

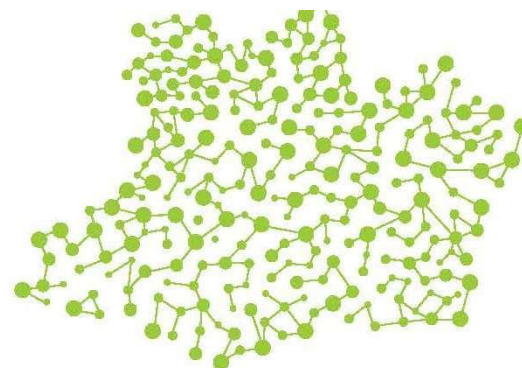


**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS**



**MALÁRIA EM GESTANTES NO MUNICÍPIO DE COARI COMO
POSSÍVEL FATOR DE RISCO PARA DESFECHOS ADVERSOS NA
GESTAÇÃO**

IVONNE CANSECO CANALES



**MANAUS
2020**

IVONNE CANSECO CANALES

**MALÁRIA EM GESTANTES NO MUNICÍPIO DE COARI COMO
POSSÍVEL FATOR DE RISCO PARA DESFECHOS ADVERSOS NA
GESTAÇÃO**

Dissertação apresenta ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, para a obtenção do grau de *Mestre em Doenças Tropicais e Infeciosas*.

Orientadora: **Prof^a** Dra Flor Ernestina Martinez-Espinosa

Co-orientador (a): **Prof^a** Dr. Vanderson de Souza Sampaio

**MANAUS
2020**

FICHA CATALOGRÁFICA

Canales, Ivonne Canseco.

Malária em gestantes no município de Coari como possível fator de risco para desfechos adversos da gestação. Ivonne Canseco Canales. – Manaus, 2020. 45f.

Dissertação (Mestrado) - Pós Graduação em Medicina Tropical – Mestrado em Doenças Tropicais e Infecciosas

Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2020.

Inclui bibliografia

Orientador(a): Martinez-Espinosa, Flor Ernestina

Coorientador(a): Sampaio, Vanderson de Souza

1. Malária. Gestante. 2. Óbito Fetal. 3. Óbito Materno. 4. Baixo Peso ao Nascer. 5. Parto Pré-termo. 6. Região Amazônica. 7. Coari.

I. Martinez-Espinosa, Flor Ernestina (Orient.). II. Sampaio, Vanderson de Souza (Coorient.).

III. Universidade do Estado do Amazonas.

IV. . Malária em gestantes no município de Coari como possível fator de risco para desfechos adversos da gestação.

FOLHA DE JULGAMENTO**MALÁRIA EM GESTANTES NO MUNICÍPIO DE COARI
COMO POSSÍVEL FATOR DE RISCO PARA O DESFECHO
DA GESTAÇÃO****IVONNE CANSECO CANALES**

“Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado”.

Banca Julgadora:

Presidente

Membro

Membro

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Dra. Flor Ernestina Martinez Espinosa, exemplo de profissional e de ser humano, não somente por ser idealizadora deste trabalho, mas, pelo seu amplo conhecimento e por sua dedicação em estudos específicos que contribuem para a saúde de gestantes em todo o Brasil, estudos estes que auxiliam no enfrentamento de doenças no período mais sublime de suas vidas.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço ao meu bom Deus com todo meu amor, por tantas permissões, em especial, por me agraciar em alcançar este título, por ter me concedido saúde e perseverança ao longo desta caminhada.

Faço um agradecimento imensamente especial a minha mãe Teresa Canales Prado, uma mulher forte, guerreira, militante do SUS, que me inspira como profissional e principalmente como pessoa, que acredita em meus sonhos, me apoia de forma incondicional e me direciona diariamente na vida.

À toda minha família, do Peru ao Brasil, em especial ao meu pai Gerardo Aurélio, minhas irmãs e grandes companheiras de vida Ivy Thereza, Annie e Sué Sabrina, meus sobrinhos que tem o dom de encantar nossos dias com inocência e alegria Sarah Samirys, Lucas Andrew, Walmar Júnior, Frank Gustavo e Guilherme Gabriel (*in memória*) e a minha amada filha Isabelle Canseco Canales Neves que é meu incentivo e motivação em ser melhor a cada dia, é por ela não me permito desistir.

À Manuel Janes, pelo apoio diário em todos os aspectos da vida, por me incentivar a alcançar meus objetivos, por todo apoio necessário durante o curso e também pelas noites em claro na ajuda com os bancos de dados, a sua ajuda concreta me ajudou chegar até aqui.

À minha orientadora Dra. Flor Ernestina, agradeço por toda atenção e disponibilidade, pelo imenso incentivo, por compartilhar seu conhecimento, por me dar ferramentas necessárias para realizar este trabalho, por compartilhar o sonho deste trabalho comigo e por sempre ter uma palavra de apoio, por me fazer acreditar quando dizia “você vai conseguir” quando nem eu mesma acreditava.

Ao meu coorientador Dr. Vanderson Sampaio pelo exemplo e inspiração como profissional e pessoa.

A todos os meus amigos que ao longo da caminhada me apoiaram e me incentivaram direta ou indiretamente. Não haveria espaço para listar tantos amigos que eu sei que torcem por mim diariamente.

Às minhas grandes amigas de vida, que independente do tempo ou da proximidade me inspiram e me apoiam diariamente, Myrna Barata, Suelen Abreu, Angélica Marocchio, Nayara Maksoud, Isabel Hernandez, Nara Koide.

Aos amigos e companheiros de trabalho que em muitos momentos desse curso me deram apoio necessário e me ajudaram de forma direta e indireta para que eu tivesse a oportunidade de chegar até aqui, à Equipe do Programa Mais Médicos: Ricardo Freitas, Wenderson Matos, Meiriane Ferreira, Patrícia Campos e não poderia deixar de agradecer a toda Equipe da Gerência de Doenças Transmitidas por Vetores GDTV-Malária-FVS aqui representados por meu amigo e chefe Elder Augusto.

À equipe de saúde de Coari, aos gestores locais e aos profissionais de saúde, pelo aceite da pesquisa e pelo apoio para obtenção dos dados, em especial a digitadora Ivane.

A todos os meus colegas da turma 2017, uma turma grande, muitos sonhos, muitos objetivos, muitos planos, com muito carinho à Beatriz Chaves, Amanda Lia, Carla Jaime e Arinéia Soares.

Meu agradecimento à equipe do Programa do Pós Graduação em Medicina Tropical, às todos os professores do que nos conduziram neste grande desafio da pesquisa e às secretarias do curso Conceição Tufic e Altariza Freitas, que nos acolheram e direcionaram ao longo do curso.

À Universidade do Estado do Amazonas (UEA) na pessoa do magnífico reitor Dr. Cleinaldo de Almeida Costa pela oportunidade da formação acadêmica.

À Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado na pessoa do diretor presidente Dr. Marcus Vinícius de Farias Guerra pela estrutura para o desenvolvimento das atividades acadêmicas.

“A gratidão é a memória do coração” (Anístenes)

DECLARAÇÃO DAS AGÊNCIAS FINANCIADORAS

Não houve financiamento de agências ou terceiros.

“Não importa aonde você parou, em que momento da vida você cansou, o que importa é que sempre é possível e necessário recomeçar. Recomeçar é dar uma chance a si mesmo. É renovar as esperanças na vida e o mais importante é acreditar em você de novo”

Carlos Drummond de Andrade.

RESUMO

Introdução: A malária é considerada um grave problema que afeta a saúde pública de vários países que possuem clima tropical. De acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) cerca de 3,3 bilhões de pessoas no mundo estão expostas e 228 milhões de casos foram notificados em 2018. No Brasil, 193.837 mil casos foram notificados no mesmo ano. Quando ocorre um episódio de malária numa mulher gestante, aumenta a susceptibilidade da mulher a formas graves de malária, coloca em risco o curso da gestação e afeta de variadas maneiras o concepto. No município de Coari, registros no Sivep-Malária mostram que no período de 2010 a 2015, foram notificados 15.877 casos de malária, destes casos, a incidência esta concentrada na população com faixa etária de 10 a 59 anos. O **Objetivo** deste estudo foi descrever e analisar a relação entre malária durante a gestação e possíveis desfechos adversos à gestante, à gestação e ao concepto, no município de Coari no estado do Amazonas no período de 2010 a 2015. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo e longitudinal por obter informações da mesma paciente durante a gestação e ao parto, usando como fonte os Sistemas de Informação Sivep_Malária, de Mortalidade, de Nascidos Vivos e dados do DATASUS. **Discussão e Conclusão:** Foram identificadas, durante o período de estudo, 3.967 lâminas positivas para malária em mulheres em idade entre 10 e 49 anos de idade e 10.247 partos com recém nascidos vivos. Nos anos analisados, a frequência de gestação entre as lâminas de malária variou entre 3,98% e 8,76%, a incidência parasitária anual em gestantes variou entre 14,81 e 40,98 casos de malária por cada mil nascidos vivos e foram notificados 244 episódios de malária em 162 gestantes. A distribuição por espécie parasitária foi: 3.718 (94,10%) positivas para *P. vivax*, 232 (5,87%) positivas para *P. falciparum* e uma para ambos os parasitas. Quando comparado a média de peso ao nascer $3.129,70 \pm 570,53$ gramas em recém nascidos de mulheres com malária durante a gravidez quando comparado com as que não tiveram malária $3.223,16 \pm 535,79$ gramas ($p < 0,05$). A média da duração da gestação também foi menor entre as gestantes que tiveram malária ($38,83 \pm 2,30$ semanas) que entre as que não ($39,02 \pm 2,22$ semanas). Os resultados deste estudo reforçam o conhecimento que as gestantes são uma população de alto risco para malária, que compromete a saúde da mãe e do concepto e do recém-nascido e que portanto, deve ser foco de políticas públicas que diminuam seu impacto em Coari e na Amazônia como um todo.

Palavras Chaves: Malária. Gestação. Eventos Adversos. Região Amazônica. Coari.

ABSTRACT

Introduction: Malaria is considered a serious problem that affects public health in several countries that have a tropical climate. According to estimates by the World Health Organization (WHO) about 3.3 billion people worldwide are exposed and 228 million cases were reported in 2018. In Brazil, 193,837 thousand cases were reported in the same year. When an episode of malaria occurs in a pregnant woman, it increases the woman's susceptibility to severe forms of malaria, puts the course of pregnancy at risk and affects the conceptus in various ways. In the municipality of Coari, records at Sivep-Malaria show that in the period from 2010 to 2015, 15,877 cases of malaria were reported, of these cases, the incidence is concentrated in the population aged 10 to 59 years. The **objective** of this study was to describe and analyze the relationship between malaria during pregnancy and possible adverse outcomes for pregnant women, pregnancy and the fetus, in the municipality of Coari in the state of Amazonas from 2010 to 2015. **Methods:** This is a descriptive, retrospective and longitudinal study for obtaining information from the same patient during pregnancy and childbirth, using the Sivep_Malaria, Mortality, Live Birth Information Systems and DATASUS data as a source. **Discussion and Conclusion:** During the study period, 3,967 positive slides for malaria were identified in women aged between 10 and 49 years old and 10,247 deliveries with live newborns. In the years analyzed, the frequency of gestation between layers of malaria varied between 3.98% and 8.76%, the annual parasitic incidence in pregnant women varied between 14.81 and 40.98 cases of malaria per thousand live births and were 244 episodes of malaria were reported in 162 pregnant women. The distribution by parasitic species was: 3,718 (94.10%) positive for *P. vivax*, 232 (5.87%) positive for *P. falciparum* and one for both parasites. When compared to the average birth weight $3,129.70 \pm 570.53$ grams in newborns of women with malaria during pregnancy when compared with those who did not have malaria $3,223.16 \pm 535.79$ grams ($p < 0.05$). The average duration of pregnancy was also lower among pregnant women who had malaria (38.83 ± 2.30 weeks) than among those who did not (39.02 ± 2.22 weeks). The results of this study reinforce the knowledge that pregnant women are a population at high risk for malaria, which compromises the health of the mother and the fetus and the newborn and that, therefore, should be the focus of public policies that reduce its impact on Coari and in the Amazon as a whole.

Keywords: Malaria. Gestation. Adverse events. Amazon region. Coari.

RESUMO LEIGO

A malária é uma doença conhecida há muito tempo, principalmente na região Amazônica, todos nós conhecemos alguém que já adoeceu por malária em alguma etapa da vida, é uma doença grave, está presente em nosso estado, com maior número de casos em áreas rurais, mas, também está muito presente nas áreas urbanas dos municípios e é considerada um grande problema para saúde pública. No mundo a malária atinge em média 200 a 500 milhões de pessoas por ano, segundo dados da Organização Mundial de Saúde. Aqui no Brasil, a maioria dos casos estão notificados na região norte, e é no Amazonas que estão registrados o maior número de casos dos últimos anos. A malária é transmitida pela picada das fêmeas do mosquito Anopheles e tem como principais sintomas mal estar, dores pelo corpo, febre, dor de cabeça, suor intenso, tremores, calafrios entre outros. Muitas mulheres adoecem de malária ao longo da vida, mas, a maior preocupação está nas gestantes que adquirem a doença, estudos apontam que malária durante a gestação tem efeitos indesejados para a mãe e para o bebê, problemas como aborto, baixo peso ao nascer, prematuridade e até morte da mãe ou do recém nascido são as consequências desta doença e na grávida pode haver ocorrência de contrações uterinas e sangramento. Este estudo teve como objetivo colaborar para discussão sobre o impacto da malária em mulheres de idade fértil e em gestantes, e dessa forma fortalecer as ações de saúde voltados para o controle e prevenção da malária no período da gravidez. Os resultados deste estudo reforçam o conhecimento que as gestantes são uma população de alto risco para malária, que compromete a saúde da mãe e do conceito e do recém-nascido e que portanto, deve ser foco de políticas públicas que diminuam seu impacto em Coari e na Amazônia como um todo.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Área de risco para transmissão de malária no mundo	22
Figura 2. Risco de Adoecer por malária (IPA) na Amazônia Legal 2019	24
Figura 3. Risco de adoecer por malária (IPA) no estado do Amazonas 2019.	25
Figura 4. Ciclo da malária no homem.....	28
Figura 5. Órgãos afetados e Sintomatologia de pacientes com malária	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Prevalência de gestação entre mulheres em idade fértil com malária no município de Coari	42
Tabela 2. Frequência de malária em gestantes do Município de Coari.....	43
Tabela 3. Escolaridade em mulheres entre 10 e 49 anos com malária segundo presença ou ausência de gestação.....	45

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Densidade parasitária em lâminas positivas para malária em mulheres de 10 a 49 anos segundo presença ou ausência de gestação.	46
Quadro 2. Esquemas de tratamento para malária notificados em mulheres de 10 a 49 anos, segundo presença ou ausência de gestação.	46

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Casos de malária em gestantes por espécie parasitária.....	44
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDAS.

AM – Amazonas

BPN – Baixo Peso ao Nascer

CID10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

CQ - Cloroquina

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema único de Saúde

DN – Declaração de Nascido

DXC - Doxiciclina

IPA – Incidência Parasitária Anual

IC – Intervalo de confiança

KG – Kilograma

LVC - Lâmina de Verificação de Cura

MIF – Mulher em Idade Fértil

MS – Ministério da Saúde

NV – Nascido Vivo

OM – Óbito Materno

OF – Óbito Fetal

OI – Óbito Infantil

OR – Odds Ratio

OMS – Organização Mundial de Saúde

PQ - Primaquina

P – *Plasmodium*

Pv – *Plasmodium Vivax*

Pf – *Plasmodium Falciparum*

PPT – Parto Pré-termo

PN – Postos de Notificação

RNV – Recém Nascido Vivo

SIVEP Malária – Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária

SIM – Sistema de Informação de Mortalidade

SINASC – Sistema de Informação de Nascidos

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde

WHO - World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1.1 Malária no mundo	21
1.2 Malária no Brasil.....	23
1.3 Epidemiologia da Malária.....	26
1.4 Aspectos biológicos	27
1.5 Malária na gestação	31
1.6 Efeitos da malária no recém-nascido.....	33
2. OBJETIVOS	36
2.1 Geral:.....	36
2.2. Específicos	36
3. PRODUTO DA DISSERTAÇÃO	37
3.1 Manuscrito científico redigido conforme normas da revista escolhida para submissão.....	37
4. LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS	55
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

1. INTRODUÇÃO

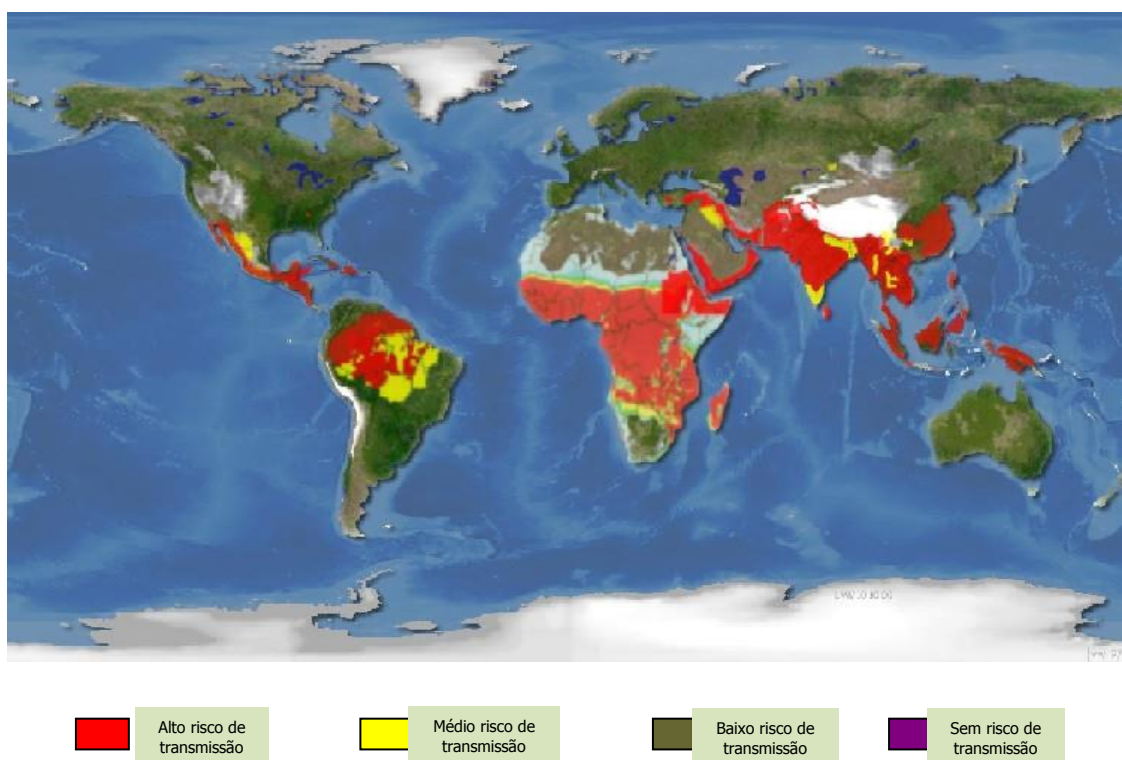
1.1 Malária no mundo

A malária é considerada um sério problema na história da humanidade desde a antiguidade, causando efeito direto sobre a saúde e indiretos sobre o desenvolvimento econômico, migração, conflitos militares, dentre outros. Acredita-se que a doença tenha sido a principal causa de morte entre os primatas precursores do Homo sapiens, como os Australopithecus.¹³ Ela foi descrita muitas vezes como uma doença pertencente a antiguidade e vários relatos aparecem envolvendo a malária.

Esta doença era endêmica nas regiões sudeste e oeste das colônias norte-americanas nos séculos XVIII e XIX. Era inevitável contrair a doença naquelas regiões, segundo a maior parte dos moradores. Na Nova Inglaterra, a malária não foi considerado um problema de grande gravidade devido a drenagem dos pântanos.¹¹ Estima-se que no início do século XX, em todo o mundo, a incidência e a mortalidade por malária fossem, em percentagem, cerca de 10 vezes maiores que as atuais. Mesmo quando não fosse letal, a malária, como dizia Sir Patrick Manson em 1900, tornava o homem "inapto para o trabalho e para os prazeres da vida"⁷

Atualmente sendo uma doença típica do mundo subdesenvolvido, a malária já desapareceu da Europa e da América do Norte, onde ganhou força e se desenvolveu até a metade do século XX. Cerca de 400 casos anuais de malária foram registrados no Canadá e 900 nos Estados Unidos na última década, tendo a maior parte destes casos sendo importados, onde somente uma dezena se originou no próprio país.⁷ Ainda na América do Norte, a malária se tornou uma das doenças mais disseminadas e debilitantes, impedindo por muito tempo o desenvolvimento das colônias norte-americanas por alguns anos na região.¹³

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a malária é a doença tropical e parasitária que mais causa problemas econômicos e sociais e no mundo, assim como a AIDS.²⁷ Pelo menos 228 milhões de indivíduos, atualmente, contraem malária por ano no mundo. Um número avassalador mostra que quase 3 mil crianças morrem por dia em decorrência da malária na África, região com alto risco de transmissão de malária (Fig. 1), elevando os custos com a doença para o continente em cerca de US\$2 bilhões por ano. Se fazendo presente em 90 países, a malária possui prevalência diferente para cada um. Dentre estes países, os mais comprometidos são Índia, Afeganistão e países asiáticos, como China. O Brasil não fica de fora da lista, registrando cerca de 300 mil casos/ano.⁷



. **Figura 1.** Área de risco para transmissão de malária no mundo
(Fonte: OMS 2015)

Foram registrados 228 milhões de casos de malária em todo o mundo no ano de 2018.¹⁶ O acesso e qualidade dos serviços de saúde de uma determinada

localidade atuam sobre a dinâmica da malária. Isto significa que as ações de vigilância epidemiológica, diagnóstico, tratamento da doença e condições de vulnerabilidade da população, são fatores que determinam a manutenção da doença em um local.³¹ Estas ações de mobilização na África podem ter evitado mais de 660 milhões de casos clínicos desde 2000, sendo as redes tratadas com inseticida à ação mais propagada e mais eficiente. Estas intervenções contra a malária reduziram substancialmente a incidência de doenças por todo o continente.⁴

1.2 Malária no Brasil

As características intervalares da febre malárica, fez com que fosse identificada sua presença em escritos chineses e egípcios de 3 mil anos a.C. Embora não existam registros quantitativos sobre sua prevalência nos escritos médicos do Brasil até o século XIX, é possível identificá-la no século XVI e, daí por diante, em toda a história médica brasileira.⁷

No final do século XIX, a malária se espalhava em todo o território nacional brasileiro, particularmente na costa litorânea, com exceção de apenas alguns segmentos dos estados sulinos. Naquele momento, apesar da Amazônia e todo o planalto central viverem imersos na doença, a situação da malária era estável, sem notórios surtos epidêmicos, embora as estimativas indicarem 6 milhões de casos de malária por ano no início do século XX no Brasil.⁷ Atualmente, mesmo não apresentando distribuição homogênea, a malária se concentra praticamente na região amazônica, tendo foco em determinadas localidades mais isoladas, principalmente municípios mais afastados das capitais, exatamente porque são sedes de projetos de desenvolvimento econômico e social que determinam fluxos migratórios de grande importância social, processando-se de forma bastante intensa e em condições muito precárias.²⁶

Quando se trata da América do Sul, o país com o maior número de casos registrados de malária é o Brasil.⁶ A região norte é considerada área endêmica da doença e o estado do Amazonas se destaca por reunir o maior número de municípios com maior risco de adoecer de malária (Fig. 2). Apesar disso, as outras regiões do Brasil apresentam alguns casos da doença que não podem ser negligenciadas, pois notam-se casos de mortalidade mais elevados que na região endêmica.⁶

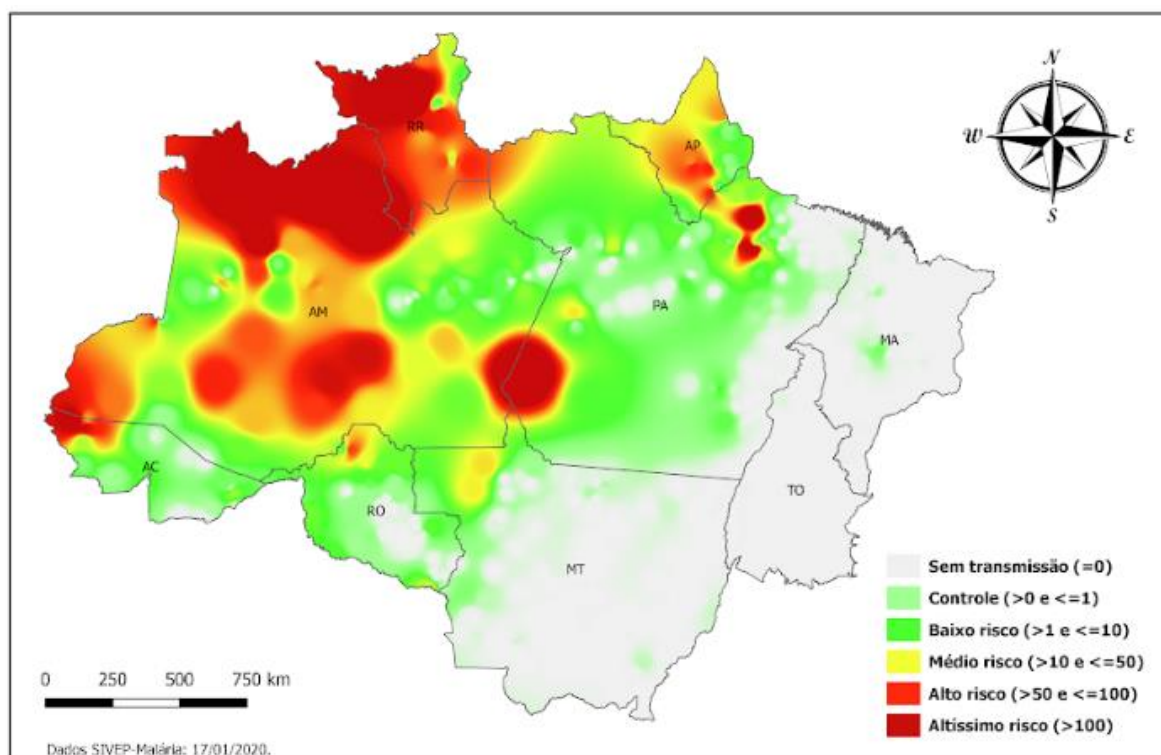


Figura 2. Risco de Adoecer por malária (IPA) na Amazônia Legal 2019
(Fonte: FVS-AM. 2019).

Atualmente a malária é o principal problema brasileiro quando relacionada a doenças transmissíveis.³⁶ É considerada um sério problema de saúde pública e que preocupa as populações no Amazonas, principalmente por causa das condições em que esta região apresenta, propiciando de diversas formas a propagação da doença. Nesta região, o parasita da malária encontra condições ambientais ideais para interação com o vetor e sua proliferação, pois além de uma forte dinâmica de ampliação vetorial e transmissão da doença, a região amazônica apresenta diversas

condições de variabilidade da chuva, bem como variabilidade em seu ciclo hidrológico.³¹ E é endêmica praticamente em todo estado. (Figura 3).

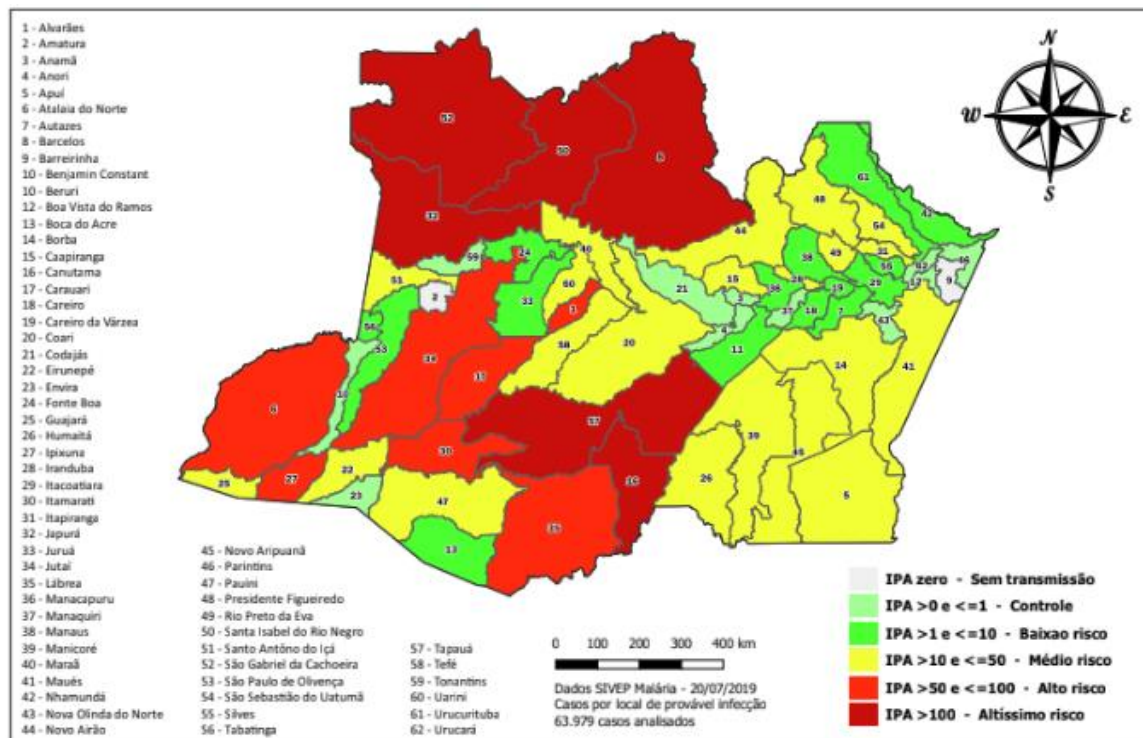


Figura 3. Risco de adoecer por malária (IPA) no estado do Amazonas 2019. (Fonte: FVS-AM. 2019)

Sabendo que a alteração da densidade vetorial, o aumento nas condições de umidade e, conseqüentemente, a longevidade dos mosquitos do gênero *Anopheles*, são variáveis ligadas a medidas de precipitação das chuvas,² é importante frisar que, mesmo durante o pico da estação da seca na Amazônia, onde o índice de água na região é menor, estes mosquitos se reproduzem, seja em corpos d'água perenes, ou às margens dos rios, que funcionam como criadouro o ano todo.³¹

Em todo o Brasil, é atividade essencial para os países em desenvolvimento o alerta de notificações compulsórias acerca de doenças infecciosas, permitindo o planejamento de ações de controle de doenças que podem causar grande impacto

sobre a saúde pública. Entre outras ações, a implementação destes sistemas abre a possibilidade da análise epidemiológica descritiva sistemática de um grande número de casos, com possível competência de geração de hipóteses cuja investigação pode levar a melhoria nos sistemas de vigilância em saúde.³

1.3 Epidemiologia da Malária

Mosquitos de gênero *Anopheles* tem sua distribuição ampla e suas diversas espécies diferem por região, modificando assim a epidemiologia da malária a partir de sua composição.⁷ Chamados de vetores da malária, existem cinco espécies de parasitos que causam malária em humanos e duas delas – *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax* – apresentam a maior ameaça.

Em outros tempos, mosquitos transmissores da malária nas regiões costeiras brasileiras, e particularmente na Mata Atlântica, eram o *A. cruzi*, o *A. bellator* e o *A. aquasalis*. Porém, atualmente, estes mosquitos têm importância epidemiológica apenas em questão potencial. Incluindo as capitais e interiores do Brasil, a principal espécie transmissora sempre foi o *Anopheles darlingi*, que hoje, ausente das áreas urbanizadas brasileiras, está restrito à Amazônia.⁷

Em função dos fenômenos ambientais que facilitam a manutenção e a formação de criadouros naturais do anofelino, o principal vetor da doença propícias à transmissão, a maior parte dos casos de malária no Brasil, ocorre na Amazônia Legal, exatamente por motivos relacionados às condições ecológicas.⁸

No estado do Amazonas, 18 municípios são considerados de alta transmissão, sendo responsáveis por 78,6% dos casos de malária no estado, permitindo a concentração dos casos de malária ou a focalização dos casos da malária na região amazônica.

No estado do Amazonas, em um período de 10 anos, foram registrados 31.495 mil casos de malária no município de Coari, devido principalmente pelo conjunto de fatores sociais e ambientais presentes no município, além do processo migratório causado pela exploração de petróleo e gás. O município de Coari é o 5º maior município populacional do estado do Amazonas. Enquanto isso, nos municípios de São Gabriel da Cachoeira, Barcelos, Eirunepé, Carauari, Canutama, Humaitá e Borba, no Amazonas, estudos mostram que os casos de malária estão fortemente associados com os fatores climáticos de precipitação e nível da água dos rios amazônicos.³¹

1.4 Aspectos biológicos

Também chamada de maleita, impaludismo ou paludismo,⁷ a malária é uma doença parasitária causada pelos protozoários do gênero *Plasmodium* sendo transmitida por mosquitos do gênero *Anopheles*, em que estes parasitas invadem e se reproduzem dentro dos glóbulos vermelhos.⁶ Entre as espécies causadoras da malária destacamos o *Plasmodium falciparum*, protozoário mais importante em termos de mortes, entra nos glóbulos vermelhos, podendo levar a formas mais graves da malária, sendo uma das principais causas de mortalidade infantil na África.¹⁷ Porém, esta não é a única espécie de plasmódio que apresenta ameaça a saúde das pessoas. Uma das principais espécies causadoras de doenças em grandes partes do mundo é o *P. vivax*, acreditando-se que mortes por esse parasita foram subestimadas.²² Outras espécies, como *P. ovale curtisi*, *P. ovale wallikeri* e *P. malariae* representam menor número de casos comuns da doença.¹⁰

Tendo transmissão de homem a homem pela picada de mosquitos hematófagos, o homem é o único hospedeiro em natureza, das espécies de plasmódio, que abrigam as diversas formas infectantes em suas glândulas salivares.⁷ Pelo sangue, o protozoário é transmitido ao homem, comumente por mosquitos do gênero *Anopheles*.²⁷ (Figura 4)

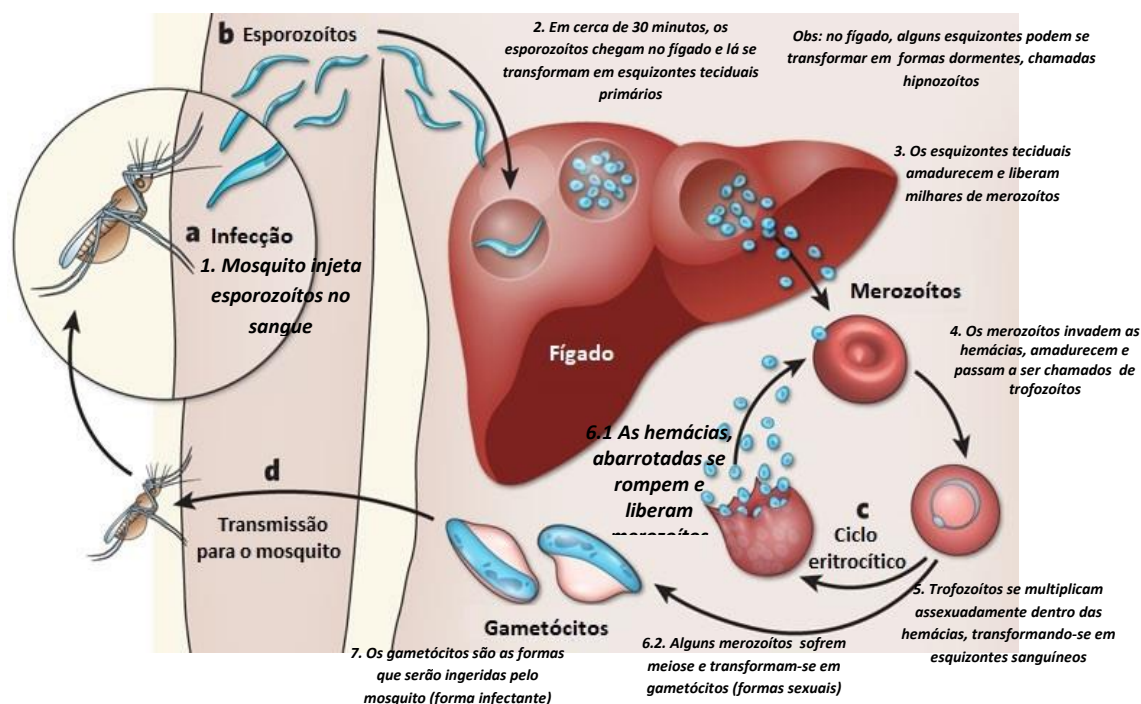


Figura 4. Ciclo da malária no homem

(Fonte: Adaptado - Lin, C., Ballinger, K. R., Khetani, S. R. The application of engineered liver tissues for novel drug discovery. **Expert Opinion on Drug Discovery**. vol. 10, n. 5, p. 1-22. 2015. DOI: 10.1517/17460441.2015.1032241).

Não ficando descartadas outras possibilidades de transmissão da doença que pode ocorrer a partir do compartilhamento de seringas, transfusão de sangue ou até mesmo de mãe para feto, na gravidez.²⁷

Não há reservatórios de importância epidemiológica em outros animais, na mesma dimensão em que há no caso da malária, fazendo desta uma malária somente humana. Com isso, esgotado o parasita no homem, a doença estaria erradicada. Neste pensamento, medidas complementares são utilizadas para diminuição de casos, usando drenagem, saneamento, aterro de criadouros, limpeza de criadouros e aplicação de larvicidas quando não se pode eliminar o criadouro.²⁶

Manifestando-se por episódios de calafrios seguidos de febre alta que podem durar de 3 a 4 horas, a sintomatologia típica da malária pode ocorrer em episódios acompanhados de profundo mal-estar, náuseas, cefaleias e dores articulares entre outros sintomas (Figura 5). Porém, depois de um ou dois dias passada a crise de febres/calafrio, este quadro retorna e se repete por semanas até que o paciente, não tratado, tenha complicações graves renais, pulmonares e coma cerebral. Tratado a tempo, só excepcionalmente morre-se de malária.⁷

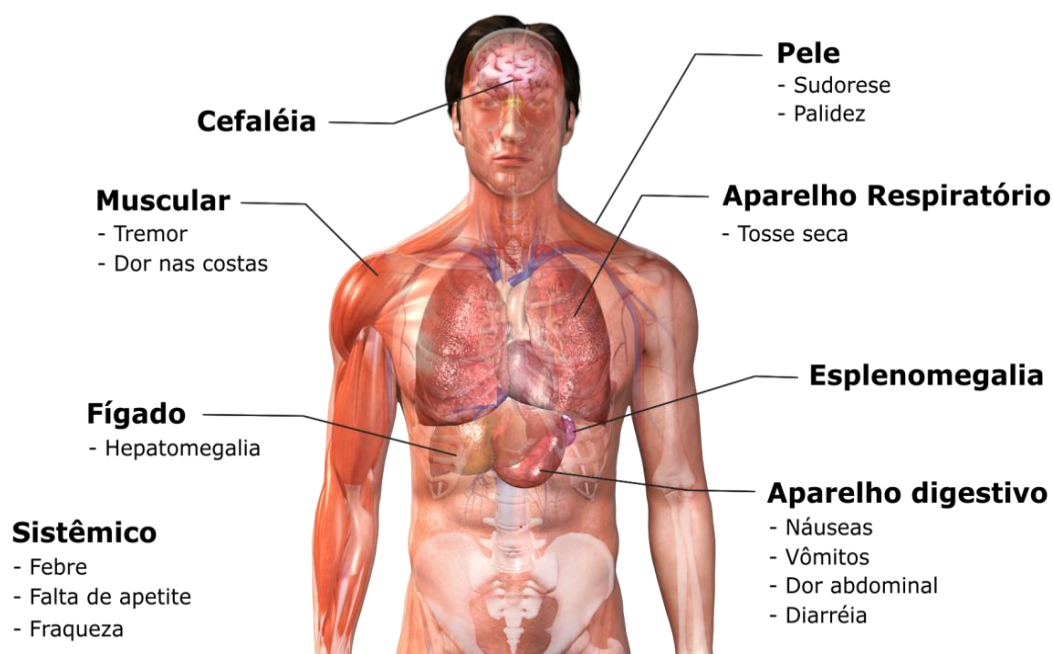


Figura 5. Órgãos afetados e Sintomatologia de pacientes com malária
(Fonte: UNASUS. 2019)

O processo de transmissão envolve aspectos ecológicos, socioeconômicos, comportamentais e também biológicos. Em estudos realizados por Leffler et al. (2017), por exemplo, foram identificados alelos ligados a funções de proteção contra malária, residentes próximos de agrupamentos de genes, compilando estes receptores de invasão.

São limitantes do ciclo de vida de diversas doenças vetoriais, alguns fatores ambientais, climáticos e ecológicos, como temperatura, umidade, padrões de uso do solo e de vegetação, sendo responsáveis pelas características de sazonalidade do vetor.² Com a malária não é diferente, pois o vetor desta doença tem relação direta com o ciclo de chuvas, variações meteorológicas e hidrológicas.¹⁴

A malária tem tratamento eficaz e cura, se tratada adequadamente e de forma rápida. O diagnóstico e tratamento são gratuitos, podendo evitar a evolução da doença para suas formas graves. O diagnóstico laboratorial é feito através do método da gota espessa ou testes imunocromatográficos, atestado pela presença de parasitos.²⁸

Há registros também de poções contra a malária, estas conhecidas na China há 30 séculos, tendo como princípio ativo dessas a artemisinina, usada atualmente como importante ferramenta no tratamento da malária. Historicamente, no século XVI, os Incas, já usavam o extrato da casca da quina para o tratamento da malária, fazendo com que o mundo todo usasse esta metodologia depois deles, tendo o quinino como o princípio ativo da quina de uso contemporâneo. Ao longo dos tempos, vários medicamentos foram sintetizados pela indústria farmacêutica, permitindo assim com que cada um tivesse uma indicação preferencial segundo o tipo de plasmódio, idade do paciente, gravidade da doença, gestação, entre outros fatores. Contudo, todos contribuem para que o tratamento atual da malária seja fácil e eficaz. Desta forma, com tratamento adequado e em tempo hábil, ninguém deveria morrer hoje de malária.⁷

As falhas no tratamento da malária são devidas a múltiplos fatores. A complexidade dos esquemas implementados, que consistem geralmente em dois ou mais medicamentos, dificulta a adesão do paciente. O baixo índice terapêutico dos antimaláricos e algumas interações medicamentosas restringem a aplicação em alguns casos, comprometendo a eficácia do tratamento. Adicionalmente, falhas

técnicas e operacionais na execução de campanhas de combate à doença, aliadas à redução de recursos financeiros governamentais a elas destinados, à resistência do vetor aos inseticidas utilizados, à resistência do *Plasmodium* aos antimaláricos e às condições sócio-econômicas das populações atingidas, agravam as dificuldades para a erradicação da malária no mundo.^{11,30}

Portanto, se faz necessário com que sejam alinhados fundamentos para nortear programas de erradicação em todo o mundo, tendo como premissas: primeiro, a transmissão domiciliar da doença; segundo, a disponibilidade de um inseticida que atua por efeito residual em superfície, por contato; terceiro, a possibilidade de esgotamento natural do parasita no homem, quer pela morte, quer pelo tratamento. Ao contrário, no momento em que as pessoas infectadas adquirem imunidade, elas podem naturalmente esgotar o parasita dentro de si mesmas.²⁶

1.5 Malária na gestação

Aproximadamente 50 milhões de mulheres residentes em países endêmicos para malária engravidem a cada ano e enfrentem, conseqüentemente, um risco aumentado de adquirir malária e suas complicações. Este número se torna preocupante, pois a infecção por plasmódios durante a gestação é responsável por 10.000 óbitos maternos, além de um número não estimado de abortos.⁹

Vários eventos podem somar na complicação da gravidez, da concepção até o parto, causando, algumas vezes, a sua interrupção antes do desfecho esperado. De acordo com Chagas, 2009, alguns desses eventos sofrem variações conforme o contexto epidemiológico, como no caso da malária.

Se tratando de aspectos biológicos, em gestantes a malária é um grande problema, pois aumentam o risco de anemia materna e baixo peso do bebê ao

nascer, associando este caso ao aumento da mortalidade infantil. A malária sintomática pode se desenvolver em mulheres grávidas, aumentando o risco de perda fetal e morte materna, mesmo quando em locais onde a amplitude da transmissão é baixa e varia substancialmente entre os anos.²⁴ Isto ocorre devido a vulnerabilidade em que a mulher passa no período de gestação, em relação aos efeitos da doença, fazendo com que as formas complicadas de malária sejam mais frequentes em gestantes, afetando o curso da gestação.¹⁸

Mulheres grávidas são mais vulneráveis à malária e esta doença associada a gravidez pode acarretar várias complicações durante a gestação, como a anemia para a gestante. Para esse agravo, há vários estudos que relatam e caracterizam os efeitos adversos da anemia na gravidez, tanto na mãe quanto no feto em crescimento. Isto ocorre porque a hemoglobina funciona como fornecedora de oxigênio e nutrientes para a mãe e o feto. Se houver diminuição dos níveis aceitáveis destes componentes, pode prejudicar a vida para ambos.¹²

Muitas mulheres grávidas podem aparecer assintomáticas perante casos de malária grave, mesmo que geralmente os adultos possam viver em áreas endêmicas e consigam adquirir imunidade protetora contra o desenvolvimento da doença. Apesar disso, na ausência de sintomas da malária materna, ainda existe alta parasitemia placentária com complicações perinatais associadas.¹² Além disso, as propriedades farmacocinéticas de vários medicamentos antimaláricos são alteradas por questões fisiológicas da gestante. Isto resulta em menor probabilidade em bons resultados a medicamentos e menores taxas de cura, especialmente se a gravidez estiver em estágio avançado, em comparação com a população não gestante.²⁰

O Ministério da Saúde alerta que gestantes e o conceito acabam se tornando alvos potenciais das formas complicadas de malária. Isto ocorre porque, para mães que vivem em áreas com menor risco de transmissão possuem baixa imunidade específica. Sendo assim, 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 concepto.⁵

Em Coari, foram notificados 15.877 casos de malária no período de 2010 a 2015, de acordo com o SIVEP-Malária, sendo identificados 257 casos de malária em gestantes, uma proporção de casos significativa. Porém, é possível que estes dados indiquem a ocorrência de subnotificação do estado de gestação no momento do diagnóstico de malária, para tal Almeida, et al, 2010 sugere a necessidade de intensificar o treinamento de coletores de dados, a partir de implantação de cursos periódicos de reciclagem, conscientização e consolidação dos procedimentos padrão.

1.6 Efeitos da malária no recém-nascido

A gravidez reduz a imunidade de uma mulher à malária, tornando-a mais suscetível à infecção. Por outro lado, interfere no crescimento do feto, representando uma das principais causas de mortalidade infantil. A OMS estima que 11 milhões de grávidas foram infectadas na África Subsaariana no ano passado. Como resultado, quase 900 mil crianças nasceram abaixo peso.

Na África subsaariana a malária congênita pode ocorrer com raridade, devido ao fato de poucos recém-nascidos desenvolverem os sintomas clínicos durante os primeiros meses de vida. A presença de imunoglobulinas no cordão umbilical de recém-nascidos sugere que o feto foi infectado no útero levando à ativação das células B. Posteriormente, antígenos maláricos, talvez complexos imunes, tenham cruzado a barreira placentária e estimulado tal resposta.²⁷

Neste sentido, Eda Cristina da Silva Chagas, et al. (2009) explicam:

“A malária durante a gravidez predispõe a alterações na evolução da gestação, sendo responsável por vários efeitos indesejáveis tanto na gestante como no concepto, sendo causa frequente de risco de aborto, aborto, ameaça de parto prematuro, parto prematuro, baixo peso ao nascer, retardo do crescimento intrauterino e anemia materna.” (CHAGAS, et al., 2009).

Durante o período gestacional, quando este apresenta complicações, é comum a associação da malária com hipoglicemia grave, insuficiência renal aguda, coagulação intravascular disseminada, quadro cerebral, entre outras, ou como causa de abortamento, prematuridade ou de recém-nascido de baixo peso.¹⁵ Desta forma, tais complicações possíveis ao recém-nascido incluem peso inferior a 500 gramas; além de parto prematuro quando houve a interrupção da gestação.⁹

À exemplo, nas áreas de alta transmissão da África e Ásia, onde o *P. falciparum* é predominante, os recém-nascidos são protegidos de malária grave durante os seis primeiros meses de vida. Neste caso, a transferência de anticorpos maternos é considerada um dos fatores responsáveis pela resistência do recém-nascido e pode também estar envolvida com a presença de eritrócitos específicos, podendo gerar um microambiente desfavorável ao crescimento parasitário.²⁷

Porém, onde não há este tipo de proteção é onde podem ocorrer mais agravos, como consequência baixo peso ao nascer e morte perinatal, a infecção por plasmódios é responsável por aproximadamente 20.000 óbitos em crianças no primeiro ano de vida.^{27; 9} Em determinados casos, a morte neonatal compreende a morte de concepto durante os primeiros 28 dias de vida, sendo precoce quando ocorre até o 7º dia e tardia após o 7º dia de vida.⁹ Por isso dada a importância da proteção durante os seis primeiros meses de vida, já que esta pode envolver sensibilização pré-natal e reação imunológica em receptores de membranas que participam do processo de invasão parasitária. Os anticorpos antimaláricos específicos produzidos pelo feto são desconhecidos, mas podem ser limitados devido ao repertório das células B fetais reduzidos quando comparado ao de adultos. Como

resultado, é possível que no feto seja produzido um número limitado de anticorpos para antígenos maláricos.²⁷

Assim, tendo em vista que a imunização precoce impactará diretamente no desenvolvimento da resposta imune quando os recém-nascidos forem infectados em outras fases da vida, é importante determinar a extensão de reconhecimento antigênico no útero.²⁹

2. OBJETIVOS

2.1 Geral:

- Descrever malária em gestantes no município de Coari e os possíveis fatores de risco para o desfecho adverso da gestação no período de 2010 a 2015.

2.2. Específicos:

- Estimar a frequência de gestação entre mulheres em idade fértil com malária no período de estudo.
- Estimar a frequência de malária em gestantes do município de Coari no período de estudo.
- Descrever o quadro de malária segundo presença ou ausência de gestação
- Descrever o desfecho da gestação segundo presença ou ausência de malária na gestação
 - Comparando frequência de baixo peso ao nascer.
 - Comparando frequência de parto pré-termo.
 - Comparando frequência de natimortos.

3. PRODUTO DA DISSERTAÇÃO

3.1 Manuscrito científico redigido conforme normas da revista escolhida para submissão.

MALÁRIA NA GESTAÇÃO ASSOCIADA A BAIXO PESO AO NASCER E PREMATURIDADE NO MUNICÍPIO DE COARI-AM.

Ivonne Canseco Canales¹; Vanderson Souza Sampaio^{1,2,3} Myrna Barata² Flor Ernestina Martinez Espinosa^{1,3,4}

1. Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical – Universidade do Estado do Amazonas (UEA) & Fundação de Medicina Tropical Dr Heitor Vieira Dourado
2. Fundação de Vigilância em Saúde do Estado do Amazonas. (FVS)
3. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado. (FMT-HVD)
4. Fundação Oswaldo Cruz FIOCRUZ - Instituto Leônidas e Maria Deane (ILMD)

RESUMO

Introdução: A malária é considerada um grave problema que afeta a saúde pública de vários países que possuem clima tropical. Quando ocorre um episódio de malária numa mulher gestante, aumenta a susceptibilidade da mulher a formas graves de malária, coloca em risco o curso da gestação e afeta de variadas maneiras o concepto. O **Objetivo** deste estudo foi descrever e analisar a relação entre malária durante a gestação e possíveis desfechos adversos à gestante, à gestação e ao concepto, no município de Coari no estado do Amazonas no período de 2010 a 2015. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo e longitudinal por obter informações da mesma paciente durante a gestação e ao parto, usando como fonte os Sistemas de Informação Sivep_Malária, de Mortalidade, de Nascidos Vivos e dados do DATASUS. **Discussão e Conclusão:** Foram identificadas, durante o período de estudo, 3.967 lâminas positivas para malária em mulheres em idade entre 10 e 49 anos de idade e 10.247 partos com recém nascidos vivos. Nos anos analisados, a frequência de gestação entre as lâminas de malária variou entre 3,98% e 8,76%, a incidência parasitária anual em gestantes variou entre 14,81 e 40,98 casos de malária por cada mil nascidos vivos e foram notificados 244 episódios de malária em 162 gestantes. A distribuição por espécie parasitária foi: 3.718 (94,10%) positivas para *P. vivax*, 232 (5,87%) positivas para *P. falciparum* e uma para ambos os parasitas. Quando comparado a média de peso ao nascer 3.129,70 ± 570,53 gramas em recém nascidos de mulheres com malária durante a gravidez quando comparado com as que não tiveram malária 3.223,16 ± 535,79 gramas ($p < 0,05$). A média da duração da gestação também foi menor entre as gestantes que tiveram malária (38,83 ± 2,30 semanas) que entre as que não (39,02 ± 2,22 semanas). Os resultados deste estudo reforçam o conhecimento que as gestantes são uma população de alto risco para malária, que compromete a saúde da mãe e do concepto e do recém-nascido e

que portanto, deve ser foco de políticas públicas que diminuam seu impacto em Coari e na Amazônia como um todo.

Palavras Chaves: Malária. Gestação. Eventos Adversos. Região Amazônica. Coari.

INTRODUÇÃO

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) há registros que cerca de 3,3 bilhões de pessoas no mundo vivem em áreas que possuem grande risco de transmissão da malária. Nesse grupo, 228 milhões de pessoas foram diagnosticadas com a doença em 2018.¹² No Brasil, 193.837 mil casos foram notificados no mesmo ano, dado este que evidencia que 41,7% dos casos de malária existente nas Américas.¹⁷

De acordo com dados do Ministério da Saúde (MS), o estado do Amazonas é o estado que apresenta maior número de casos de malária nos últimos anos comparado com os demais estados da região Norte, sendo responsável por 40% do total de casos da doença.

No município de Coari, registros no Sivep-Malária mostram que no período de 2010 a 2015, foram notificados 15.877 casos de malária, destes casos, a incidência esta concentrada na população com faixa etária de 10 a 59 anos.¹⁵ Estes dados, nos chamam a atenção para a necessidade de estudar a dinâmica da doença no referido município.

A infecção por malária durante a gravidez é apontado como um grave problema de saúde pública, considerando os graves problemas que a doença pode ocasionar no período gravídico. A malária é considerada um motivo de risco para casos de baixo peso ao nascer, e este fator aumenta os índices de morbimortalidade infantil. Sabe-se que é considerado raro, casos em que a malária seja a causa direta de morte de recém-nascidos, mas, este agravo possui um efeito indireto significativo e

importante nos registros de mortes neonatais, pois durante a gravidez a malária pode causar consequências como baixa peso ao nascer, que é um dos fatores de risco mais importante na morte de recém-nascidos.¹⁶

Os eventos acima descritos são eventos frequentes na região amazônica, todos causam desfechos adversos e indesejáveis quando associados à gestação e são eventos considerados controláveis e evitáveis. Portanto, é relevante e necessário, estudos sobre o impacto da malária em mulheres de idade fértil e em gestantes, a fim de fortalecer e subsidiar as políticas públicas voltadas para o controle e prevenção dos referidos agravos, além de qualificar a assistência prestada a mulheres em especial durante todo período gravídico.

MÉTODOS

Com o objetivo de descrever e analisar a associação entre malária e gestação com possíveis desfechos adversos, tais como baixo peso ao nascer, prematuridade, mortalidade fetal, mortalidade infantil e mortalidade materna, foi desenvolvido um estudo descritivo, retrospectivo e longitudinal que obteve informações do episódio de malária, da gestação e do parto usando como fontes os Sistemas de Informação Sivep - Malária, de Mortalidade (SIM), de Nascidos Vivos (SINASC) e dados do DATASUS. O estudo foi realizado no município de Coari estado do Amazonas, localizado às margens do rio Solimões entre o Lago de Mamiá e o Lago de Coari distante da capital do estado à 363 km, com uma extensão territorial de 57.921,906 km² e uma população de 83.929 habitantes de acordo com IBGE, que é considerado Município de alto risco para malária pela sua incidência parasitaria anual (IPA).

A população do estudo foi composta mulheres de idade fértil entre 10 a 49 anos, residentes no município de Coari, no período de 2010 e 2015 notificadas no Sistema de Informação Sivep-malária por ter apresentado em algum momento durante o período de estudo uma lâmina positiva para malária. Foram obtidas as

bases de dados do SINASC entre 2010 a 2016 por considerar que alguns episódios de malária em gestantes ocorridos em 2015 tiveram desfecho gestacional em 2016 e as bases de dados do SIM entre 2010 e 2016 elegendo para a análise óbitos em mulheres com idade igual ou superior a 10 anos e inferior a 50 anos e de menores de 1 ano para delimitar os casos específicos de possíveis óbitos por malária foram analisados para óbito infantil (O.I) e/ou óbito fetal (O.F), as seguintes variáveis: para óbitos infantis e fetais a causa básica CID10 P95, P28.5 e P01.6 e para óbitos maternos a causa básica CID10 O-00 a O99, com ênfase na causa básica O98. Para todas as ocorrências de óbitos acima descritos usou-se filtro geral código do IBGE - município Coari, nome do paciente e código causa básica CID10 B51 a B51.9.

O SIVEP Malária que é o sistema de informação implantado pelo Ministério da Saúde no ano de 2002, é um sistema específico para notificação de casos de malária na região amazônica, a região extra-amazônica registra os casos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN, o SIVEP Malária opera em modo on-line e é alimentado pelas equipes de saúde em nível municipal as quais preenchem o formulário de notificação padronizado em toda região, conforme dados coletados nos Postos de Notificação da Malária (PNs).⁸ O Sistema de Informação sobre Nascidos (SINASC) foi concebido em 1989 pelo Ministério da Saúde (MS), e foi implantado de forma gradativa a partir de 1990, o SINASC surgiu diante da existência de sub-registro de nascimentos e da necessidade de obter informações sobre a saúde do recém-nascido e de características maternas, as quais estavam ausentes no registro civil. Seus dados são provenientes da Declaração de Nascido Vivo (DN), instrumento padronizado em todo o território nacional.² O Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) foi implantado pelo Ministério da Saúde na década de 1970, é um dos sistemas de informação mais antigos utilizados pelo MS e tem avançado de forma consistente na ampliação de sua cobertura no país.^{1,2}

Foi realizado cruzamento dos diferentes sistemas de informação identificando como o mesmo individuo quando as variáveis NOME e DATA NASCIMENTO eram

iguais ou quando a variável NOME e mais duas variáveis como NOME MÃE, ENDEREÇO, CARTÃO SUS eram iguais. Uma base de dados única foi desenvolvida com três grupos possíveis: grupo 1: Mulheres gestantes com malária, grupo 2: Mulheres em idade fértil com malária e grupo 3: Mulheres que tiveram uma gravidez durante o período de estudo comprovada com um recém-nascido vivo ou com natimorto durante o período de estudo. Nessa base de dados constavam as variáveis que permitiam avaliar as características do caso de malária nos grupos 1 e 2, e as que permitiam avaliar as características do caso da gravidez nos grupos 1 e 3. As informações foram tornadas anônimas sendo cada mulher identificada com uma variável IDNUM a fim de garantir a confidencialidade dos dados.

Para o presente estudo foi considerado como baixo peso ao nascer (BPN) se ao nascimento o recém nascido (RN) tinha peso inferior a 2500 gramas; parto prematuro se a idade gestacional estimada ao nascimento fosse inferior a 36 semanas.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise exploratória dos dados para conhecer a distribuição, medidas de tendência central e de dispersão. O teste Qui-quadrado foi usado para verificar a possível associação entre as variáveis categóricas, e o teste *t-Student* ou seu equivalente não paramétrico, Teste de Wilcoxon, para as variáveis numéricas, a fim de identificar possíveis associações entre as variáveis com o desfecho da gestação. Posteriormente foi realizada análise bivariada, para estabelecer relações entre as variáveis, de forma a identificar possíveis associações estimando o Odds Ratio e o intervalo de confiança de 95% e o valor de $p < 0,05$. Não houve estimativa de tamanho amostral pois foi trabalhada a totalidade de dados disponível.

APROVAÇÃO ÉTICA

Este estudo foi submetido e aprovado no comitê de ética em pesquisa (Sistema CEP/CONEP) sob número 3.377.508 de 07 de junho de 2019 e foi

executado de acordo com as resoluções vigentes pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde do Brasil.

RESULTADOS

No SIVEP-Malária foram identificadas um total de 15.877 casos de malária no período de 2010 a 2015 em Coari, sendo 3.967 lâminas positivas para malária em mulheres em idades entre 10 e 49 anos. A frequência observada de gestação lâminas de malária variou entre 3,98% e 8,76% (

Tabela 1). Os 244 episódios ocorreram em 162 gestantes.

Tabela 1. Prevalência de gestação em lâminas de malária de mulheres em idade fértil no município de Coari, 2010 - 2015

Lâminas positivas em mulheres ≥ 10 anos <50 anos				
	Gestantes	Não gestantes	Total	Frequência de gestação (%)
2010	50	729	779	6,41
2011	28	516	544	5,14
2012	65	677	742	8,76
2013	49	605	654	7,49
2014	26	628	654	3,98
2015	26	568	594	4,58
Total	244	3723	3967	6,15

Fonte: Sivep_Malária / SVS / Ministério da Saúde

No SINASC foram identificados 10.247 partos com RNV entre 2010 e 2015 e no SIM menores de um ano, foram notificados 29 natimortos no mesmo período. Este número serviu de base populacional para calcular a incidência parasitária anual em gestantes que variou entre 14,81 e 40,98 casos de malária por cada 1000 nascidos

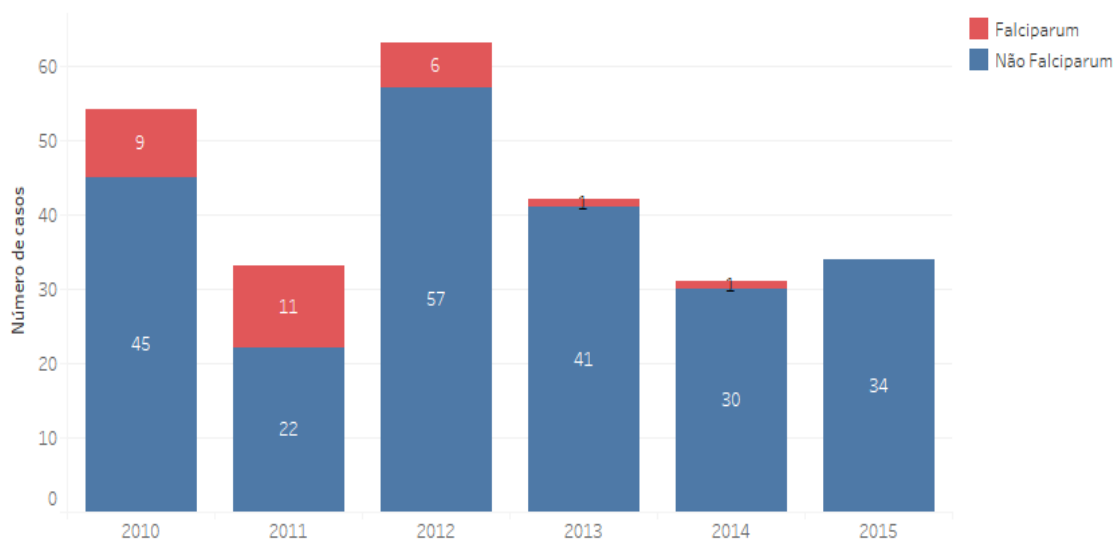
vivos no período do estudo. (Tabela 2). As lâminas notificadas como positivas obtidas por busca ativa ou passiva e excluídas as LVC foram eleitas para o presente estudo. Foram notificadas 3951 lâminas de malária positivas em mulheres em idade fértil durante o período de estudo, 244 (6,18%) delas foram realizadas em gestantes.

Tabela 2. Frequência de malária em gestantes do Município de Coari.

	Lâminas + em gestantes	*RNV	IPA em gestantes
2010	50	1727	28,95
2011	28	1719	16,29
2012	65	1586	40,98
2013	49	1757	27,89
2014	26	1703	15,27
2015	26	1755	14,81
Total	244	10247	23,81

Fonte: Sivep_Malária / SVS, SINASC & SIM- Ministério da Saúde

A distribuição por espécie parasitária foi: 3.718 (94,10%) lâminas positivas para *P. vivax*, 232 (5,87%) positivas para *P. falciparum* e uma para ambos os parasitas. A distribuição por espécie parasitária em lâminas positivas para gestantes aparece descrita na figura 1, em números absolutos o *P. vivax* é causador do maior número de casos, mas proporcionalmente os casos de *P. falciparum* não são desestimáveis.

Gráfico 1: Casos de malária em gestantes por espécie parasitária

Fonte: Sivep_Malária / SVS / Ministério da Saúde

Excluídos os episódios de recorrência por malária vivax, a infecção por *P. falciparum* foi mais frequente entre gestantes (8,23%) que em não gestantes (5,72%) e esta diferença foi estatisticamente significativa (IC 95% 1,33 < OR: 2,19 < 3,6; $p < 0,01$) confirmando que uma gestante ter uma probabilidade mais de duas vezes superior a ter malária falciparum se comparada com uma não gestante do mesmo local de procedência.

Analisadas as recorrências parasitárias por *P. vivax* no grupo de gestantes (só foi observada uma recrudescência por *P. falciparum*), estas ocorreram em 46 (28,40%) das gestantes. Na distribuição dos casos foi observando que: 116 (71,60%) das gestantes apresentaram um único episódio e entre as 46 que apresentaram recorrências 24 (18,81%) tiveram dois episódios, 15 (9,26%) apresentaram três episódios durante a gravidez, quatro (2,47%) apresentaram quatro episódios, uma (0,62%) apresentou cinco episódios e duas (1,23%) apresentaram seis episódios ao longo da mesma gestação.

A média de idade entre as mulheres com malária gestantes foi de $23,18 \pm 6,44$ anos e das não gestantes com malária foi de $25,21 \pm 11,52$, diferença que não foi estatisticamente significativa.

A distribuição por grau de escolaridade das mulheres entre 10 a 49 anos apresentada (Tabela 3), na comparação da escolaridade em relação a gestantes e não gestantes não há diferença estatisticamente significativa.

Tabela 3. Escolaridade em mulheres entre 10 e 49 anos com malária segundo presença ou ausência de gestação.

Escolaridade	Mulheres 10 a 49 anos com malária		
	Gestantes No. (%)	Não gestantes No. (%)	Total No. (%)
Sem escolaridade	13 (8,28)	288 (7,99)	301 (8,00)
1ª a 4ª série incompleta de EF	38 (24,20)	886 (24,58)	924 (24,57)
4ª série completa do EF	12 (7,64)	334 (9,27)	346 (9,20)
5ª a 8ª série incompleta do EF	47 (29,94)	1095 (30,38)	1142 (30,36)
Ensino fundamental completo	18 (11,86)	414 (11,49)	432 (11,49)
Ensino médio incompleto	18 (11,46)	265 (7,35)	283 (7,52)
Ensino médio completo	8 (5,10)	234 (6,49)	242 (6,43)
Educação superior incompleto	2 (1,27)	67 (1,86)	69 (1,83)
Educação superior completa	1 (0,64)	19 (0,53)	20 (0,53)
Não se aplica	0 (0,00)	2 (0,06)	2 (0,05)
TOTAL	157 (4,17)	3604 (95,83)	3761 (100,00)

Fonte: Sivep_Malária / SVS / Ministério da Saúde

Em relação ao quadro clínico de malária, formas assintomáticas de malária foram mais frequentes entre gestantes (7,79%) que entre as não gestantes (3,81%) e esta diferença foi estatisticamente significativa (IC 95% $1,29 < OR: 2,12 < 3,50$; $p < 0,01$).

Na comparação do número de cruzes em relação a gestantes e não gestantes densidades parasitárias elevadas foram mais frequentes entre gestantes que entre não gestantes (IC 95%: 1,032 < 1,34 < 1,74; $p < 0,05$). (Quadro 1).

Quadro 1. Densidade parasitária em lâminas positivas para malária em mulheres de 10 a 49 anos segundo presença ou ausência de gestação.

Densidade Parasitaria	Mulheres 10 a 49 anos com malária		
	Gestantes No. (%)	Não gestantes No. (%)	Total No. (%)
Menor de meia cruz	52 (21,31)	966 (26,08)	1018 (25,79)
Meia cruz	21 (8,61)	438 (11,83)	459 (11,63)
Uma cruz	72 (29,51)	1051 (28,37)	1123 (28,44)
Duas cruzes	92 (37,70)	1184 (31,97)	1276 (32,32)
Três cruzes	7 (2,87)	64 (1,73)	71 (1,80)
Quatro cruzes		1 (0,03)	1 (0,03)

Fonte: Sivep_Malária / SVS / Ministério da Saúde

Em relação ao esquema de tratamento para malária, sabe-se que Gestantes e crianças com menos de 6 meses de idade não podem usar primaquina.³ No caso de infecções por *P. vivax* ou *P. ovale*, as gestantes devem usar o tratamento com cloroquina por três dias e cloroquina profilática (5 mg/kg/dose) semanalmente até um mês de aleitamento, para prevenção de recaídas.

Quadro 2. Esquemas de tratamento para malária notificados em mulheres de 10 a 49 anos, segundo presença ou ausência de gestação.

Esquema de tratamento	Mulheres 10 a 49 anos com malária		
	Gestantes No. (%)	Não gestantes No. (%)	Total No. (%)
Infecções por <i>P. vivax</i> CQ por 3 dias + PQ por 7 dias	26 (32,91)	1115 (83,96)	1141 (81,09)
Infecções por <i>P. falciparum</i>		2 (0,15)	2 (0,14)

Q por 3 dias DXC 5 dias PQ no 6to dia			
Infecções por <i>P. malariae</i> CQ 3 dias	3 (3,80)	4 (0,30)	7 (0,50)
Infecções por <i>P. vivax</i> (vômito) Artesunate retal 4 dias PQ 7 dias		1 (0,08)	1 (0,70)
Infecções mistas por Pv + Pf Q 3 dias, DXC 5 dias PQ 7dias	1 (1,27)		2 (0,14)
Prevenção de recaídas da malária por <i>P. vivax</i> com CQ semanal durante 3 meses	1 (1,27)	1 (0,08)	2 (0,14)
Outro esquema utilizado	48 (60,76)	205 (15,44)	253 (17,98)

Fonte: Sivep_Malária / SVS / Ministério da Saúde

A frequência de baixo peso ao nascer foi maior entre as gestantes que tiveram malária (8,55%) quando comparadas com aquelas sem malária (7,33%), mas a associação entre ter tido malária durante a gravidez e ter baixo peso ao nascer não foi estatisticamente significativa (IC 95% 0,66 < OR: 1,18 < 2,09; p>0,05). Já comparando a média de peso ao nascer 3.129,70 ± 570,53 gramas em recém nascidos de mulheres com malária durante a gravidez quando comparado com as que não tiveram malária 3.223,16 ± 535,79 gramas e esta diferença sim foi significativa (p <0,5).

Parto Prematuro foi observado em 17,16% das gestantes que tiveram malária e 12,95% nas gestantes que não tiveram malária, mas esta diferença não foi significativa (IC 95% 0,88 < OR: 1,39 < 2,19; p>0,05). A média da duração da gestação também foi menor entre as gestantes que tiveram malária (38,83 ± 2,30 semanas) que entre as que não (39,02 ± 2,22 semanas).

Recém-nascidos de primigestas com malária podem apresentar um risco maior em baixo peso ao nascer e prematuridade. Nos últimos anos na região amazônica, *P.*

vivax se tornou a espécie predominante, onde a malária por este parasita pode ser responsável por consequências negativas da malária durante gravidez na região.⁵

Em relação a Natimortalidade, ela foi observada em 5 de 162 (3,09%) gestações entre as mulheres que tiveram malária e em 144 de 10396 (1,41%) gestações sem malária durante o período de estudo.

DISCUSSÃO

O estudo identificou uma frequência de gestação baixa entre as mulheres em idade fértil com malária. Espera-se que por ano cerca de 10% das mulheres em idade fértil engravidem e a frequência anual de gestação foi inferior a esta estimativa ao longo do período observado, o dado pode ser prejudicado pela baixa qualidade nos estádios iniciais da gestação. Conhecer a frequência com que a gestação está presente entre mulheres com malária ajuda ao sistema a identificar precocemente e se preparar para as potenciais intercorrências da gravidez devido ao episódio de malária ou a intercorrências da malária toda vez que as gestantes são mais vulneráveis. Assim, conhecer o percentual de gestantes entre as mulheres com malária contribui para estimar e alocar recursos necessários em políticas públicas dirigidas a esta população como seriam a administração de esquemas de prevenção de recaídas (no caso de malária *vivax*) e a distribuição de mosquiteiros impregnados.

Na portaria nº 1.459 de 24 de junho de 2011,¹³ que versa sobre Parâmetros Populacionais da Rede Cegonha - proposições relacionadas aos parâmetros primários que definem a população alvo das ações propostas pela Rede Cegonha. O resultado sugere que as mulheres gestantes poderiam ter comportamentos de menor exposição a malária, mas, também pode sugerir que o dado gestação só consta quando a gestação é visível a quem preenche o sistema de informação, subnotificando as gestações no seu estado inicial. Este é um ponto que deve ser monitorado na sua qualidade nos sistemas de informação. Embora seja

recomendação do Ministério de Saúde que em áreas de transmissão de malária, a gota espessa faça parte dos exames de rotina da gestação a busca ativa nesta população ainda não é amplamente aplicada.

As gestantes devem ser consideradas população de alto risco pela elevada incidência de casos, não só pela frequência, bem como pelas suas potenciais consequências. A infecção pela malária no início da gravidez afeta fortemente o desenvolvimento vascular da placenta, trazendo impacto clínico mensurável no resultado do nascimento, podendo apresentar impactos negativos à placenta.¹¹ Tais impactos incluem alteração na sua espessura, mesmo que não apresente repercussões fetais ao nascimento.⁶

Quando casos de malária são diagnosticados em gestantes, não há uma espécie parasitária específica para determinar gravidade, os casos de malária em gestantes são de igual gravidade e potencial risco. A malária causada por *Plasmodium falciparum* afeta desproporcionalmente as mulheres grávidas, interferindo diretamente o desenvolvimento do sistema imunológico também da criança, podendo aumentar o risco de malária e apresentando resultados não-maláricos durante a infância. Ainda, há impacto deletério da malária materna na saúde da mãe e do feto.⁷ Por muito tempo, a malária causada por *P. vivax* foi considerada com baixa mortalidade, mas relatórios recentes de algumas áreas geográficas sugerem que formas mais graves da malária complicadas por esta espécie podem ser mais comuns do que se pensava anteriormente.¹⁴ No caso das gestantes com malária vivax, o episódio agudo vem acompanhado de uma liberação maior de citocinas que agem no citotrofoblasto estimulando a atividade uterina e o risco de interrupção da gestação.

Durante a gravidez, a malária pode causar além da doença e suas complicações, a morte da mãe e do feto, principalmente em primíparas e multíparas, pois os efeitos produzidos pela doença e que determinam a gravidade estão associadas com

anemia, hipoglicemia e a tendência a produzir edema pulmonar agudo; ainda, a gravidez favorece recidivas e recrudescimentos parasíticos. A malária durante a gravidez pode causar aborto, prematuridade, retardo de crescimento intra-uterino, morte fetal, morte neonatal e morte materna. Também, podem causar malária congênita.

De acordo com a OMS um serviço aceitável de microscopia é aquele que fornece resultados precisos em tempo suficiente para ter impacto direto sobre o tratamento, além de possuir o menor custo possível. Apesar de suas vantagens e de ser considerado método de referência para o diagnóstico de malária, o exame de gota espessa também é caracterizado por difícil leitura, exigindo tempo considerável para análise, além de equipamentos de boa qualidade e recurso humano bem capacitado, tanto para o preparo quanto para o exame das lâminas.⁴ A densidade parasitária é uma maneira indireta de medir o tempo da infecção de tal maneira que densidades parasitárias maiores sugerem um maior tempo de doença. A comparação entre as densidades parasitárias do estudo sugere que maior número de diagnósticos de malária foram realizados de forma tardia, sendo este número maior em gestantes. O diagnóstico oportuno e tratamento correto são os meios mais adequados para reduzir a gravidade e a letalidade por malária em gestantes.³ Dessa forma, por determinação do Ministério da Saúde através da Nota Informativa Conjunta 002/2014¹² institui a realização da gota espessa como exame de rotina durante o pré-natal com inclusão do exame na caderneta da gestante em áreas endêmicas para malária, com o objetivo de garantir o acesso ao exame em tempo oportuno, porém, o que muito se tem visto é que este procedimento é um grande desafio para os gestores municipais e profissionais de saúde, pela forma em que a rede de atenção à saúde está subdividida, onde a atenção primária e vigilância em saúde cumprem suas metas de forma individuais, deixando de assistir a população em se todo.

O tratamento adequado para malária em gestante é de fundamental importância para garantir a cura da doença e evitar eventos adversos tanto para a

gravida quanto para o feto. Observa-se que um elevado percentual das gestantes tiveram um tratamento terapêutico inadequado que pode estar relacionados ou com inadequado preenchimento do sistema de informação ou com a exposição inadequada a medicamentos que podem desencadear na gestante risco para aborto, uma vez que o guia de tratamento da malária no Brasil recomenda que uso da primaquina na gestação acarreta alto risco de hemólise. Encontrou-se nesse estudo outros tratamentos inadequados para gestantes, colocando essa gravidez em risco.

CONCLUSÃO

O estudo encontrou que a frequência com que a gestação está associada aos casos de malária em mulheres em idade fértil está abaixo do esperado mas que o risco deve ser considerado elevado para as gestantes pelo potencial adverso que representa para a gestante, a gestação e o conceito. Foi observada a maior susceptibilidade da gestante a malária pelo *P. falciparum* mas também uma preocupante frequência de recorrência parasitária por *P. vivax* que deve gerar uma recomendação sobre o uso adequado do esquema de prevenção de recaídas nas gestantes. Este estudo também identificou um efeito da malária na menor duração da gestação e em menor peso do recém-nascido assim como a triste constatação de natimortalidade associada a malária.

A alta ocorrência de malária em gestantes na cidade de Coari justifica o aperfeiçoamento do programa de diagnóstico e tratamento na rede de atenção à saúde, especialmente nos serviços voltados à assistência a saúde da mulher e da criança, porque infecção por malária continua sendo relevante fator de morbidade entre as grávidas e tem efeitos ainda pouco combatidos sobre a saúde da mulher e do recém-nascido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Legislação relativa aos sistemas de informações sobre mortalidade (SIM) e sobre nascidos vivos (SINASC). Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2005.
2. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ANÁLISE DE SITUAÇÃO DE SAÚDE. Manual de Instruções para o preenchimento da Declaração de Óbito. Brasília, 2011.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Guia de tratamento da malária no Brasil [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
4. Bailey JW, Williams J, Bain BJ, Parker-Williams J, Chiodini PL; General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guideline: the laboratory diagnosis of malaria. General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2013.
5. BÔTTO-MENEZES, C.; SILVA DOS SANTOS, M. C.; LOPES SIMPLÍCIO, J.; MENEZES DE MEDEIROS, J.; BARROSO GOMES, K. C.; DE CARVALHO COSTA, I. C.; SIMÕES DE SANTANA FILHO, F. Plasmodium vivax malaria in pregnant women in the Brazilian Amazon and the risk factors associated with prematurity and low birth weight: a descriptive study. Plos one, v. 10, n. 12, p. e0144399, 2015.
6. BROCK, M. F.; MIRANDA, A. E.; BÔTTO-MENEZES, C.; LEÃO, J. R.; MARTINEZ-ESPINOSA, F. E. Ultrasound findings in pregnant women with uncomplicated vivax malaria in the Brazilian Amazon: a cohort study. Malaria journal, v. 14, n. 1, p. 144, 2015.
7. HARRINGTON, W. E.; KAKURU, A.; JAGANNATHAN, P. Malaria in pregnancy shapes the development of foetal and infant immunity. Parasite Immunology, v. 41, n. 3, p. e12573, 2019.
8. LUZ, T. C. B.; SUAREZ-MUTIS, M. C.; MIRANDA, E. S.; MORITZ, A. F. E.; FREITAS, L. F.; BRASIL, J. D.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Uncomplicated malaria among pregnant women in the Brazilian Amazon: Local barriers to prompt and effective case management. Acta Tropica, v. 125, n. 2, p. 137-142, Feb 2013.

9. MELLO JORGE MHP, LAURENTI R, GOTLIEB SLD. Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência de implantação do SIM e do SINASC. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2007; 12: 643-54.
10. MENENDEZ, C.; MAYOR, A.. Congenital malaria: the least known consequence of malaria in pregnancy. In: *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. WB Saunders, 2007. p. 207-213.
11. MOELLER, S. L.; NYENGAARD, J. R.; LARSEN, L. G.; NIELSEN, K.; BYGBJERG, I. C., MSEMBO, O. A., ... & SCHMIEGELOW, C. Malaria in early pregnancy and the development of the placental vasculature. *The Journal of infectious diseases*, v. 220, n. 9, p. 1425-1434, 2019.
12. Nota Informativa Conjunta 002/2014 – Secretária de Vigilância em Saúde e Atenção a Saúde/ Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Malária – SVS / Coordenação Geral de Saúde das Mulheres – SAS.
13. PORTARIA Nº 1.459, DE 24 DE JUNHO DE 2011 Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS - a Rede Cegonha. Ministério da Saúde – Gabinete do Ministro. 2011.
14. RAHIMI, B. A., THAKKINSTIAN, A., WHITE, N. J., SIRIVICHAYAKUL, C., DONDORP, A. M., & CHOKEJINDACHAI, W. Severe vivax malaria: a systematic review and meta-analysis of clinical studies since 1900. *Malaria journal*, v. 13, n. 1, p. 481, 2014.
15. SIVEP-Malária. Notificação de casos. Relatório. Brasília: Secretária de Vigilância em Saúde/Sistema de Informações de Vigilância em Saúde/Ministério de Saúde;
16. WHO on behalf of The Partnership for Maternal Newborn and Child Health. Oportunidades para recém-nascidos em Africa: Dados praticos, politicas e apoios programaticos para a prestação de cuidados de saude aos recém-nascidos em Africa. Editor: Jiy Lawan, Save the Children, and Kate Kerber, Save Children and BASICS. Ano 2008.
17. World Health Organization. *World Malaria Report*. Geneva: WHO; 2015.
18. WARD, R. M.; BEACHY, J. C. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, v. 110, p. 8-16, 2003.

4. LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS

As limitações desse estudo dizem respeito aos bancos de dados analisados, observou-se ao longo das análises que existem ausências de informações extremamente relevantes para a pesquisa como nome da mãe, data de nascimento e causa de óbitos, também, foram identificados erros na inserção de dados como peso ao nascer, data de notificação e datas de nascimentos, além de ausência de classificação de gestantes e tempo de gestação. Foi observado a frequência de campos ignorados, incompletos e falha no preenchimento. Entretanto, este estudo traz como perspectiva a realização de novos trabalhos que possam direcionar as equipes estaduais e municipais quanto à necessidade de qualificação dos bancos de dados e ainda capacitação e treinamento das equipes locais para o entendimento da importância do preenchimento completo e corretos dos dados para nortear a tomada de decisão em nível local e ainda futuras análises.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

1. Os resultados deste estudo reforçam a percepção de que a malária é um grave problema de saúde pública em Coari, com destaque para as gestantes, as quais são submetidas a esquemas de tratamento limitados que possuem potenciais complicações para gestante e feto.
2. Em todas as análises realizadas, este estudo evidenciou que os desfechos adversos como média de peso ao nascer e tempo de gestação foram maiores em gestantes que em não gestantes.
3. Os dados mostram que o SIVEP-Malária é importante ferramenta para o conhecimento da distribuição da malária, porém, é uma ferramenta pouco utilizada para tomada de decisão no controle da doença, facilmente observada pela frequência de campos ignorados, incompletos e falhas no preenchimento.
4. Por fim, se faz necessário a qualificação dos bancos de dados em nível municipal para possibilitar análises que subsidiem estratégias e tomadas de decisão das equipes.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AHMED, M. A.; COX-SINGH, J. Plasmodium knowlesi—an emerging pathogen. *ISBT Science Series*, v. 10, n. S1, p. 134-140, 2015.
2. ALEMU A., ABEBE G., TSEGAYE W., GOLASSA L. Climatic variables and malaria transmission dynamics in Jimma town, South West Ethiopia. *Parasit Vectors*; 4:30. 2011.
3. ALMEIDA, L. B.; BARBOSA, M. G. V.; MARTINEZ-ESPINOSA, F. E. 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*, v. 43, n. 3, p. 304-308, 2010.
4. BHATT, S., WEISS, D. J., CAMERON, E., BISANZIO, D., MAPPIN, B., DALRYMPLE, U... & WENGER, E. A. The effect of malaria control on Plasmodium falciparum in Africa between 2000 and 2015. *Nature*, v. 526, n. 7572, p. 207, 2015.
5. BRASIL, Fundação Nacional de Saúde. Guia de Vigilância epidemiológica vol. II, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasília; 2003.
6. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ações de Controle da Malária: Manual para Profissionais de Saúde na Atenção Básica. Editora MS, 2006.
7. CAMARGO, E. P. Malária, maleita, paludismo. *Ciência e cultura*, v. 55, n. 1, p. 26-29, 2003.
8. CONFALONIERI, U. E. C. Saúde na Amazônia: um modelo conceitual para a análise de paisagens e doenças. *Estud Av.*;53(19): 221-36. 2005.
9. CHAGAS, E. C. D. S., NASCIMENTO, C. T. D., SANTANA FILHO, F. S. D., BÔTTO-MENEZES, C. H., & MARTINEZ-ESPINOSA, F. E. Malária durante a gravidez: efeito sobre o curso da gestação na região amazônica. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 26, 203-208. 2009.

10. COWMAN, A. F., HEALER, J., MARAPANA, D., & MARSH, K. (2016). Malaria: biology and disease. *Cell*, v. 167, n. 3, p. 610-624, 2016.
11. DIAS, L.R.S. Situação mundial da malária. *Infarma*, v.14, p.87-88, 2002.
12. EKANEM, E. I., AGAN, T. U., EFIOK, E. E., EKOTT, M. I., & OKODI, E. A study of anemia in women with asymptomatic malaria parasitaemia at their first antenatal care visit at the General Hospital, Ikot Ekpene, Akwa Ibom State, Nigeria. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, v. 3, n. 7, p. 567-570, 2010.
13. FRANÇA, T. C. C.; SANTOS, M. G.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. *Química Nova*, v. 31, n. 5, p. 1271-1278, 2008.
14. HIWAT H, BRETAS G. Ecology of *Anopheles darlingi* Root with respect to vector importance: a review. *Parasit Vectors*; 4:177. 2011.
15. JARUDE, R.; TRINDADE, R.; TAVARES-NETO, J. Malária em grávidas de uma maternidade pública de Rio Branco (Acre, Brasil). *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 25, n. 3, p. 149-154, 2003.
16. JÚLIO, C., CORREIA, H., CARDOSO, A., BARREIRA, M., BRITO, C., BAPTISTA FERNANDES, T. & FARIA, A. P. Desempenho dos participantes no diagnóstico da Malária incluído no Programa Nacional de Avaliação Externa da Qualidade em Morfologia Parasitária. In: VI Congresso Científico da ANL| IV Jornadas JIQLAC, 20-21 maio 2016. 2016.
17. LEFFLER, E. M., BAND, G., BUSBY, G. B., KIVINEN, K., LE, Q. S., CLARKE, G. M., ... & BOUGOUMA, E. C. Resistance to malaria through structural variation of red blood cell invasion receptors. *Science*, v. 356, n. 6343, p. eaam6393, 2017.
18. MARTINEZ-ESPINOSA, F.E.; DANIEL-RIBEIRO, C. T., ALECRIM, W.D. Malaria during pregnancy in a reference centre from the Brazilian Amazon: unexpected increase of *Plasmodium falciparum* infections. *Mem Inst Oswaldo Cruz*; 99:19-21. 2004.

19. MOCKENHAUPT, F. P.; ULMEN, U.; VON GAERTNER, C.; BEDU-ADDO, G; BIENZLE, U. Diagnosis of placental malaria. *Journal of clinical microbiology*, v. 40, n. 1, p. 306-308, 2002.
20. MCGREADY, R. O. S. E.; DAVISON, B. B.; STEPNIEWSKA, K.; CHO, T.; SHEE, H.; BROCKMAN, A.; NOSTEN, F. 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*, v. 70, n. 4, p. 398-407, 2004.
21. MUTAGONDA, R. F., KAMUHABWA, A. A., MINZI, O. M., MASSAWE, S. N., ASGHAR, M., HOMANN, M. V., ... & AKLILLU, E. Effect of pharmacogenetics on plasma lumefantrine pharmacokinetics and malaria treatment outcome in pregnant women. *Malaria journal*, v. 16, n. 1, p. 267, 2017.
22. NAING, C.; WHITTAKER, M. A.; NYUNT, W. V.; MAK, J.W. Is *Plasmodium vivax* Malaria a Severe Malaria?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 8(8): e3071. 2014.
23. NASCIMENTO, J. A. A. Epidemiologia descritiva da malária no Estado do Piauí, 2002 a 2013. 2015. 90 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, 2015.
24. PREGACT Study Group, Pekyi D, Ampromfi AA, et al. Four Artemisinin-Based Treatments in African Pregnant Women with Malaria. *N Engl J Med*. 2016;374(10):913-927. doi:10.1056/NEJMoa1508606
25. RAVINETTO, R.; MENTEN, J.; DE CROP, M.; CLAEYS, Y.; SCHURMANS, C.; VAN OVERMEIR, C.; ... & PREGACT Study Group. Four artemisinin-based treatments in African pregnant women with malaria. 2016.
26. TAUIL, P.; Deane, L.; Sabroza, P.; Ribeiro, C. A malária no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 1, p. 71-111, 1985.
27. TORRES, F. R.; BONINI-DOMINGOS, C. R. Hemoglobinas humanas: hipótese malária ou efeito materno?. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 27, n. 1, p. 53-60, 2005.

28. VISINONI, M. R.; RIBAS, J. L. C. A imunocromatografia como teste de triagem no diagnóstico da malária no município de Curitiba. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, v. 8, n. 4, p. 174-196, 2016.
29. Xi G; Leke R. G. F.; Thuita, L. W. Congenital exposure to *Plasmodium falciparum* antigens: prevalence and antigenic specificity of in utero-produced anti-malarial immunoglobulin M antibodies. *Infection and Immunity*;71(3):1.242-6. 2003.
30. WINSTANLEY, P. O. Modern chemotherapeutic options for malaria. *Lancet*, Amsterdam, v.1 p. 242-250, 2001.
31. WOLFARTH-COUTO, B.; SILVA, R. A.; FILIZOLA, N. Variabilidade dos casos de malária e sua relação com a precipitação e nível d'água dos rios no Estado do Amazonas, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 35, p. e00020218, 2019.
32. WHITE, N. J. Anaemia and malaria. *Malaria journal*, v. 17, n. 1, p. 1-17, 2018.