; ISMAIL, 2000)

Os achados de nó sincicial, ruptura do sinciciotrofoblasto, deposição de fibrina e infiltrado inflamatório mononuclear encontrados coincidem com o referido por outros estudos em humanos e modelos experimentais que determinam indiretamente a infecção ativa (MATELLI, 1997; ISMAIL, 2000; CASTEJON, 2001; MCGREADY, 2004; NERES, 2008).

6. CONCLUSÕES/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Malária é uma doença freqüente entre as gestantes do município de Cruzeiro do Sul, com incidência de 8,7% e taxas de infecção na placenta em torno de 5,6%.

Com relação aos efeitos da malária na gravidez foi encontrado que a anemia é importante nesta população, refletindo a morbidade das áreas endêmicas, apesar de não ter sido avaliado outros fatores causadores deste sintoma.

Houve uma tendência de baixo peso ao nascer nas gestantes com malária, observado pela menor média de peso, ratificando os efeitos esperados para os conceitos numa região de alta endemicidade de malária. Partos prematuros e abortos não foram importantes nesta população quando comparada as gestantes sem malária

Não foi registrado nenhum caso de infecção congênita na população do estudo.

Foram encontradas alterações histológicas nas placentas de mães parasitadas pelas duas espécies, portanto o *P. vivax* expressa alterações placentárias, sendo que em menor intensidade. São necessários mais estudos histológicos, sobre a genética do parasito, susceptibilidade das grávidas e resposta imunológica para definir melhor o impacto da malária na gravidez em populações da Amazônia.

Os achados apresentados indicam a necessidade de realizar exame de gota espessa com freqüência durante a gravidez para o diagnóstico, independente da presença de sintomas, tratamento de todos os episódios de malária com drogas efetivas e difundir entre os médicos o uso do tratamento preventivo de recaídas para *P.vivax*, sendo

necessária uma melhoria na condução dos casos na rede básica de saúde do município.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ADAM, I. et al. Prevalence and risk factors for anemia in pregnant women of eastern Sudan. **Transactions of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 99, n. 10, p. 739-43, Oct. 2005.

ALBITI, A. H. et al. Placental malaria, anaemia and low birthweight in Yemen. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 104, p. 191-4, Mar. 2010.

ALECRIM, W. D. et al. Plasmodium falciparum in the pregnant patient. **Infectious Disease Clinics of North America**, Philadelphia, v. 14, n. 1, p. 83-95, Mar. 2000.

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.

ALQUINO-CUNHA, M. et al. Gestação na adolescência: relação com o baixo peso ao nascer. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 8, p.513-9, set. 2002.

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.

ALVAREZ, J. R. et al. Malaria in pregnancy. **Infectious Disease in Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 13, n. 4, p. 229-36, Dec. 2005.

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.

ANDREWS, K.T.; LANZER, M. Maternal malaria: Plasmodium falciparum sequestration in the placenta. **Parasitol Research**, Berlin, v. 88, n. 8, p. 715-23, Aug. 2002.

ANSTEY, M. N. et al. The pathophysiology of vivax malaria. **Trends in Parasitology**, Oxford, v. 25, n. 5, p.220-7, May 2009.

APGAR, V. The newborn (Apgar) scoring system. Reflections and advice. *Pediatric Clinics of North America*, Philadelphia, v. 13, n. 3, p. 645-50, Aug. 1966.

ARIBODOR, D. N. et al. Association of low birth weight and placental malarial infection in Nigeria. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 3, n. 8, p. 620-3, Sep. 2009.

ASAYAG, RC.; IGLESIAS, P. Malaria en gestantes entre marzo del 2002 y Julio del 2003: experiência en el Hospital Regional de Loreto, Peru. **Acta Médica Peruana**, Lima, v. 25, n. 4, p. 220-3, oct.-dic. 2008.

BADER, E. et al. Malaria and stillbirth in Omdurman Maternity Hospital, Sudan. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, New York, v. 109, n. 2, p. 144-6, May 2010.

BARDAJI, A. et al. Clinical malaria in Africa pregnant women. **Malaria Journal**, London, v. 7, p. 27, Jan. 2008.

BEESON, J. G. et al. Adhesion of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to hyaluronic acid in placental malaria. **Nature Medicine**, New York, v. 6, n. 1, p. 86-90, Jan. 2000.

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. An analysis of malaria in pregnancy in Africa. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 61, n. 6, p. 1005-16, 1983.

BRABIN, B. J. et al. Risk factors for fetal anaemia in a malarious area of Malawi. **Annals of Tropical Paediatrics**, London, v. 24, n. 4, p. 311-21, Dec. 2004.

BRABIN, B. J. Congenital malaria: a recurrent problem. **Annals of Tropical Paediatrics**, London, v. 27, n. 2, p. 95-8, Jun. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de terapêutica de malária**. Brasília; 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Malária**: situação atual da doença: relatórios gerenciais, Brasília: Secretária de Vigilância em Saúde; 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de diagnóstico laboratorial da malária**. Brasília: MS, 2005

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Importância da gota espessa nas consultas de pré-natal**. Brasília, DF: Programa Nacional de Controle da Malária; 2006. (Nota Técnica - CGPNM/DIGES/SVS/MS).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Situação epidemiológica da Malária no Brasil, 2006**. Disponível em: <http://www.portalweb04.saude.gov.br/sivep_malaria>. Acesso em: 25 fev. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Malária**: situação atual da doença: relatórios gerenciais, Brasília: Secretária de Vigilância em Saúde; 2008a

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia para profissionais de saúde sobre prevenção de malária em viajantes**. 2008b. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_prevencao_malaria_viajantes.pdf>. Disponível em: 17/03/2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Malária**. in **“Doenças de A a Z**. 2009 a. Disponível <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/areacfm?id_area=1526>. Acesso em : 15/08/2010

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Malaria no Brasil**: situação epidemiológica. Brasília, DF: Coordenação Geral do Programa Nacional de Malaria, 2009 b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Diagnóstico laboratorial**. 2ªEd. Brasília: Ministério da Saúde, 116 p. 2009c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Serviço de Vigilância Epidemiológica da Malária. **SIVEP-Malária**. 2010a. Disponível em: <http://portalweb04.saude.gov.br/sivep_malaria/default.asp>. Acesso em: 10 ago 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia prático de tratamento de malária no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 36 p. 2010b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS. Nascidos vivos** – Acre. 2011. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinasc/cnv/nvac.def>>. Acesso em: 13 maio 2011.

CAPURRO, H. et al. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. **The Journal of Pediatrics**, Saint Louis, v. 93, n. 1, p. 120-2, Jul.1978.

CARMONA-FONSECA, J.; MAESTRE –B, A. Incidencia de las malarias gestacional, congenital y placentaria en urubá (Antioquia, Colombia), 2005-2007. **Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecologia**, Bogotá, v. 60, n. 1, p. 19-33, 2009.

CARVALHO, B. O. et al. On the cytoadhesion of Plasmodium vivax–infected Erythrocytes. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 202, n. 4, p. 638-47, Aug. 2010.

CASTEJÓN, O. et al. La vellosidad placentaria en caso de primigesta infectada por Plasmodium vivax y tratada con cloroquina. **Gaceta Médica de Caracas**, Caracas, v. 109, n. 3, p. 345-51, mar. 2001.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Malária**. Atlanta; 2007.

CESÁRIO, M.; CESÁRIO, R. R. Malária, Amazônia e desenvolvimento. **Scientific American Brasil**, São Paulo, n. 46, p. 54-5, mar. 2006.

CHAGAS, E. C. S. et al. Malária durante a gravidez: efeito sobre o curso da gestação na região amazônica. **Revista Panamericana de Salud Publica**, Washington, v. 26, n. 3, p. 203-8, 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.

CLERK, A. et al. The epidemiology of malaria among pregnant women attending antenatal clinics in an area with intense and highly seasonal malaria transmission in northern Ghana. **Tropical Medicine and International Health**, Oxford, v. 14, n. 6, p. 688-95, June 2009.

COSTA, K. M. M. Malaria e psicultura em Cruzeiro do Sul (Amazônia Ocidental Brasileira): análise de série histórica, 1998 – 2008. 2009. 48 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2009.

COTTREL, G. et al. Is malarial placental infection related to peripheral infection at any time of pregnancy? **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 73, n. 6, p. 1112-8, Dec. 2005.

COTTREL, G. et al. The importance of the period of malarial infection during pregnancy on birth weight in tropical Africa. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 76, n. 5, p. 849-54, 2007.

COULIBALY, S. O. Malaria burden among pregnant women living in the rural district of Boromo, Burkina Faso. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 77, n. 6 (suppl.), p. 56-60, Dec. 2007.

COX-SINGH, J. et al. Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 46, n. 2, p. 165-71, Jan. 2008.

DAVIES, H. D. et al. Congenital malaria in infants of asymptomatic women. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 146, n. 10, p. 1755-6, May 1992.

DEL PUNTA, V. *et al.* Congenital Plasmodium vivax malaria mimicking neonatal sepsis: a case report. **Malaria Journal**, 9:63, 2010

DESAI, M. et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. **The Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 7, n. 2, p. 93-104, Feb. 2007.

DIAGNE, N. et al. Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period. **The New England Journal of Medicine**. v. 343, n. 9, P. 598-603 Aug. 2000.

FALADE, C. et al. Epidemiology congenital malaria in Nigeria: a multi-centre study. **Tropical Medicine and International Health**, Oxford, v. 12, n. 2, p. 1279-87, Nov. 2007.

Feiko O. ter Kuile¹ and Stephen J. Rogerson. *Plasmodium vivax* Infection during Pregnancy: An Important Problem in Need of New Solutions. **CID - Editorial commentary** 2008:46 (1 May).

FRIED, M. et al. Maternal antibodies block malaria (letter). **Nature**, London, v. 395, n. 6705, p. 851-2, Oct. 1988.

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.

FISHER, P. R. Congenital malaria an Africa survey. **Clinical Pediatrics**, Philadelphia, v. 36, n. 7, p. 411-3, Jul .1997.

GUERRA, C. A. et al. The international limits and population at risk of *Plasmodium vivax* transmission in 2009. **PLOS Neglected Tropical Disease**, San Francisco, v. 4, n. 8, e774, Aug. 2010.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Contagem da população 2007. Disponível em:

<<http://www.ibge.gov.br/home/estatística/população/contagem2007/default/shtm>>.

Acesso em: 10 ago 2007.

ISMAIL, R.M. et al. Placental pathology in malaria: a histological, immunohistochemical, and quantitative study. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 3, n. 1, p.85-93, Jan. 2000.

JARUDE, R. et al. Malária em grávidas de uma maternidade pública de Rio Branco (Acre-Brasil). **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 3, p. 149-54, abr. 2003.

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

KALILANI, L. et al. The effect of timing and frequency of *Plasmodium falciparum* infection during pregnancy on the risk of low birth weight and maternal anemia. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 104, n. 6, p. 416-22, Jun. 2010.

LACERDA, M. V. G. et al. Malária. In: . Tavares, W.; Marinho, L. A. C. **Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias**. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 690-703.

LADEIA-ANDRADE, S. et al. Age-dependent acquisition of protective immunity to malaria in riverine populations of the Amazon basin of Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 80, n. 3, p. 452-9, Mar. 2009.

LESKO, C. R. et al. Congenital Malaria in the United States: a review of cases from 1966 to 2005. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, Chicago, v. 161, n. 11, p. 1062-7, Nov. 2007.

- LINDSAY, S. et al. Effect of pregnancy on exposure to malaria mosquitoes. **Lancet**, London, v. 3355, n. 9219, p. 1972, Jun. 2000.
- LUBCHENCO, L. et al. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. **Pediatrics**, Springfield, v. 32, n. 5, p. 793-800, Nov. 1963.
- MAIA, R.R.P. Fatores associados ao baixo peso ao nascer no município de Cruzeiro do Sul, Acre. Dissertação de Mestrado. Faculdade Saúde Pública. Universidade de São Paulo. 81 p. 2009.
- MCGREADY, R. et al. The effects of plasmodium falciparum and p. vivax infections on placental histopathology in an area of low malaria transmission. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 70, n. 4, p. 398-407, Apr. 2004.
- MCGREGOR, I. A. Epidemiology, malária and pregnancy. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 33, n. 4, p. 517-25, Jul. 1984.
- MCCLURE, E.M.; GOLDENBERG, R.L. Infection and stillbirth. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, Amsterdam, v.14, n. 4, p. 182-9, Aug. 2009
- MAHEU-GIROUX, M. et al. Risk of malaria transmission from fish ponds in the Peruvian Amazon. **Acta Tropica**, Basel, v. 115, n. 1-2, p. 112-8, Jul.-Ago. 2010.
- MANGOLD et al. Real-Time PCR for Detection and Identification of *Plasmodium* spp. **Journal of clinical Microbiology**, v. 43, n. 5, p. 2435-2440, May 2005.
- MARTÍNEZ-ESPINOSA, F. E. **Malaria na gravidez**: estudo de pacientes do Instituto de Medicina Tropical do Amazonas, Brasil, 1990-1997. 1998. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – Fundação Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1998.
- MARTÍNEZ-ESPINOSA, F. E. **Malária e gravidez na região Amazônica**: prevalência de infecção em mulheres de idade fértil do Município de Coari. 2003. 142 f. Tese (Doutorado em Medicina Tropical) – Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2003.
- MARTÍNEZ-ESPINOSA, F. E. Malária during pregnancy in a reference centre from the Brazilian Amazon: unexpected increase in the frequency of Plasmodium falciparum infections. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 99, n. 1, p. 19-21, Fev. 2004.

MARTÍNEZ-ESPINOSA, F. E. et al. Attraction of mosquitoes to pregnant women. **Lancet**, London, v. 356, n. 9230, p. 685, Aug. 2000.

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

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.

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.

MENÉNDEZ, C. Priority areas for current research on malaria during pregnancy. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, Liverpool, v. 93, Suppl. 1, p. 71-4, Dec. 1999.

MENÉNDEZ, C. 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.

MENÉNDEZ, C.; MAYOR, A. Congenital malaria: the least know consequence of malaria in pregnancy. **Seminars in Fetal & Noenatal Medicine**, Amsterdam, v. 12, n. 3, p. 207-13, Jun. 2007.

MENS, P. F. et al. Molecular interactions in the placenta during malaria infecction. **European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology**, Amsterdam, v. 152, n. 2, p. 126-32, Oct. 2010.

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

NAYAK, K. et al. Spectrum of vivax malaria in pregnancy and its outcome: a hospital-based study. **J. Vector Borne Dis**, v. 46, n. 4, p. 299-302, Dec. 2009.

NDYOMUGYENYIA, R. et al. Malaria and hookworm infections in relation to haemoglobin and serum ferritin levels in pregnancy in Masindi district, western Uganda. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 102, n. 2, p. 130-6, Feb. 2008.

- 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 .
- NEWMAN, R. D. et al. Burden of malaria during pregnancy in areas of stable and unstable transmission in Ethiopia during a nonepidemic year. **The Journal of Infectious Disease**, Chicago, v. 187, n. 11, p. 1765-72, Jun. 2003.
- NNAJI, G. A. et al. A comparison of the prevalence of malaria parasitaemia in pregnant and non pregnant women. **Nigerian Journal of Medicine**, Lagos, v. 18, n. 1, p. 47-51, Jan.-Mar. 2009.
- NIKECHEBELU, J. I. et al. A comparison of the prevalence of malaria parasitaemia in pregnant and non pregnant women. **Nigerian Journal of Medicine**, Lagos, v. 18, n. 1, p. 47-51, Jan.-Mar. 2009.
- NOSTEN, F. et al. Effects of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. **Lancet**, London, v. 354, n. 9178, p. 546-9, Aug. 1999.
- NOSTEN, F. Malaria in pregnancy and the endemicity spectrum: what can we learn? **Trends in Parasitology**, Oxford, v. 20, n. 9, p. 425-32, Sep. 2004.
- OLIVEIRA-FERREIRA, J. et al. Malaria in Brazil: an overview. **Malaria Journal**, London, v. 9, p. 115, Apr. 2010.
- OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Tratamento da malária grave e complicada**: condutas práticas. Brasília: Brasil; 2001.
- OWUSU-AGYEI, S *et al.* Epidemiology of malaria in the forest-savanna transitional zone of Ghana. **Malar J.** v. 28;8:220 2009 Sep
- PAHO - PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Regional strategic plan for malaria in the Americas 2006-2010**. Washington; 2006. 85 p.
- PAHO - PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Status of malaria in the Americas, 1994- 2007**: a series of data tables. 2008. Disponível em: <<http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/mal-americas-2007.pdf>>. Acesso em: 15 maio 2008.
- PAREKH. F.K. et al. Prevalence and Risk of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* Malaria among Pregnant Women Living in the Hypoendemic Communities of the

- Peruvian Amazon. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 77, n. 3, p. 451-7, Sep. 2007.
- 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-JIMÉNEZ, J. G.; BLAIR, S. T. Malaria y embarazo. **Infectio**, Bogotá, v. 6, n. 3, p. 168-76, jul.-sept. 2002.
- PIÑEROS-JIMÉNEZ, J. G. et al. Reporte de cinco casos de malaria neonatal grave por *Plasmodium vivax* en Urabá, Colombia. **Biomédica**, Bogotá, v. 28, n. 4, p. 71-9, dic. 2008.
- PULLAN, R. L. et al. Plasmodium infection and its risk factors in eastern Uganda. **Malaria Journal**, London, v. 9, p. 2, Jan. 2010.
- 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.
- REY, L. Plasmodio e a malaria: a doença. In: _____. **Parasitologia**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 227-8.
- 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.
- 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.
- 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.

ROGERSON, S. J. et al. Malaria in pregnancy: linking immunity and pathogenesis to prevention. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 77, n. 6 (Suppl.), p. 14-22, Dec. 2007.

ROMAND, S. et al. Congenital malaria: a case observed in twins born to an asymptomatic mother. **La Press Médicale**, Paris, v. 23, n. 17, p. 797-80, May 1994.

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.

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.

SARAIVA, M. 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**, Uberaba, v. 42, n. ,5, p. 515-22, set.-out. 2009.

SARR, D. et al. High prevalence of placental malaria and low birth weight in Sahelian Periurban area. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 75, n. 1, p. 171-7, Jul. 2006.

SCHANTZ-DUNN, J.; NOUR, N. M. Malaria and pregnancy: a global health perspective. **Reviews in Obstetrics et Gynecology**, New York, v. 2, n. 3, p. 186-92, 2009.

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.

SHULMAN, C. E. et al. Malaria in pregnancy: adverse effects on haemoglobin levels and birthweight in primigravidae and multigravidae. **Tropical Medicine and International Health**, Oxford, v. 6, n. 10, p. 770-8, Oct. 2001.

SIMPSON, D. C. et al. Plasma levels of apolipoprotein A1 in malaria-exposed primigravidae are associated with severe anemia. **PLoS One**, San Francisco, v. 5, n. 1, e8822, Jan. 2010.

SILVA R.U. **Ocorrência de malária causada por *Plasmodium malariae* no município de Cruzeiro do Sul-Acre.** Tese de doutorado. Universidade Federal do Pará. 106 p.

2010

SILVEIRA, A.V. C. Avaliação da estratégia global de controle integrado da malária no Brasil., Brasília, DF: Organização Pan-Americana de Saúde, 2001.

SMERECK, J. Malaria in pregnancy: update on emergency management. **The Journal of Emergency Medicine**, New York, 2010 [em impressão]

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.

STEKTEE, R. W. et al. The burden of malaria in pregnancy in malararia-endemic áreas. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 64, n. 1-2 (suppl.), p. 28-35, Jan.-Feb. 2001.

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.

TAHA TEL, T. et al. Malaria and low birth weight in central Sudan. **American Journal of Epidemiology**, v. 138, n. 5, p. 318-25, Sep. 1993.

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.

UNEKE, C. J. Impact of placental Plasmodium falciparum malaria on pregnancy and perinatal outcome in sub Saharan african. I: Introduction to placental malaria. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, New Haven, v. 80, n. 2, p. 39-50, June 2007a.

UNEKE, C. J. Impact of placental Plasmodium falciparum malaria on pregnancy and perinatal outcome in Sub-Saharan Africa. II: effects of placental malaria on perinatal outcome: Malaria and HIV review. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, New Haven, v. 80, n. 3, p. 95-103, Sep. 2007b.

UNEK, C. J. Impact of placental *Plasmodium falciparum* malaria on pregnancy and perinatal outcome in sub-Saharan Africa. Part III: Placental malaria, maternal health, and public health. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, New Haven, v. 81, n. 1, p. 1-7, Mar. 2008.

UNICEF - UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND. **Situação mundial da infância 2008**. Brasília, 2008.

VAN BUUREN, S. et al. Multiple imputation of missing blood pressure covariates in survival analysis. **Statistics Medicine**, New York, v. 18, n. 6, p. 681-94, Mars 1999.

VIGGIANO, M. G. C. Malária na gestação. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 3, 204-10, mar. 1988.

VILLEGAS L, et al. Chloroquine prophylaxis against vivax malaria in pregnancy: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. **Trop Med Int Health**, v.12, p. 209-18, 2007.

WIWANITIK, V. Congenital malaria in Thailan, an appraisal of previous cases. **Pediatrics International**, Carlton South, v. 48, n. 6, p. 562-5, Dec. 2005.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Informe de la Conferencia Ministerial sobre el Paludismo**. Amsterdam, 1992. 50 p.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZACION. **The World Health Report 2005: make every mother and child count**. Genebra; 2005. Disponível em: <<http://www.who.int/whr/2005/en/index.html>>. Acesso em: 16 ago. 2009.

WHO - WORD HEALTH ORGANIZACION. **Malária**. 2007. (Fact Sheet, 94). Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>>. Acesso em: 27 fev. 2007.

ANEXOS – ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PÓS-INFORMAÇÃO

Pesquisador Responsável: Suiane Costa Negreiros do Valle

Telefone: (68) 9983 1266/5886

Orientadora: Profa. Tit. Ana Cristina d'Andretta Tanaka

Telefone: (11) 3061 7128 ou 3061 7703

MALÁRIA EM GESTANTES NO MUNICÍPIO DE CRUZEIRO DO SUL PERTENCENTE À REGIÃO AMAZÔNICA BRASILEIRA

Descrição e objetivo do estudo

Ao procurar a MATERNIDADE do HOSPITAL GERAL DE CRUZEIRO DO SUL, para receber atendimento de atenção ao meu parto, fui convidada a participar de um estudo que está sendo realizado nessa instituição, que tem como objetivo avaliar as consequências da malária nas grávidas e seus bebês. A minha participação nesta pesquisa será feita através de respostas ao questionário aplicado e coleta do meu sangue e do meu filho, caso seja necessário.

Benefícios

Ao participar da pesquisa e coletar meu sangue (veia, cordão umbilical e placenta) para os exames de anemia e malária, o diagnóstico da doença poderá ser antecipado tanto em mim como no meu filho. Os resultados positivos receberão acompanhamento e tratamento adequado, recomendado pelo Ministério da Saúde para estes casos.

Riscos

Fui informada que os riscos desta pesquisa são mínimos, apenas da coleta de sangue da veia. E me foi garantido todo o atendimento necessário se houver algum problema com a coleta de sangue.

Confidencialidade e avaliação dos registros

A minha participação e de meu filho neste estudo será confidencial e voluntária. E avaliação dos resultados obtidos será para atender os objetivos deste trabalho. Será mantido sigilo do meu nome e de meu filho.

Esclarecimento e direito a retirada do estudo

Sei que tenho o direito de sair e retirar meu filho deste estudo a qualquer momento, sem que a atenção a saúde que eu recebo seja interrompida. Sei também que poderei a qualquer momento obter informações sobre as dúvidas com a pesquisadora ou sua orientadora, como também nos Comitês de Ética em Pesquisa da Fundação Hospital do Estado do Acre, pelo telefone (68) 3226 4683 e do da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, (11) 3061 7742.

Consentimento pós-informação

E por estar devidamente informado e esclarecido sobre o conteúdo deste termo, livremente expresse meu consentimento para minha inclusão e de meu filho.

_____	_____
MÃE OU RESPONSÁVEL	DATA
_____	_____
RESPONSÁVEL PELA COLETA DOS DADOS	DATA
_____	_____
PESQUISADOR RESPONSÁVEL	DATA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA COLETA DE PLACENTAS – ANEXO II

Pesquisador Responsável: Suiane Costa Negreiros do Valle

Telefone: (68) 3322 4318 ou 3322 5516

Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina d'Andretta Tanaka

Telefone: (11) 3061 7128 ou 3061 7703

MALÁRIA EM GESTANTES NO MUNICÍPIO DE CRUZEIRO DO SUL PERTENCENTE À REGIÃO AMAZÔNICA BRASILEIRA

Descrição e objetivo do estudo

O presente estudo tem como objetivo avaliar as consequências da malária nas grávidas e seus bebês.

Assim, estamos convidando todas as mulheres que procuram a MATERNIDADE do HOSPITAL GERAL DE CRUZEIRO DO SUL, para receber atendimento obstétrico, isto é quando por ocasião do nascimento do bebê ou por sua perda. Caso a sra aceite será entrevistada. Nesta entrevista faremos algumas perguntas sobre sua idade, onde mora, como é sua casa, se já engravidou outras vezes, se teve malária alguma vez e se a teve durante esta gestação e como foi a doença.

Iremos, se a senhora consentir, colher sangue de sua veia para sabermos se a senhora esta com malária e qual é o tipo desta, seu sangue também será examinado para se saber se a malária prejudicou o crescimento do seu bebê. Estudaremos também sua placenta para verificar se houve mudança pela presença ou não do parasita da malária.

Será coletado sangue do seu bebê quando ele nascer e na 6ª semana de vida para ver se o parasita da malária passou para seu filho. Se a sra permitir seu bebê será fotografado, porém tomaremos cuidado de não identificá-lo.

Se diagnosticarmos malária na sra e em seu bebê vocês serão tratados imediatamente no hospital e após a sua saída do hospital pela Unidade Básica de Saúde perto de sua casa.

A coleta de seu sangue será realizada através da introdução de uma agulha conectada a uma seringa descartável, este tipo de coleta é feito normalmente na maternidade e de modo geral não causa nenhum prejuízo para a Sra. A coleta de sangue de seu filho será feita da mesma forma. As amostras do cordão umbilical e o estudo da placenta serão feitos após estarem fora do seu corpo. Se por ventura, ocorrer algum problema com a coleta de sangue lhe garantimos todo o atendimento necessário.

A sua participação e de seu filho neste estudo será voluntária. Garantimos-lhe confidencial e o sigilo dos dados. Os dados da pesquisa serão utilizados apenas para fins científicos.

A Sra tem o direito de sair e retirar meu filho deste estudo a qualquer momento, sem que a atenção a saúde seja interrompida ou prejudicada. Poderá sempre que quiser obter informações sobre e esclarecer dúvidas com a pesquisadora ou sua orientadora, como também nos Comitês de Ética em Pesquisa da Fundação Hospital do Estado do Acre, pelo telefone (68) 3226 4683 e do da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, (11) 3061 7742.

E por estar devidamente informado e esclarecido sobre o conteúdo deste termo, livremente expresse meu consentimento para minha inclusão e de meu filho.

MÃE OU RESPONSÁVEL

DATA

PESQUISADOR RESPONSÁVEL

DATA

QUESTIONÁRIO APLICADO – ANEXO III

UNIVERSIDADE SÃO PAULO DOUTORADORADO EM SAÚDE PÚBLICA

Título: **MALÁRIA EM GESTANTES NO MUNICÍPIO DE CRUZEIRO DO SUL
PERTENCENTE À REGIÃO AMAZÔNICA BRASILEIRA**

Data: ____/____/____

Entrevistada número ____

1. IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Idade (anos): []

Endereço:

Rua: _____ N _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Profissão: _____

Nome da mãe: _____

2. ESTADO CIVIL

Solteira - 1 [] Casada - 2 [] Convivente - 3 []

Divorciada - 4 [] Viúva - 5 []

3. HISTORIA REPRODUTIVA E MALÁRIA

3.1 Idade gestacional [semanas]

3.2 Malária durante esta gravidez Sim - 1 [] Não - 2 []

3.3 Apresenta algum dos sintomas abaixo?

[] febre - 1 [] calafrios -2 [] dor na cabeça - 3

[] tosse - 4 [] diarreia - 5 [] vômitos - 6

[] dor ao urinar - 7

4. Coletas de exames

4.1 Mãe: Gota espessa Sangue periférico [] Sim - 1 [] Não - 2

Gota espessa Placenta [] Sim - 1 [] Não - 2

Gota espessa Cordão umbilical [] Sim - 1 [] Não - 2

Histopatologia [] Sim - 1 [] Não - 2

4.2 Recém-Nascido: Veia periférica [] Sim - 1 [] Não - 2

5. GRAU DE INSTRUÇÃO

☐ Analfabeto ☐ 1 a 4 anos ☐ 5 a 8 anos ☐ > 8 anos

6. INDICADORES SÓCIO-ECONÔMICOS

Quantos cômodos têm o domicílio? ☐ Quantas pessoas habitam? ☐

Água encanada? ☐ Sim - 1 ☐ Não -2

Coleta de lixo regular? ☐ Sim - 1 ☐ Não - 2

7. INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS

Mora em uma área rural ou urbana ☐ Quanto tempo reside ☐

Viagem recente (nos últimos 30 dias) a área com Malária? ☐ Sim - 1 ☐ Não - 2

Se sim. Onde? ☐

Casa telada? ☐ Sim - 1 ☐ Não - 2

Você utiliza mosquitoireiro ou cortinado na dormida? ☐ Sim - 1 ☐ Não - 2

Com que frequência? ☐ Sempre ☐ As vezes

O mosquitoireiro ou cortinado alguma vez recebeu inseticida? ☐ Sim -1 ☐ Não - 2

8. HISTÓRIA REPRODUTIVA E CLÍNICA:

8.1. Quantas vezes você engravidou? (incluindo esta):

Gravidez 1 vez ☐ 2 vez ☐ + 3 vezes ☐

Quantos: Abortos ☐ Natimorto ☐ Nascidos Vivos ☐

Quantos: Parto Normal ☐ Cesárea ☐

8.2 Você já teve malária alguma vez na vida? ☐ Sim -1 ☐ Não -28.3 Você já teve febre ou malária durante alguma gravidez? ☐ Sim -1 ☐ Não -2

Quantas vezes? ☐

8.4 Você já teve malária durante essa gravidez? ☐ Sim -1 ☐ Não -2

Quantas vezes? ☐

Idade gestacional ☐ meses] ☐ meses] ☐ meses]

Tipo de Malária[☐

Quantas cruces ☐

8.5 Apresentou algum dos sintomas abaixo durante a malária na gravidez atual?

☐ febre - 1 ☐ calafrios -2 ☐ dor na cabeça -3

☐ tosse -4 ☐ diarreia -5 ☐ vômitos - 6 ☐ dor ao urinar -7

8.6 Você realizou algum tratamento nessa gravidez para malária?

☐ Não -2 ☐ Sim -1 ☐ Cloroquina -1 ☐ Quinino -2

☐ Artesunato -3 ☐ Mefloquina -4

☐ Clindamicina -5

8.7 Você recebeu algum medicamento de prevenção para malária durante essa gravidez?

☐ Não -2 ☐ Sim -1 ☐ Cloroquina -1 ☐ Quinino -2
 ☐ Artesunato -3 ☐ Mefloquina -4
 ☐ Clindamicina -5

8.8 Você recebeu transfusão de sangue nessa gravidez? ☐ Sim -1 ☐ Não -2

8.9 Você fez pré natal? ☐ Sim -1 ☐ Não -2

8.9.1 Quantas visitas? ☐ Conferir pelo cartão

8.10 DUM: _____ DPP: _____

8.11. Fatores de risco na gravidez atual

☐ Anemia (Hb < 7 g/dl) ☐ Mal apresentação
☐ HAS > 140/90 ☐ Gêmeos
☐ Pré – eclampsia
☐ Outro _____

9. DADOS DO PARTO

9.1 Tipo de Parto: ☐ Normal ☐ Cesárea ☐ Fórceps

9.2. Número de bebês: ☐

9.2.1 Se 1 bebê: ☐ Nascimento vivo ☐ Aborto ☐ Natimorto

9.2.2 Se gêmeos: Bebe 1 ☐ Nascimento vivo ☐ Aborto ☐ Natimorto

Bebe 2 ☐ Nascimento vivo ☐ Aborto ☐ Natimorto

9.3 Se aborto, confira outras possíveis causas

☐ Não conhecido (espontâneo)
☐ Infecção (séptico) ☐ Trauma
☐ Intencional
☐ Sífilis
☐ Outro (especifique): _____

9.4. Se nascimento de criança morta, confira outras possíveis causas

☐ Não conhecido ☐ Desproporção cefalopelvica
☐ Sofrimento fetal ☐ Asfixia
☐ Infecção ☐ Descolamento prematuro de placenta
☐ Corioamnionite ☐ Hidrósia fetal
☐ Trauma

[] Outro (especifique): _____

9.5. Se nascimento de criança morta: [] Morte fetal [] Macerado

10. EXAME DO RECEM-NASCIDO

10.1 Índice de Apgar:

Bebe 1 –

Bebe 2 -

10.2 Sexo – Bebe 1 [] masculino -1 [] Feminino -2

Bebe 2 [] masculino -1 [] Feminino -2

10.3 Peso Bebe 1 _____. _____

Bebe 2 _____. _____

10.4 Altura Bebe 1: [] cm]

Bebe 2 : [] cm]

10.5 Circunferências cefálica – Bebe 1 [] cm] Bebe 2 [] cm]

Circunferência torácica – Bebe 1 [] cm] Bebe 2 [] cm]

10.6 Anormalidades físicas?

Bebe 1 [] Sim [] Não Bebe 2 [] Sim [] Não

Se sim, liste qualquer anormalidades _____

10. 7 Evolucao – Bebe 1 [] alta [] obito

Bebe 2 [] alta [] obito

11. MORTE MATERNA [] Sim -1 [] Não -2

11.1 Se morte materna, causa: _____

Se não conhecido, por favor declare: "Desconhecido"

11.2 Havia qualquer outra complicação? []Não -2 [] Sim -1

[] Infecção Puerperal [] Pre-eclâmpsia

[] Eclampsia [] Obstrução do trabalho

[] Parto Pélvico [] Retenção de Placenta

[] Ruptura Uterina

[] Outras (especifique) _____

12. RESULTADOS DOS EXAMES LABORATORIAIS NA MÃE

Hemoglobina [g/dl] Hematócrito [%]
 Gota espessa antes do parto []Positivo -1 []Negativo -2
 Gota espessa de sangue de placenta []Positivo -1 []Negativo -2
 Gota espessa do cordão umbilical []Positivo -1 []Negativo -2

12.1 ESPÉCIES DE MALÁRIA *Plasmodium falciparum* []

Plasmodium vivax []

Plasmodium falciparum e *vivax* []

12.2 Se positivo qual antimalárico dado?

[] Cloroquina -1 [] Quinino -2
 [] Artesunato -3 [] Mefloquina -4 [] Clindamicina -5

12.3 Histopatologia placentária

Não realizada []

Realizada []

Normal []

Parasita [] Sim – 1 [] Não – 2

Pigmento hemozoinico [] Sim – 1 [] Não – 2

Infiltrado inflamatório [] Sim – 1 [] Não – 2

12.4 Outros HIV []Positivo -1 []Negativo -2

HBsAg []Positivo -1 []Negativo -2

VDRL []Positivo -1 []Negativo -2

13. RESULTADOS DOS EXAMES LABORATORIAIS NO RN

Hemoglobina [g/dl] Hematócrito [%]

Gota espessa do RN []Positivo -1 []Negativo -2

13.1 ESPÉCIES DE MALÁRIA *Plasmodium falciparum* []

Plasmodium vivax []

Plasmodium falciparum e *vivax* []

13.2 Se positivo qual antimalárico dado?

[] Cloroquina -1 [] Quinino -2 [] Artesunato -3 [] Mefloquina -4
 [] Clindamicina -5 [] Outro (espeifique)_____

Data: ____/____/____

Assinatura do profissional que preencheu o questionário

GOVERNO DO ESTADO DO ACRE
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
HOSPITAL GERAL DE CRUZEIRO DO SUL - MATERNIDADE
UNIDADE NEONATAL

NOME DA MÃE:

NOME DO PAI:

ENDEREÇO:

LEITO:

Data: ____/____/____ : ____ h

ADMISSÃO

IDENTIFICAÇÃO DA MÃE

IDENTIFICAÇÃO DA MÃE

Parto: ☐ Normal ☐ Cesariana

Indicação: _____

Apresentação:

☐ Cefálico ☐ Pélvico ☐ Podálico

Mecônio: ☐ Ausente ☐ Presente

Choro: ☐ Imediato ☐ Demorado ☐ Não
Chorou

Apgar no 1º min: _____

Apgar no 5º min: _____

☐ a termo ☐ A/G

Admitido um RN vivo: ☐ pré-termo ☐ PIG

____ Semanas ☐ pós-termo ☐ GIG

Sexo: ☐ Feminino ☐ Masculino

Pesou _____ Kg Mediu: _____ cm

PC _____ cm PT _____ cm

Pré-natal da mãe: _____

G: _____ P: _____ A: _____

DUM: ____/____/____

Medicações usadas: _____

Grupo Sanguíneo: ☐ O ☐ A ☐ B ☐ AB

Fator RH: ☐ + ☐ -

VDRL: ☐ NR ☐ R _____

HIV: ☐ NR ☐ R

Hbs Ag: ☐ - ☐ +

Toxoplasmose IgM: ☐ - ☐ +

Outras: _____

ITU na gestação: ☐ Não ☐ Sim

Outras: _____

Membranas: ☐ int ☐ Rota às ____: ____ h

Obstetra: _____

Pediatra: _____

Cuidados de _____

Rotina: _____

Exame Físico:

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP/FSP

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

OF.COEP/212/09

São Paulo, 06 de julho de 2009.

Prezado(a) Pesquisador(a) e Orientador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo – COEP/FSP, **analisou** em sua **5.ª/09 Sessão Ordinária** realizada em **03/07/2009**, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – CNS e suas complementares o protocolo de pesquisa n.º **1871**, intitulado **"MALÁRIA EM GESTANTES NO MUNICÍPIO DE CRUZEIRO DO SUL PERTENCENTES À REGIÃO AMAZÔNICA BRASILEIRA"**, área temática **GRUPO III**, sob responsabilidade do(a) pesquisador(a) **Suiane da Costa Negreiros do Valle** e orientação do(a) Professor(a) **Ana Cristina dAndretta Tanaka**, considerando-o **APROVADO**.

Cabe lembrar que conforme Resolução CN /196/96, são deveres do (a) pesquisador (a): **1. Comunicar**, de imediato, qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste CEP (Comitê de Ética em Pesquisa), para dar continuidade à pesquisa; **2. Manter sob sua guarda e em local seguro**, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP, no caso eventual auditoria; **3. Comunicar**, formalmente a este Comitê, quando do encerramento deste projeto; **4. Elaborar e apresentar relatórios parciais e final**; **5. Justificar**, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Cláudio Leone
Professor Titular

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - COEP

Ilm.ª Sr.ª,
Prof.ª Dr.ª Ana Cristina dAndretta Tanaka
Departamento de Saúde Materno-Infantil
Faculdade de Saúde Pública – USP

FUNDAÇÃO HOSPITAL ESTADUAL DO ACRE

FUNDHACRE

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP

PARECER FINAL Nº 144/2008

PROTOCOLO Nº 333/2008

Projeto de Pesquisa: “Malária em gestantes no município de Cruzeiro do Sul pertencente à região amazônica brasileira”.

Instituição onde realizará a pesquisa: Hospital Geral do Cruzeiro do Sul.

Pesquisador Responsável: Suiane da Costa Negreiros do Valle.

Data de Reapresentação ao CEP: 19/08/2008

De acordo com a Resolução nº 196/96, este Comitê de Ética em Pesquisa considera o projeto **APROVADO**.

SITUAÇÃO DO PROJETO: APROVADO

Rio Branco, 22 de agosto de 2008.

Atenciosamente

José Amsterdam Sandres
Coordenador do CEP FUNDHACRE.

CASO SUSPEITO (Região Não Amazônica): Toda pessoa residente ou que tenha se deslocado para área onde haja transmissão de malária, no período de 8 a 30 dias anterior à data dos primeiros sintomas, e que apresente febre acompanhada ou não dos seguintes sintomas: cefaléia, calafrios, sudorese, cansaço, mialgia; ou toda pessoa testada para malária durante investigação epidemiológica.

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2 - Individual			
	2 Agravado/doença	MALÁRIA		Código (CID10) B 54	3 Data da Notificação
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)		
Notificação Individual	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas	
	8 Nome do Paciente			9 Data de Nascimento	
	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12 Gestante 1-1ºTrimestre 2-2ºTrimestre 3-3ºTrimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica	13 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado	
	14 Escolaridade 0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª à 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-E ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica				
	15 Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe		
Dados de Residência	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito	
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)		Código
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)		24 Geo campo 1	
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência		27 CEP
	28 (DDD) Telefone		29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		30 País (se residente fora do Brasil)
	Dados Complementares do Caso				
Antecedente Epidemiológico	31 Data da Investigação		32 Ocupação		
	33 Principal Atividade nos Últimos 15 Dias: 1-Agricultura 2-Pecuária 3-Doméstica 4-Turismo 5-Garimpagem 6-Exploração vegetal 7-Caça/pesca 8-const.estrad.barragens 9-Mineração 10-Viajante 11-Outros 12 - Motorista 99-Ignorado		34 Tipo de lâmina 1-BP 2-BA 3-LVC		
Dados do Exame	35 Sintomas: 1-Com sintomas 2-Sem sintomas				
	36 Data do Exame:		37 Resultado do Exame: 1- Negativo; 2- F; 3- F+FG; 4- V; 5- F+V; 6- V+FG; 7- FG; 8- M; 9- F+M; 10- O		38 Parasitos por mm ³ :
Tratamento	39 Parasitemia em "cruzes".: 1-< +/2 (menor que meia cruz); 2-+/2 (meia cruz); 3-+ (uma cruz); 4- ++ (duas cruzes); 5- +++ (três cruzes); 6- ++++ (quatro cruzes)				
	40 Esquema de tratamento utilizado, de acordo com Manual de Terapêutica da Malária 1- Infecções por Pv com Cloroquina em 3 dias e Primaquina em 7 dias; 2- Infecções por Pf com Quinina em 3 dias + Doxiciclina em 5 dias + primaquina no 6º dia; 3- Infecções mistas por Pv + Pf com Mefloquina em dose única e primaquina em 7 dias; 4- Infecções por Pm com cloroquina em 3 dias; 5- Infecções por Pv em crianças apresentando vômitos, com cápsulas retais de artesunato em 4 dias e Primaquina em 7 dias; 6- Infecções por Pf com Mefloquina em dose única e primaquina no segundo dia; 7- Infecções por Pf com Quinina em 7 dias; 8- Infecções por Pf de crianças com cápsulas retais de artesunato em 4 dias e dose única de Mefloquina no 3º dia e Primaquina no 5º dia; 9- Infecções mistas por Pv + Pf com Quinina em 3 dias, doxiciclina em 5 dias e Primaquina em 7 dias; 10- Prevenção de recaída da malária por Pv com Cloroquina em dose única semanal durante 3 meses; 11- Malária grave e complicada 12- Infecções por Pf com a associação Artemeter+Lumefantrina em 3 dias 99- Outro esquema utilizado (por médico) - descrever:Data Início do Tratamento:		41 Data do início do tratamento		

Conclusão	42	Classificação Final		☐			
	1-Confirmado 2-Descartado						
	Local Provável da Fonte de Infecção						
	43	O caso é autóctone do município de residência?	☐	44	UF provável de infecção	45	Pais provável de infecção
	1-Sim 2-Não 3-Indeterminado						
46	Município provável da infecção:	Código (IBGE)		47	Distrito	48	Bairro
49	Localidade provável da infecção				50	Data de Encerramento	

Observações adicionais:

SMS-UF Município	Nome do Paciente:		Idade:	Sexo:	☐
				1-Masculino 2-Feminino	
Nº da notificação		Data do Exame	Resultado do exame	Matricula e nome do examinador:	

Comprovante de resultado do exame para ser entregue ao paciente