



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

Wilson Franco de Melo

**MALÁRIA EM MULHERES NA IDADE REPRODUTIVA: ANÁLISE DOS
ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS NA REGIÃO DE ITAITUBA, 2005 A
2007.**

**Belém
2010**

WILSON FRANCO DE MELO

**MALÁRIA EM MULHERES NA IDADE REPRODUTIVA: ANÁLISE DOS
ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS NA REGIÃO DE ITAITUBA, 2005 A
2007.**

Dissertação de Mestrado apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, para obtenção do título de mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria da Conceição Nascimento Pinheiro.

**Belém
2010**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

Wilson Franco de Melo

**MALÁRIA EM MULHERES NA IDADE REPRODUTIVA: ANÁLISE
DOS ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS NA REGIÃO DE ITAITUBA, 2005
A 2007**

Dissertação de Mestrado apresentada para obtenção do título de mestre em Doenças Tropicais.

Aprovada em:

Conceito:

Banca examinadora

Prof^a. Dr^a. Maria da Conceição Nascimento Pinheiro
Orientadora / UFPA

Prof^a. Dr^a. Tereza Cristina Corvelo
Membro / UFPA

Prof^a. Dr^a. Luisa Caricio Martins
Membro / UFPA

Prof. Dr. José Luiz F. Vieira
Membro / UFPA

- A **D** (Desenvolvimento)
E (Espiritual)
U (Universal)
S (Supremo), pela vida.
- Aos meus pais:
Raimundo Leonidas Figueira de Melo; e
Geny Franco de Melo (in memorian), pela
orientação na vida através dos estudos;
- À minha esposa Iracema e aos meus filhos
Wilson Júnior e Luis Henrique, pela
compreensão, incentivo e colaboração.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a Maria da Conceição Nascimento Pinheiro, pelas imprescindíveis orientações prestadas;

Ao Prof. Dr. Walter Amoras, pelo incentivo e prestimosa colaboração para realização deste modesto trabalho;

A todos os professores e funcionários do Curso de Mestrado em Doenças Tropicais, pelos conhecimentos repassados;

À D. Vilma Bastos e D. Valdenira de Jesus e a todos os funcionários das bibliotecas dos Cursos de Graduação do ICS e dos Cursos de Pós-Graduação (NMT), pela inestimável colaboração;

Aos funcionários da biblioteca do escritório do IBGE, na pessoa do Sr. Damião, pelas valiosas informações fornecidas;

À Prefeitura Municipal de Itaituba e à direção do Hospital Municipal, pela liberação dos dados.

...

Deus, dai-nos a força de ajudar o progresso a fim de subirmos até vós; dai-nos a caridade pura, dai-nos a fé e a razão, dai-nos a simplicidade que fará de nossas almas o espelho onde se deve refletir a vossa imagem.

Prece de Cáritas

RESUMO

A malária na gestação representa uma ameaça à vida da mãe e do concepto além de influenciar na evolução da gravidez. Visando esclarecer aspectos da malária que acomete gestantes de áreas hiperendêmicas na Amazônia, este estudo se propõe avaliar aspectos clínico-epidemiológicos da doença em mulheres na idade reprodutiva, com ênfase em gestantes internadas em hospital público de referência para a região de Itaituba. O estudo foi conduzido no HMI de Itaituba no período de 2005 a 2007, através do levantamento de prontuários de mulheres hospitalizadas e com diagnóstico de malária confirmado pela gota espessa, e da análise documental baseada nos dados do SIVEP-Malária. Os resultados evidenciaram que no Pará, em 2007, mais de 51% dos casos notificados foram oriundos de apenas nove municípios, dois deles (Itaituba e Jacareacanga), pertencentes à microrregião de Itaituba, área onde foi registrada maior Incidência Parasitária Anual (IPA). Os dados dos prontuários de 30 pacientes (sete, gestantes) revelaram, em sua maioria, que eram procedentes da área rural do município de Itaituba e haviam sido infectadas por *P. falciparum*; que as gestantes eram as mais jovens ($p < 0,05$); e que o tempo de internação foi similar entre gestantes e não-gestantes. As intercorrências sobre o curso gestacional foram um óbito fetal (malária por *P. vivax*, segundo trimestre) e um parto prematuro (malária por *P. falciparum*, terceiro trimestre). Concluiu-se, a partir dessas observações, que casos graves de malária podem ocorrer tanto associados à espécie *vivax* como *falciparum* fazendo-se necessário constante vigilância epidemiológica, especialmente no município de Itaituba, onde está concentrado o maior número de casos da doença. As medidas de vigilância epidemiológica a serem adotadas devem privilegiar o diagnóstico precoce e tratamento imediato das pacientes, sobretudo das gestantes, já que estão sujeitas a maior risco de complicações com sérias conseqüências para o concepto.

Palavras-chave: Epidemiologia; Malária; *P. vivax*; *P. falciparum*; Gestantes; Não-gestantes.

ABSTRACT

Malaria during pregnancy poses a threat to the life of the mother and fetus also influence the evolution of the pregnancy. Aiming to clarify some viewers of malaria that affects pregnant women in hyper endemic areas of the Amazon, the study aims assess severe malaria's clinical-epidemiological aspects in women of reproductive age, with emphasis on women admitted to public referral hospital in the region of Itaituba. The study was conducted at the Municipal Hospital Itaituba the period 2005 to 2007, surveyed the medical records of women hospitalized in serious condition and the diagnosis of malaria confirmed by thick film. The study was also a documentary analysis based on data from SIVEP-Malaria. The results show that in Pará, in 2007, 51% of reported cases were from only nine districts, two (Itaituba and Jacareacanga) of which, belonging to micro-region of Itaituba, the area where it was recorded the highest value of the Annual Parasite (IPA). The data obtained from records of 30 patients (seven of them, pregnant women) revealed that they mostly came from the rural municipality of Itaituba and suffering from *falciparum* malaria, whereas the women were younger ($p < 0.05$); and, for the time of hospitalization were similar for pregnant and non-pregnant. The complications over the course of pregnancy were a stillbirth (*vivax* malaria, 2nd quarter) and a premature birth (*falciparum* malaria, 3rd quarter). It follows from these observations that constant surveillance is necessary, especially in the municipality of Itaituba, which is concentrated the most cases of the disease in the micro-region of the same name. Surveillance measures should focus on early diagnosis and prompt treatment of patients, especially pregnant women, as they are at higher risk of complications, with serious consequences for the fetus.

Key-Words: Epidemiology, malaria, *P. vivax*, *P. falciparum*, pregnant women, non-pregnant.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
HASG's	Hormônios Associados ao Sexo e à Gravidez
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HMI	Hospital Municipal de Itaituba
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IPA	Incidência Parasitária Anual
MS	Ministério da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNCM	Programa Nacional de Controle da Malária
PRIMAZ	Programa de Integração Mineral do Município de Itaituba
RIPSA	Rede Interagencial de Informação para a Saúde
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIVEP-Malária	Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária
WHO	World Health Organization

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Ciclo evolutivo dos anofelinos	15
Figura 2: Ciclo biológico do <i>Plasmodium</i>	17
Figura 3: Resistência do <i>P. falciparum</i> a drogas antimaláricas, centros sentinelas até 2004 (OMS/ Roll Back Malaria)	21
Figura 4: Representação esquemática do ciclo biológico dos plasmódios e indicação dos alvos de ação dos antimaláricos.....	24
Figura 5: Áreas de transmissão de malária no mundo, 2007.	27
Figura 6: Estágio do parasita no sangue periférico.	36
Figura 7: Localização geográfica da microrregião de Itaituba.	40
Gráfico 1: Valores da IPA por microrregiões geográficas – Pará – 2007.	48
Gráfico 2: Taxas de incidência para <i>P. vivax</i> e <i>P. falciparum</i> de acordo com as características das localidades de procedência das grávidas – município de Itaituba, 2005 – 2007.....	50
Gráfico 3: Sinais sugestivos de malária complicada segundo a presença ou ausência do estado gestacional em mulheres na idade fértil internadas no HMI – 2005 a 2007.	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Manifestações clínicas e laboratoriais da malária grave e complicada, causada pela infecção por <i>P. falciparum</i>	23
Tabela 2: Dados epidemiológicos dos municípios classificados como de alto risco de transmissão de malária – Pará – 2007.....	47
Tabela 3: Distribuição dos casos de malária, valor da IPA e risco de transmissão por município da microrregião de Itaituba - 2007	48
Tabela 4: Distribuição dos casos de malária em gestantes de acordo com a procedência das pacientes – Município de Itaituba – 2005 a 2007.....	49
Tabela 5: Distribuição das gestantes com malária de acordo com a procedência e a espécie de plasmódio – Município de Itaituba, 2005 a 2007.....	49
Tabela 6: Registros de internações de mulheres em idade fértil (gestantes e não-gestantes) com malária e percentual de variação segundo a espécie de plasmódio infectante – HMI – 2005 a 2007.....	51
Tabela 7: Características dos casos de malária em mulheres na idade fértil, hospitalizadas no HMI, no período de 2005 a 2007.....	51
Tabela 8: Densidade parasitária (por mm ³ de sangue), segundo a espécie de plasmódio infectante, em mulheres na idade fértil, internadas com malária, no HMI, 2005 a 2007.....	52
Tabela 9: Densidade parasitária (por mm ³ de sangue), segundo ausência ou presença do estado gestacional, em mulheres na idade fértil, internadas com malária, no HMI, 2005 a 2007.....	53
Tabela 10: Sintomas registrados em gestantes e não-gestantes internadas com malária, segundo a espécie de plasmódio infectante – HMI - 2005 a 2007.....	53
Tabela 11: Sinais observados em gestantes e não-gestantes internadas com malária, segundo a espécie de plasmódio infectante – HMI – 2005 a 2007.....	53
Tabela 12: Manifestações clínicas mais freqüentes de malária em mulheres na idade fértil hospitalizadas no HMI – 2005 a 2007.....	54
Tabela 13: Exames laboratoriais em mulheres na idade fértil com malária: dosagens realizadas, resultados alterados e % correspondente, segundo a presença ou ausência do estado gestacional – HMI – 2005 a 2007.....	54
Tabela 14: Medicamentos antimaláricos administrados às mulheres em idade fértil segundo a presença ou ausência do estado gestacional – HMI – 2005 a 2007.....	57
Tabela 15: Medicamentos antimaláricos administrados às mulheres em idade fértil segundo a espécie de plasmódio infectante – HMI – 2005 a 2007.....	57

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	12
2.	REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1.	HISTÓRICO	14
2.2.	AGENTE ETIOLÓGICO	14
2.3.	TRANSMISSÃO	15
2.4.	CICLO BIOLÓGICO DO PARASITA	16
2.5.	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	18
2.6.	TRATAMENTO	20
2.7.	IMUNIDADE	24
2.8.	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS GERAIS	26
2.9.	CONTROLE	29
2.10.	MALÁRIA EM MULHERES NA IDADE FÉRTIL	30
2.11.	DIAGNÓSTICO	35
3.	OBJETIVO	38
3.1.	OBJETIVO GERAL	38
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
4.	METODOLOGIA	39
4.1.	ÁREA DE ABRANGÊNCIA DO ESTUDO	39
4.2.	TIPO DE ESTUDO	40
4.3.	POPULAÇÃO-ALVO	41
4.4.	POPULAÇÃO DE ESTUDO	41
4.5.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	41
4.6.	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	41
4.7.	DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE PARA A PESQUISA:	42
4.7.1	Obtidas dos relatórios do SIVEP-Malária / MS	42
4.7.2	Obtidas dos prontuários do HMI	42
4.8.	PROCEDIMENTOS PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO	43
4.9.	ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS	44
5.	AVALIAÇÃO ÉTICA	46
5.1.	AVALIAÇÃO RISCO E BENEFÍCIO DA PESQUISA	46
5.2.	PARECER DE ÉTICA	46
6.	RESULTADOS	47
7.	DISCUSSÃO	58
8.	CONCLUSÃO	64
	REFERÊNCIAS	66
	ANEXOS	
	APENDICES	

1. INTRODUÇÃO

A malária constitui um grave problema de saúde pública em vários países de clima tropical. Vários fatores de natureza epidemiológica, ambiental e sócio-econômico-cultural contribuem para os elevados índices de morbidade e mortalidade (VIVIER et al. 2006).

No Brasil, a malária representa um dos problemas de saúde pública mais difíceis de controle, decorrente de particularidades das áreas endêmicas da doença, onde o grupo materno-infantil é um dos segmentos populacionais mais penalizados, não só pela vulnerabilidade inerente ao grupo como também pelas suas peculiaridades sócio-demográficas, e particularmente pela carência de políticas públicas adequadas para o controle dessa endemia, sobretudo na região amazônica(SOUZA et al. 2005).

Apesar dos estudos sobre malária em gestantes terem sido desenvolvidos em áreas de intensidades variáveis de transmissão da doença, praticamente todo o conhecimento gerado foi oriundo das pesquisas realizadas em áreas hiperendêmicas (África e Àsia, principalmente) onde o *P. falciparum* tem nítida predominância sobre as demais espécies de plasmódios. Esses mesmos estudos têm evidenciado também que as gestantes constituem um segmento especial da população sobre o qual a malária tem registrado altas taxas de incidência/prevalência (MARTINEZ-ESPINOSA; ALECRIM; RIBEIRO, 2005).

Quando se enfoca o problema malária versus gestação no contexto da saúde pública observa-se a carência de políticas que privilegiem o grupo materno-infantil, trazendo graves conseqüências tanto para as mães quanto para os seus conceptos (SOUZA et al. 2005).

Por outro lado, é notória a escassez de estudos sobre o referido tema em nosso meio - a região amazônica - onde diversos aspectos relacionados ao assunto ainda permanecem obscuros. No caso da microrregião de Itaituba, considerada área de alta transmissão de malária no estado do Pará devido as suas peculiaridades regionais, é preocupante o fato de que a taxa de exames positivos nas gestantes tenha atingido a cifra de 69,3% no triênio de 2005 a 2007, além do agravante de que a proporção da malária devida a *P. falciparum* (48,1%) tenha sido maior que a de *P.*

vivax (46,5%) entre elas, com base na análise dos dados do SIVEP-Malária, 2005 a 2007.

Nesse sentido é evidente que os conhecimentos que podem ser auferidos com pesquisas sobre a malária em mulheres na idade fértil podem ter aplicações práticas e úteis, potencialmente capazes de justificar a realização desse estudo, dentre as quais podemos destacar: a) o fornecimento de subsídios para explicações causais, ou para levantamento de hipóteses, que constituem justamente o ponto de partida para outros estudos sobre o tema, e, b) a definição de prioridades de intervenção, de modo a (re)direcionar as medidas de prevenção e controle, com a finalidade de proteção a grupos de pessoas acometidas por plasmódio ou em maior risco, como é o caso do grupo materno-infantil (PEREIRA, 1995).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. HISTÓRICO

A malária está entre as mais antigas doenças do mundo, sendo admitido que o homem pré-histórico no Velho Continente tenha sido acometido pela doença. Hipócrates, no final do século V, na Grécia, foi o primeiro a relacionar o aparecimento da doença com as estações do ano e os locais, mencionando que as pessoas nas proximidades das águas estagnadas apresentavam aumento de baço (ALECRIM; ALECRIM, 2003). Não obstante, a malária na atualidade ainda é considerada uma das três doenças mais importantes do mundo, juntamente com a tuberculose e a infecção por HIV, e suas conseqüências incluem altos índices de morbidade e mortalidade, e impactos negativos à economia de uma região (VIVIER et al. 2006).

No Brasil a malária é considerada pelo MS como doença de notificação compulsória às autoridades sanitárias, não apenas nas áreas endêmicas, através do SIVEP-Malária, como também nas áreas não-endêmicas, através do SINAN (BRASIL, 2008).

2.2. AGENTE ETIOLÓGICO

A malária humana é uma doença causada por um parasita intracelular *Apicomplexa* (filó) do gênero *Plasmodium* que é transmitido pela picada de uma fêmea de mosquito *Anopheles* infectada. Portanto, os parasitas do gênero *Plasmodium* são parasitas intracelulares obrigatórios circulando entre um vetor artrópode e um hospedeiro vertebrado (VIVIER et al. 2006), com aproximadamente 150 espécies (BRAGA; FONTES, 2000), das quais 22 são encontradas em primatas, 19 em roedores ou morcegos, 70 em pássaros ou répteis e quatro no homem: *Plasmodium malariae* (Laveran, 1881); *P. vivax* (Grassi, 1890); *P. falciparum* (Welch, 1897) e *P. ovale* (Stephens, 1922) (ALECRIM; ALECRIM, 2003). Das quatro espécies que infectam o homem, apenas *P. ovale* ainda não foi detectado no Brasil, estando ainda restrita ao continente africano; enquanto que apenas *P. malariae* já foi encontrado infectando naturalmente primatas não-humanos, que podem funcionar como reservatórios do parasita, embora a transmissão natural seja muito rara (BRAGA; FONTES, 2000).

As espécies de plasmódios que parasitam o homem se mantêm na cadeia epidemiológica, principalmente, pelo atraso e inadequação no diagnóstico e no tratamento, pela resistência às drogas e pela fragilidade da vigilância epidemiológica (BRASIL, 2004).

2.3. TRANSMISSÃO

Os mosquitos transmissores da malária nos mamíferos são insetos da ordem dos *dípteros* da família *Culicidae* e do gênero *Anopheles*, com cerca de 400 espécies, das quais um pequeno número apenas tem importância epidemiológica em cada região. O mosquito anofelino, é conhecido pelo nome de mosquito-prego, pela forma peculiar como pousa (BRASIL, 1995).

As fêmeas põem seus ovos em águas paradas ou com pequena correnteza, relativamente limpas e geralmente sombreadas. Nesses criadouros, os ovos dão origem às larvas, que se transformam em pupas e, por fim, em mosquitos adultos. Nesta fase, os mosquitos abandonam a água e procuram um lugar de abrigo até o momento do acasalamento ou da alimentação. Os mosquitos machos alimentam-se de sucos de vegetais e néctar de flores e as fêmeas de sangue, necessário ao amadurecimento dos ovos. Deste modo, somente as fêmeas transmitem a malária. (Figura 1) (BRASIL, 1995)

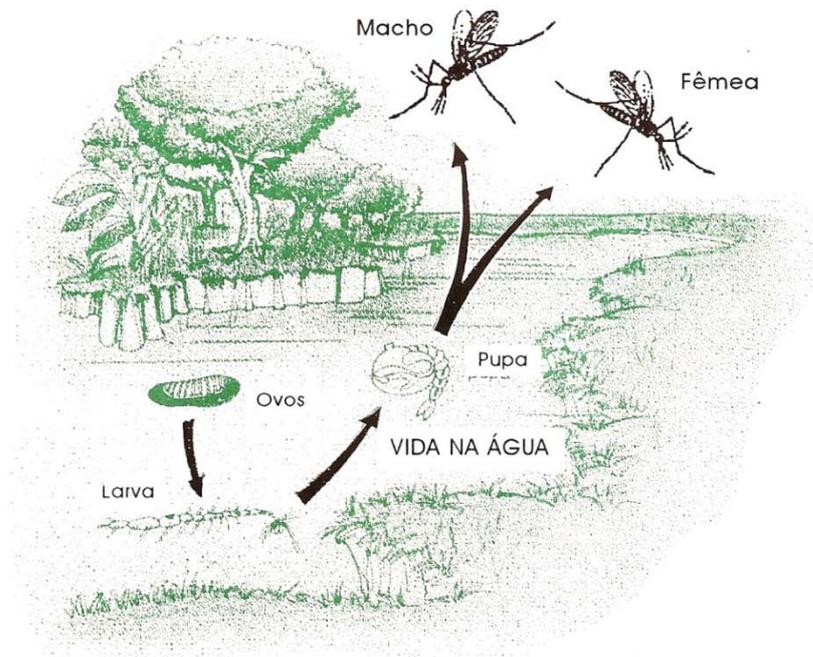


Figura 1: Ciclo evolutivo dos anofelinos

Para que uma espécie de anofelino seja considerada transmissora da malária humana é necessário que apresente capacidade vetorial, ou seja, que possua certas características, como a susceptibilidade à infecção pelos plasmódios, preferência pelo sangue humano (antropofilia), longevidade, alta densidade (BRASIL, 2006) e atração para penetrar nas habitações humanas em busca do alimento (endofilia) e, desta forma, participar mais ativamente da transmissão da doença do que as espécies que permanecem de preferência no exterior (BRASIL, 1998). No Brasil, cinco espécies são consideradas como vetores principais: *Anopheles darlingi*, *A. aquasalis*, *A. albitarsis*, *A. cruzi* e *A. bellator*, das quais a espécie *A. darlingi* é a mais importante devido a sua maior capacidade vetorial (BRASIL, 1998), devendo-se ressaltar que as espécies *A. cruzi* e *A. bellator* costumam desenvolver-se nas águas acumuladas pelas bromeliáceas, conhecidas no Sul como gravatás (BRASIL, 2005).

Além da transmissão natural da malária feita através da picada dos mosquitos anofelinos, existem outros mecanismos poucos frequentes da doença ser adquirida, como transfusão sanguínea, compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas e por ocasião do parto (BRASIL, 2006).

2.4. CICLO BIOLÓGICO DO PARASITA

O ciclo biológico do *Plasmodium* (Figura 2) pode ser resumido nos seguintes pontos: depois de penetrar no corpo humano através da picada da fêmea do mosquito anofelino infectada, o parasita vai se diferenciar e se multiplicar (reprodução assexuada ou esquizogônica) em um ciclo que se desenvolve numa primeira etapa no interior das células do fígado (fase pré-eritrocítica) e, numa segunda etapa, no interior das hemácias (fase eritrocítica), passando por uma série de transformações e formando estruturas que recebem denominações diferenciadas (ALECRIM; ALECRIM, 2003).

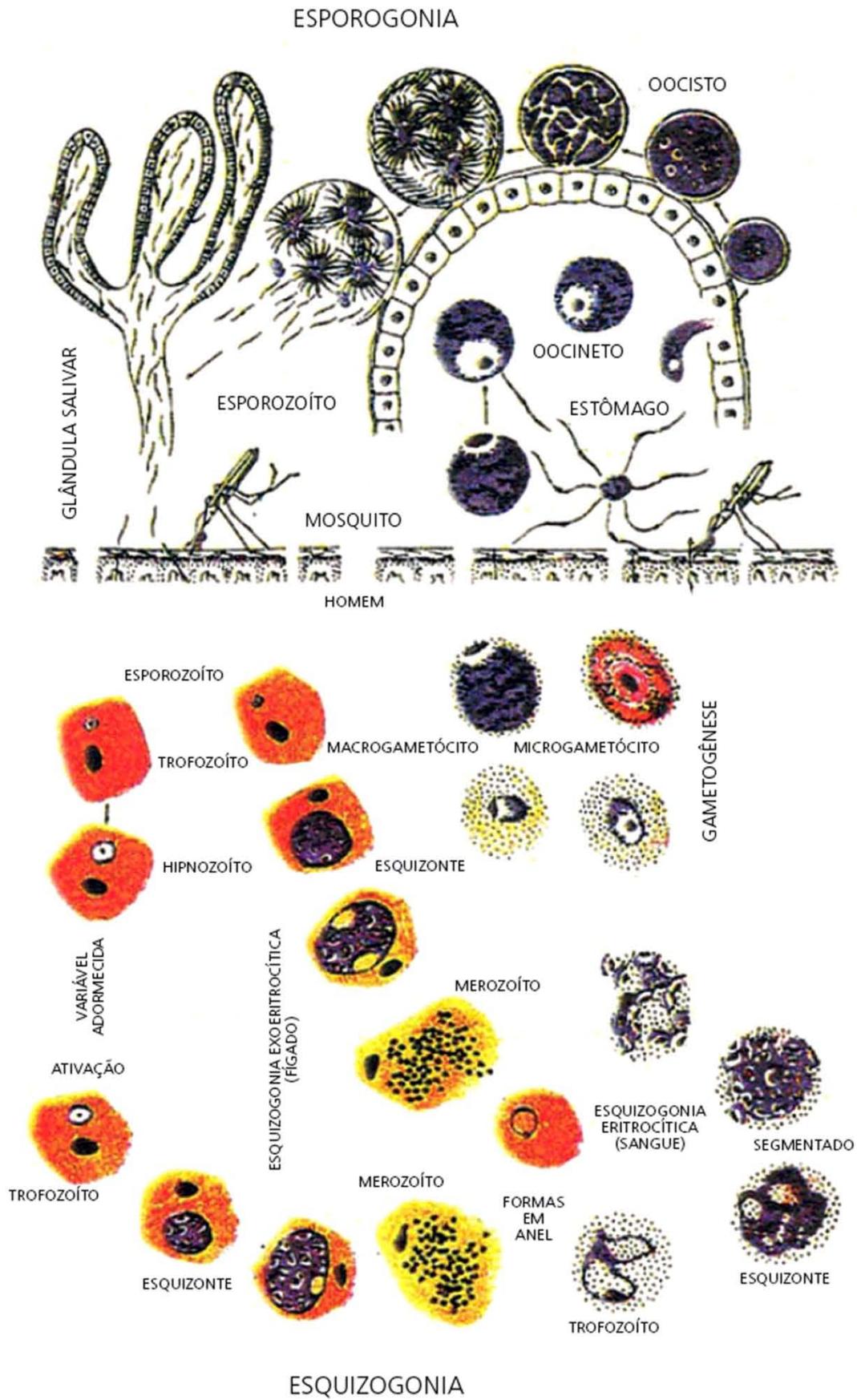


Figura 2: Ciclo biológico do *Plasmodium*

Fonte: BRASIL, 2005, p.12

A infecção inicia-se quando esporozoítos infectantes são inoculados no homem pelo inseto vetor, permanecendo na circulação por pouco tempo. Após invadir o hepatócito, os esporozoítos se diferenciam em trofozoítos pré-eritrocíticos que se multiplicam, dando origem aos esquizontes teciduais e posteriormente a milhares de merozoítos que irão invadir as hemácias (BRASIL, 2001).

No interior das hemácias uma parcela de merozoítos inicia os estágios sexuados dos parasitas originando os gametócitos (masculino e feminino) os quais representam o único estágio capaz de evoluir no organismo do anofelino, sendo por isso chamado de forma infectante para o mosquito (OPS, 1997).

A fêmea do anofelino se infecta ao se alimentar sugando o sangue com gametócitos, iniciando assim, o ciclo sexuado ou esporogônico. No interior do tubo digestivo do mosquito, os gametócitos femininos transformam-se em macrogametas e os gametócitos masculinos, por um processo de exflagelação, dão origem a oito microgametas. Cada microgameta fecundará um macrogameta, formando o zigoto ou oocineto, que é um elemento móvel, o qual, após atravessar a parede do tubo digestivo do mosquito, transforma-se em oocisto e depois em esporozoítos que migrarão para as glândulas salivares tornando-se aptos a serem transmitidos a um outro hospedeiro no momento do repasto sanguíneo do vetor. Os esporozoítos são, por isso, chamados de forma infectante para o homem (FERREIRA; ALVARADO, 1991), sendo importante assinalar que o mosquito permanece infectante durante toda sua vida (BRASIL, 1998).

O *P. vivax* tem a capacidade de se tornar latente após instalação no hepatócito, originando os hipnozoítos, que lá permanecem por tempo variável, sendo os responsáveis pelas chamadas recaídas da doença (ALECRIM; ALECRIM, 2003). O *P. falciparum* pode apresentar episódios de recrudescência resultantes da resistência aos fármacos antimaláricos (DI SANTI; BOULOS, 2001).

A patogenia é complexa e guarda relação com o ciclo evolutivo do parasito refletindo uma interação com o hospedeiro (SOUZA et al. 1997).

2.5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Iniciam-se após um período de incubação (lapso de tempo entre a introdução dos esporozoítos pelo anofelino transmissor e o aparecimento dos primeiros sinais e

sintomas da doença) variável, segundo a espécie de *Plasmodium* causadora da infecção e a imunidade do hospedeiro. Geralmente, o período de incubação é de 14 dias na infecção por *P. vivax*, 10 dias por *P. falciparum* e 30 dias por *P. malariae* (SOUZA et al. 1997).

A sintomatologia da infecção malárica está relacionada com o ciclo sanguíneo do parasita. O pico febril que ocorre a intervalos regulares segundo a espécie de *Plasmodium* está associado ao momento em que as hemácias parasitadas com esquizontes rompem-se, liberando os merozoítos, que irão invadir outros eritrócitos; devendo-se ressaltar que nos ciclos assincrônicos a febre pode ser registrada diariamente. O *P. falciparum* tem a capacidade de invadir hemácias jovens e maduras indistintamente, motivo pelo qual pode atingir altas parasitemias em curto período de tempo, principalmente nos indivíduos não-imunes, causando um quadro de malária grave. O *P. vivax*, contrariamente, invade preferencialmente reticulócitos, fato que limita a parasitemia sanguínea, em função da taxa de hemácias jovens ser em torno de 1% (DI SANTI; BOULOS, 2001).

As principais características do acesso malárico são: febre, calafrios e cefaléia (SOUZA et al. 1997), mas, uma fase sintomática inicial, na qual freqüentemente observa-se mal-estar, cefaléia, cansaço e mialgia, geralmente precede a manifestação clássica da doença. O ataque paroxístico inicia-se com calafrio que dura de 15 minutos a uma hora, sendo seguido por uma fase febril, com temperatura corpórea podendo atingir 41°C ou mais. Após um período de duas a seis horas, ocorre defervescência e o paciente apresenta sudorese profusa e fraqueza intensa (BRASIL, 2001). Estas crises se repetem de forma intermitente e têm a mesma característica independente da espécie de plasmódio causadora da doença (SOUZA et al. 1997). A diferenciação clínica se acentua com a evolução da infecção: na malária por *P. vivax* a febre repete-se a cada 48h com a característica de febre terça benigna; por *P. falciparum* a febre tem característica de febre terça maligna, pois tende a evoluir com complicações, repetindo-se, também, a cada 48h e, na infecção por *P. malariae*, de febre quartã, que se repete a cada 72h; ficando o paciente relativamente bem nos intervalos entre as crises (BRAGA; FONTES, 2000).

As formas graves, com raras exceções, são observadas nas infecções produzidas por *P. falciparum* e apresentam-se, geralmente, nos indivíduos não-imunes, crianças e gestantes. O paroxismo febril não é comum. O paciente

apresenta febre persistente, podendo não ser muito elevada, sem calafrios e sudorese. A cefaléia é intensa e o vômito freqüente, podendo ocorrer delírio. Geralmente mais de 2% das hemácias encontram-se parasitadas, ocorrendo intensa hemólise estabelecendo-se, assim, um quadro de anemia. Se o paciente não for tratado adequadamente podem surgir as complicações, sendo as mais freqüentes as que envolvem os rins, pulmões, cérebro, fígado e sangue (DI SANTI; BOULOS, 2001).

2.6. TRATAMENTO

A inexistência, até o momento, de um único tratamento igualmente efetivo contra ambas as espécies de plasmódio mais prevalentes no país (*P. vivax* e *P. falciparum*) e a grande dificuldade para, na maioria das vezes, diferenciar clinicamente a infecção por uma ou outra espécie ou por ambas simultaneamente, levam à necessidade de estabelecimento do diagnóstico laboratorial específico para o tratamento adequado dos pacientes. A rede de laboratórios precisa ser estendida por toda a área endêmica e em todas as unidades de saúde, para fornecer resultados em tempo hábil, viabilizando tratamento adequado e precoce (BRASIL, 2001).

Antes do surgimento de resistência do *P. falciparum* à cloroquina, esta droga era utilizada para as quatro espécies de plasmódio que parasitam o homem. Hoje, além da cloroquina, o *P. falciparum* apresenta resistência a diversos outros antimaláricos (Figura 3), tornando-se um desafio para as autoridades de saúde responsáveis pelo tratamento e controle da malária (BRAGA; FONTES, 2000).

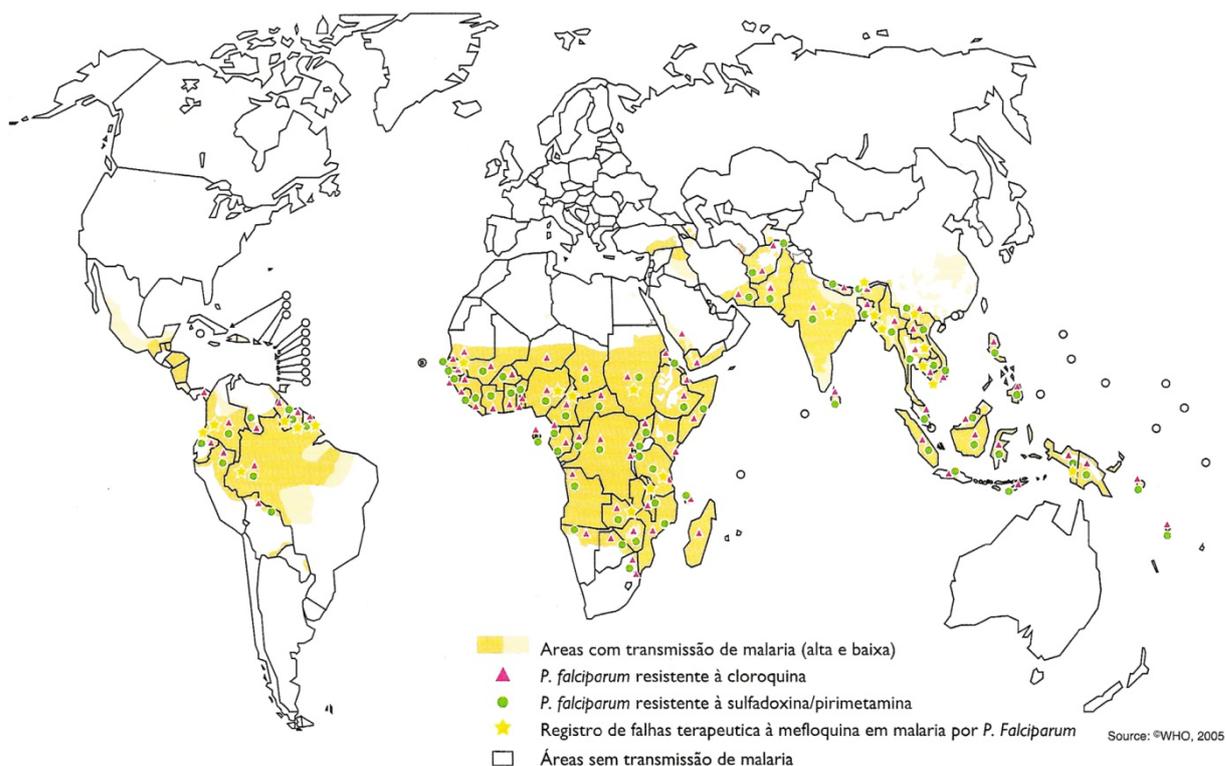


Figura 3: Resistência do *P. falciparum* a drogas antimaláricas, centros sentinelas até 2004 (OMS/ Roll Back Malaria)

Fonte: BRASIL, 2008, p.13.

O tratamento imediato e adequado da malária, respaldado no acesso ao diagnóstico precoce constitui-se no principal elemento da Estratégia Global de Controle da Malária – PNCM – 2000 (BRASIL, 2008), e tem como objetivo a prevenção de formas graves da doença bem como a redução da mortalidade, além de eliminar a fonte de infecção para o mosquito, e, conseqüentemente, reduzir a transmissão da doença (BRASIL, 2001).

Deve ser conduzido tanto com finalidade clínica (pacientes tratados nos primeiros dias da crise febril apresentam melhor prognóstico) quanto finalidade epidemiológica (o tratamento precoce e adequado é capaz de reduzir a transmissão da doença) (ALECRIM; ALECRIM, 2003), ou seja, o tratamento rápido, visa abolir o ciclo de reprodução sanguínea do parasita, responsável pelas manifestações clínicas agudas da doença e pelas eventuais complicações, visando também impedir as recidivas da infecção (no caso da malária por *P. vivax*) e eliminar os gametócitos, afetando deste modo, a cadeia de transmissão da parasitose (DI SANTI; BOULOS, 2001).

A decisão de como tratar o paciente com malária deve estar respaldada em

informações sobre a gravidade da doença, espécie de *Plasmodium*, idade do paciente, história de exposição anterior à infecção e suscetibilidade dos parasitas da região às drogas antimaláricas convencionais (BRASIL, 2001). No Brasil, o tratamento da malária é objeto de constante vigilância do MS, o qual distribui gratuitamente os medicamentos e preconiza os esquemas terapêuticos (BRAGA; FONTES, 2000), de acordo com o grupo etário dos pacientes, sendo recomendável que as doses dos medicamentos sejam fundamentalmente ajustadas ao peso dos pacientes. (BRASIL, 2001).

As principais drogas utilizadas no Brasil para o tratamento da malária não-complicada são a cloroquina e a primaquina (isoladas ou associadas), ambas por via oral, para as infecções por *P. vivax*. Gestantes e crianças menores de seis meses não devem ser tratadas com primaquina, devido ao alto risco de hemólise, casos em que deve ser usada apenas cloroquina, em três dias (BRASIL, 2010).

Para o tratamento de infecções não-complicadas, por *P. falciparum*, deve ser usada a combinação fixa de artemeter (20mg) + lumefantrina (120mg), exceto em gestantes durante o primeiro trimestre de gravidez e em crianças menores de seis meses, casos em que devem ser usadas quinina, em três dias, e, clindamicina, em cinco dias. A clindamicina não deve ser usada em crianças com menos de um mês, devendo-se, neste caso, administrar quinina na dose de 10mg de sal/Kg de peso a cada oito horas até completar um tratamento de sete dias. Ainda no tratamento de malária não-complicada, por *P. falciparum*, pode ser usada a combinação de artesunato + mefloquina, em três dias (comprimido infantil: 25mg de artesunato e 50mg de mefloquina; comprimido adulto: 100mg de artesunato e 200mg de mefloquina), exceto em gestantes no primeiro trimestre gestacional e em crianças menores de seis meses, e, a associação de quinina + doxiciclina + primaquina, exceto em gestantes e em menores de seis meses (BRASIL, 2010).

No tratamento da malária grave e complicada, por *P. falciparum*, o principal objetivo é evitar que o paciente venha a falecer. Para ser considerado portador de malária grave e complicada é necessário que o paciente apresente um dos sinais e/ou sintomas relacionados na Tabela 1 (BRASIL, 2010).

Para impedir que o caso evolua para óbito são administrados antimaláricos potentes e de ação rápida, juntamente com todas as medidas de suporte à vida do

paciente, já que a doença neste estágio deve ser considerada uma emergência médica (BRASIL, 2010).

Os esquemas recomendados para o tratamento da malária grave e complicada, por *P. falciparum*, são os seguintes:

- a) artesunato associado à clindamicina, por via endovenosa, ou, no caso do paciente estar em condições de deglutir, por via oral. Não indicado para gestantes no primeiro trimestre de gravidez;
- b) artemeter intramuscular associado à clindamicina endovenosa, ou, se o paciente estiver em condições, por via oral. Contra-indicado para gestantes no primeiro trimestre de gravidez;
- c) quinina associada à clindamicina, por via endovenosa, ou, por via oral, no caso do paciente poder deglutir. Esquema indicado para gestantes de primeiro trimestre e crianças menores de seis meses, exceto para crianças com menos de um mês, caso em que deve ser administrada apenas a quinina (BRASIL, 2010).

Tabela 1: Manifestações clínicas e laboratoriais da malária grave e complicada, causada pela infecção por *P. falciparum*

Manifestações Clínicas	Especificações
Sintomas e sinais	Prostração Alteração da consciência Dispnéia ou hiperventilação Convulsões Hipotensão arterial ou choque Edema pulmonar ao Rx de tórax Hemorragias Icterícia Hemoglobinúria Hiperpirexia (> 41°C) Oligúria
Alterações laboratoriais	Anemia grave Hipoglicemia Acidose metabólica Insuficiência renal Hiperlactatemia Hiperparasitemia

Fonte: BRASIL, 2010, p. 12

A Figura 4 mostra um esquema do ciclo evolutivo do plasmódio, o alvo de ação das drogas e os tipos de tratamentos que podem ser empregados (BRASIL, 2001).

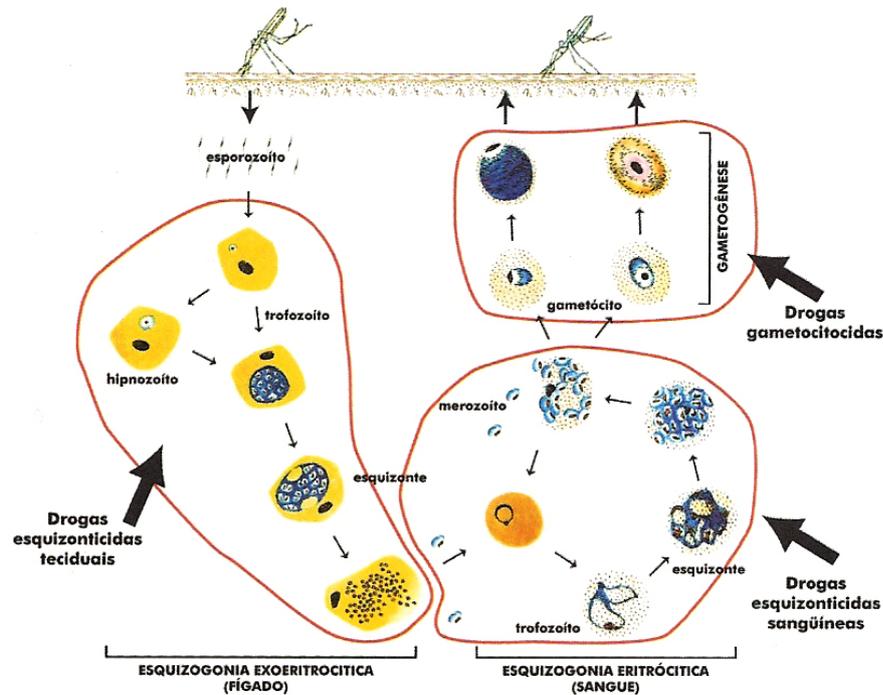


Figura 4: Representação esquemática do ciclo biológico dos plasmódios e indicação dos alvos de ação dos antimaláricos.

Fonte: BRASIL, 2001, p.13

2.7. IMUNIDADE

No caso da malária, a imunidade protetora, além de espécie-específica é, também, estágio-específica e bastante complexa, observando-se o desenvolvimento de imunidade clínica em pessoas com várias exposições progressas, em áreas de alta transmissão da doença (<http://www.teses.usp.br/..../FabianaMSLeoratti.pdf>).

Mecanismos imunes inatos e adaptativos participam do controle das altas parasitemias e das manifestações clínicas, mas podem não eliminar completamente a infecção malárica, o que leva à persistência de baixas densidades parasitárias por muitos meses ou anos e mantém a alta prevalência de indivíduos assintomáticos (<http://www.teses.usp.br/..../FabianaMSLeoratti.pdf>).

Contrariamente à situação da maioria das infecções virais e bacterianas, na malária, a resposta imune protetora não é particularmente efetiva, sendo apontadas como prováveis causas disto, vários fatores como a estrutura dos antígenos parasitários e sua considerável diversidade, capaz de dificultar a resposta imune e influenciar a sobrevivência do parasita e a transmissão ao vetor; a liberação de exo-antígenos e/ou mediadores celulares produzidos em resposta ao parasita, capazes de modular a resposta imune tornando-a menos eficiente (imunodepressão, ativação

policlonal, produção de auto e heteroanticorpos, hipergamaglobulinemia) e; a localização intracelular do parasita e ausência de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (CPH) nos eritrócitos, facilitando, assim, a instalação de um meio relativamente favorável ao crescimento do plasmódio no interior dos mesmos (<http://imunologia.ioc.fiocruz.br/malaria/veronesi.pdf>)

De modo geral, as pessoas, independentemente do sexo, cor, raça, faixa etária, são suscetíveis à infecção malárica. Os adultos residentes nas áreas de elevada endemicidade, nos quais a exposição aos anofelinos infectantes é contínua por muitos anos, desenvolvem certa tolerância ou resistência a infecção (BRASIL, 2006).

O padrão de transmissão de malária na América Latina é diferente do das áreas endêmicas da África. No Brasil, a malária é endêmica na região amazônica e é freqüentemente associada com movimentos migratórios de indivíduos não-imunes para áreas onde a malária é endêmica (OLIVEIRA FERREIRA, 2010).

Está bem estabelecido que a resistência clínica adquirida à malária por *P. falciparum* depende a longo prazo da exposição repetida ao parasita, uma conclusão baseada na observação da imunidade natural para estas espécies é restrita a áreas de alto nível de transmissão e endemicidade, onde a idade sempre tem sido considerada para refletir o grau de exposição. Agora sabe-se, contudo, que adultos migrantes não-imunes podem adquirir naturalmente imunidade clínica razoável mais rápido e eficientemente que crianças, provavelmente refletindo uma maturidade diferente do sistema imunológico (BAIRD, 1998 apud OLIVEIRA FERREIRA, 2010).

Estudos sobre respostas imunes contra *P. falciparum* de indivíduos naturalmente expostos que vivem em áreas endêmicas do Brasil mostram que indivíduos condicionados contra o parasita em seu habitat natural, apresentam uma matriz muito diversa de respostas contra antígenos *P. falciparum*, variando de baixas a altas respostas de células B e T, indicando que a resposta imune para a maioria dos antígenos pode ser usada para avaliar a transmissão da malária em inquéritos epidemiológicos (OLIVEIRA FERREIRA, 2010).

A evidencia de que a proteção imunológica contra malária por *P. falciparum* está associada com classes e sub-classes diferentes de anticorpos revela a importância de considerar a qualidade da resposta (OLIVEIRA FERREIRA, 2010).

A presença de infecções assintomáticas em comunidades amazônicas sugere que, na verdade, um fenômeno similar pode estar ocorrendo em áreas de baixa transmissão de *P. vivax* no Brasil. A natureza gradual da aquisição desta imunidade é conhecida por ser parcialmente mediada por respostas de anticorpos específicos da malária, desde a transferência passiva de imunoglobulina purificada a partir de indivíduos imunes reduz rapidamente a parasitemia do receptor (SABICHAREON et al. 1991 apud OLIVEIRA FERREIRA, 2010). Apesar disso, os fatores que governam o desenvolvimento de imunidade adquirida após a infecção natural permanecem mal compreendidos. A identificação de antígenos parasitários que induzem anticorpos protetores e respostas celulares seria um passo importante para a compreensão da imunidade adquirida naturalmente para malária por *P. vivax* (OLIVEIRA FERREIRA, 2010).

2.8. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS GERAIS

Apresenta distribuição geográfica ampla, sendo registrada desde 64° N de latitude (Rússia) a 32° S (Argentina), ocorrendo áreas livres da doença em função da baixa incidência dos fatores de risco (ALECRIM; ALECRIM, 2003), cuja dinâmica é variável entre os grupamentos humanos pertencentes a distintos estratos epidemiológicos, observando-se a interação destes fatores de risco (qualquer variável ou conjunto destas que apresentem relação direta com a incidência da malária, ou seja, qualquer condição que aumente a probabilidade de surgimento, agravamento e morte pela doença num determinado momento), de origens diferentes tais como biológicos, ecológicos, econômicos, sócio-culturais e de saúde pública (BRASIL, 2006).

A OMS considera a doença o principal problema de saúde pública em muitos países, principalmente naqueles em desenvolvimento (BRASIL, 2006), pertencentes à África, Ásia e Américas Central e do Sul (DI SANTI; BOULOS, 2001) (Figura 5); nos quais a malária, as anemias, o diabetes, as hepatites virais e as doenças cardiovasculares respondem por cerca de 20% dos óbitos maternos (ABOU ZHAR; ROYSTON, 1999 apud FASANO, 2004).

A estimativa é de que cerca de 300 a 500 milhões de pessoas sejam infectadas anualmente, sendo os países africanos (especialmente os sub-saarianos) responsáveis por 90% dos casos. Ainda segundo a OMS, a mortalidade é muito

expressiva, chegando a ocorrer mais de um milhão de óbitos, principalmente entre crianças menores de cinco anos e gestantes (BRASIL, 2006).

Na Ásia, os países mais afetados são Índia, Sri-Lanka e Vietnã, enquanto que na região das Américas, o Brasil é o país que mais registra casos de malária, com cerca de 50% das ocorrências (DI SANTI; BOULOS, 2001), das quais, 99,5% são oriundas da região amazônica (Amazônia Legal), composta pelos estados do Acre, Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato-Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins, e considerada área endêmica para a doença; enquanto que nos demais estados tem sido observada redução gradativa na transmissão da malária, apesar do elevado fluxo migratório entre os estados brasileiros (BRASIL, 2007).

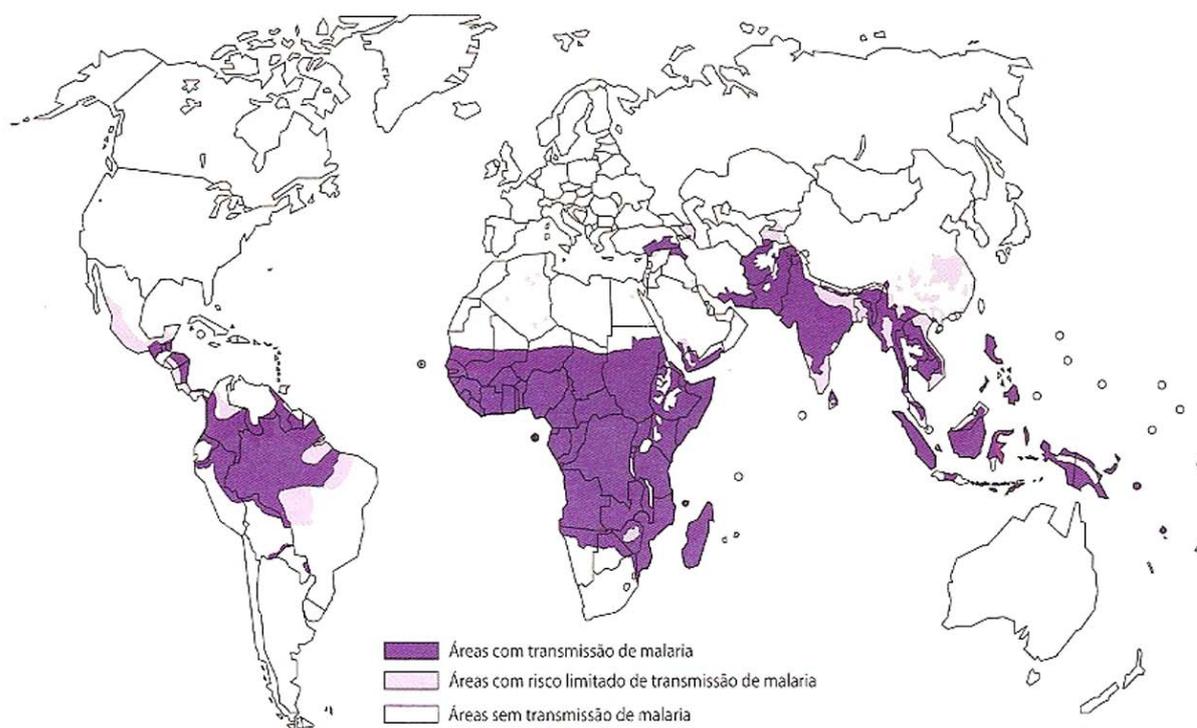


Figura 5: Áreas de transmissão de malária no mundo, 2007.

Fonte: BRASIL, 2008, p.9

A Amazônia Legal com a peculiaridade de suas condições mesoclimáticas na qual diversos fatores estão em complexa e harmoniosa interação, constitui região altamente favorecedora para transmissão da malária, redundando na elevada incidência da doença na área. Assim, a exuberante rede hidrográfica sujeita ao movimento das marés (enchentes e vazantes) propicia a formação e manutenção de inúmeros criadouros de mosquitos anofelinos (principalmente *Anopheles darlingi*) que proliferam abundantemente em excelentes condições de temperatura e umidade

do ar e que mais tarde, numa fase mais adiantada de seu ciclo evolutivo, deverão se alimentar do sangue de pessoas que, por viverem em precárias condições sócio-econômico-culturais, tornam-se mais expostas ao risco de infecção malárica (FRAIHA; BRITTO, 1983).

No segundo semestre do ano, as inúmeras coleções de água remanescentes do período chuvoso ocorrido no semestre anterior, transformam-se em grandes criadouros do vetor, favorecendo, assim, sua multiplicação e, conseqüentemente, aumentando o risco de transmissão da doença, com pico geralmente no mês de agosto, como foi registrado nos anos de 2006 e 2007 (BRASIL, 2008).

Existem alguns indicadores para medir a intensidade da malária em uma área endêmica. Atualmente o mais utilizado pela OPAS é a IPA. Através do valor da IPA procura-se estabelecer o risco de transmissão da doença numa região (ALECRIM; ALECRIM, 2003).

A IPA corresponde ao número de exames positivos para a malária, mediante a demonstração dos parasitas em amostras de sangue periférico examinadas ao microscópio (principalmente pela técnica da gota espessa), por mil habitantes, em um determinado espaço geográfico, fornecendo um valor aproximado da incidência da doença – já que expressa o número de exames positivos e não, de casos de malária – o que pode resultar em duplicidade de registro, quando o mesmo paciente é submetido a mais de um exame (para verificação de cura, recrudescências ou recaídas) (RIPSA, 2002).

O valor da IPA é calculado dividindo-se o número de exames positivos pela população total residente e multiplicando-se o quociente obtido por mil. No Brasil, é usada para classificação a seguinte escala: menos de 10 exames positivos por mil habitantes – IPA baixa; de 10 a menos de 50 por mil habitantes – IPA média; e a partir de 50 por mil habitantes – IPA alta, significando, respectivamente, baixo, médio e alto riscos de transmissão (RIPSA, 2002).

A OMS também recomenda que o nível endêmico de uma área seja classificado de acordo com o índice esplênico (taxa de esplenomegalia em crianças de dois a nove anos) (ALECRIM; ALECRIM, 2003). Com base neste critério as regiões seriam classificadas em hipoendêmicas, mesoendêmicas, hiperendêmicas e holoendêmicas, caso o valor da taxa de esplenomegalia atingisse, respectivamente,

menos de 10%; de 10 a 49%; de 50 a 74%; e, de 75% e mais (BRAGA; FONTES, 2000).

Uma outra forma de avaliar epidemiologicamente a malária é feita pelo seu perfil de incidência no decorrer do tempo. Pode ser considerada como estável, se o nível de transmissão é alto e não sofre oscilação no decorrer dos anos, embora flutuações sazonais possam ocorrer. Nessas áreas, é comum a aquisição de imunidade coletiva, não sendo freqüente o surgimento de epidemias. Já nas áreas de malária instável, como é o caso do Brasil, é comum a variação anual da incidência, podendo ocorrer epidemias, já que a maior parte da população exposta permanece vulnerável ao parasita (BRAGA; FONTES, 2000).

Na maioria dos casos, a malária estável corresponde à malária hiperendêmica ou holoendêmica, e a malária instável é hipo ou mesoendêmica. Um exemplo típico da malária estável é a infecção causada pelo *P. falciparum* na África tropical, transmitida pelo *A. gambiae* e *A. funestus* (FERREIRA; ALVARADO, 1991).

O risco de adoecer de malária, medido pela IPA, em 2007, foi de aproximadamente 19 casos por 1000 habitantes, para a Amazônia Legal, sendo, entretanto, os Estados do Acre e Amazonas classificados como áreas de alto risco de transmissão (IPA > 50/1000 hab.); Rondônia, Roraima, Amapá e Pará como áreas de médio risco (IPA de 10 a 49/1000 hab.) e Mato-Grosso, Maranhão e Tocantins como áreas de baixo risco (IPA < 10/1000 hab.) (BRASIL, 2007).

No que diz respeito à hospitalização de pacientes com malária na Amazônia Legal, o número de internações baixou de 12.542, em 2005, para 6.736, em 2007 (BRASIL, 2008), com redução percentual da ordem de 46,3%.

2.9. CONTROLE

A estratégia mundial de controle da malária (Carta de Amsterdã, Holanda, 1992) tem quatro elementos técnicos fundamentais:

- 1 - diagnóstico imediato e tratamento oportuno dos casos;
- 2 - planejamento e aplicação de medidas antivetoriais seletivas;
- 3 - detecção de epidemias em tempo hábil, para contê-las, e;
- 4 - reavaliação regular de situações da malária no país, incluindo os fatores

ecológicos, sociais e econômicos que determinam a doença.

Para que esta estratégia seja efetivamente aplicada, é necessário compromisso das diferentes esferas governamentais; que a prevenção seja parte integrante do sistema de saúde, e que se articule com os programas de desenvolvimento afins de outros setores; que as comunidades participem plenamente das atividades de controle; e que se mobilizem os recursos humanos e financeiros adequados (BRASIL, 1998).

Com a decisão da Conferência de Amsterdã, a OMS mudou de estratégia de erradicação para o controle da malária. O foco principal passou a ser o homem e não mais o mosquito, na medida em que se busca primeiramente prevenir os casos graves e as mortes causadas pela doença (BRASIL, 1995) por intermédio do acesso ao diagnóstico e tratamento precoce, complementado pelo controle vetorial seletivo e integrado, com participação comunitária, e ajustado às situações eco-epidemiológicas de cada região (BRASIL, 2009).

A taxa efetiva de mosquitos infectados, a detecção das diferentes espécies de vetores presentes e do comportamento alimentar destas podem ser usadas para planejar medidas de controle mais eficazes (RODULFO et al. 2007)

Como na infecção malárica o aparecimento dos gametócitos na circulação sanguínea ocorre em períodos distintos na terçã maligna e na terçã benigna – nesta, os gametócitos de *P. vivax* já estão presentes no sangue antes do início dos sintomas enquanto que naquela, os gametócitos de *P. falciparum* só aparecem a partir de 10 dias (geralmente entre 10 e 20 dias) – é comum que *P. falciparum* seja a espécie que desapareça mais rapidamente de uma região onde tenham sido adotadas medidas adequadas de controle (COURA; SUAREZ-MUTIS, 2007), priorizando o diagnóstico precoce dos casos e tratamento imediato e correto dos mesmos (BRASIL, 2008).

2.10. MALÁRIA EM MULHERES NA IDADE FÉRTIL

Atualmente, para doenças infecciosas causadas por protozoários, o tema gravidez *versus* suscetibilidade às doenças, tem sido direcionado para investigações da função desempenhada pelas células matadoras naturais (*NK*, do inglês - *Natural Killer Cells*) durante a infecção, como se pode constatar através de vários estudos

(RIBEIRO DIAS; TOSTA, 2006), (ROBERTS; WALKER; ALEXANDER, 2001), (VIVIER et al. 2006), e também para investigação da possível influência dos HASG's sobre o sistema imune na evolução da doença (ROBERTS; WALKER; ALEXANDER, 2001).

As células NK parecem ser a maior fonte de interferon - γ durante a fase precoce da infecção, tanto em modelos humanos quanto em murinos de malária, entretanto, as funções *in vivo* das células NK durante a malária são ainda controversas (VIVIER et al. 2006).

A influência dos HASG's sobre a incidência e severidade da infecção em seres humanos, particularmente no caso do *Plasmodium*, ainda não foi totalmente elucidada (ROBERTS; WALKER; ALEXANDER, 2001) e, embora a incidência da infecção pareça ser similar em ambos os sexos (VENUGOPALAN, 1997 apud ROBERTS; WALKER; ALEXANDER, 2001), entre as mulheres, independentemente da presença ou ausência do estado gestacional, têm sido registradas as maiores taxas de mortalidade (KOCHAR, 1999 apud ROBERTS; WALKER; ALEXANDER, 2001).

A influência dos HASG's é evidente durante a gestação, através dos efeitos adversos causados pela infecção por *Plasmodium* - principalmente *P. falciparum* - sobre a evolução da gravidez: perda fetal e mortalidade infantil resultantes do baixo peso ao nascer são as conseqüências freqüentemente observadas na infecção por *Plasmodium*; são causadas, por múltiplos fatores, incluindo a capacidade de ligação do parasita à placenta e os efeitos imunossupressores do cortisol materno produzido nos últimos estágios da gestação (MENENDEZ, 1995 apud ROBERTS; WALKER; ALEXANDER, 2001).

Na gestante, a malária pode ter evolução com complicações duas vezes mais freqüentemente que na mulher não-gestante. Na primeira metade da gestação se observa taxa de aborto de 30% das oportunidades, enquanto que na segunda metade, existem evidências de imunodepressão materna com evolução mais tormentosa da malária (<http://www.sucen.sp.gov.br/atuac/malari.html>).

O padrão de transmissão da malária na America Latina é diferente de áreas endêmicas da África. No Brasil, a malária é endêmica na região amazônica e é freqüentemente associada com movimentos migratórios de indivíduos não-ímmunes

para áreas onde a malária é endêmica (OLIVEIRA FERREIRA, 2010).

Embora não exista diferença significativa no quadro clínico inicial da malária em gestantes e não-gestantes, o risco de desenvolver malária grave e complicada por *P. falciparum* é cerca de três vezes maior entre as grávidas; devendo-se ressaltar a importância dos aspectos clínicos referentes à parasitemia, à hipoglicemia e à anemia (ALECRIM; ALECRIM, 2003).

Gestantes, crianças e adultos não imunes, podem apresentar manifestações mais graves da infecção, o que pode ser fatal no caso de *P. falciparum* e que, em geral, é função da parasitemia. Considera-se hiperparasitemia quando ocorrem mais de 2% das hemácias parasitadas no primoinfectado e mais de 5% naqueles indivíduos com história de exposição anterior à infecção. Na prática, são considerados hiperparasitados, os pacientes que apresentam, na gota espessa, positividade igual ou superior a três cruzes ou presença de esquizontes com qualquer nível de parasitemia (BRASIL, 2001).

A hipoglicemia ocorre geralmente em associação com outras complicações da doença principalmente a malária cerebral, com níveis de glicose sanguínea que podem atingir menos que 30mg/dL (BRASIL, 2001); podendo serem mais acentuados nas pacientes tratadas com quinina (OMS, 2000).

A anemia também é significativa na malária – sobretudo nas manifestações causadas por *P. falciparum*, em que a quantidade de hemácias parasitadas pode atingir centenas de milhares por milímetro cúbico de sangue – e sua fisiopatogenia parece estar ligada a vários fatores, pois, além da hemólise resultante da destruição das hemácias ao final da esquizogonia, parece haver também sensibilização de hemácias não-parasitadas que, em consequência, têm sua sobrevivência reduzida (SOUZA et al. 1997).

Num estudo realizado em Moçambique (costa oriental da África) foi encontrado que a diversidade genética é uma característica da infecção por *P. falciparum* que, nas mulheres grávidas, está freqüentemente associado ao baixo peso ao nascer e prematuridade, anomalias estas que contribuem para maior risco de mortalidade neonatal e infantil; os autores concluíram que as populações parasitárias no sangue periférico e placenta diferem, provavelmente devido às diferentes características de adesão dos genótipos individuais na placenta

(FERNANDEZ; AREZ; ROSÁRIO, 2006).

Inquérito epidemiológico em mulheres em idade fértil das áreas urbanas e rurais do município de Coari (AM), objetivando determinar a prevalência de infecção malárica nas gestantes, por paridade e trimestre de gestação, demonstrou que as primigestas possuem condição fisiológica que as torna mais atraentes como fonte de alimento para as fêmeas de anofelinos, menos resistentes à infecção ou melhores hospedeiros para o desenvolvimento de *Plasmodium*, quando comparadas àquelas com outra paridade. Como a área de estudo é considerada uma área de malária instável, ou seja, a transmissão da doença é fortemente influenciada pelas características sazonais da região, os indivíduos não estão sujeitos ao risco de infecção de forma constante, sendo lógico esperar que as mulheres em idade fértil permaneçam suscetíveis à infecção e à doença em qualquer paridade e período gestacional (MARTINEZ-ESPINOSA; ALECRIM; DANIEL RIBEIRO, 2005).

Outro estudo realizado no mesmo local do anterior com objetivo de estimar a frequência e a distribuição da prevalência de infecção por espécies do gênero *Plasmodium spp* em mulheres em idade fértil, segundo a presença ou ausência de gestação, chegou à conclusão de que a maior suscetibilidade da gestante à infecção parece ocorrer independente das características de transmissão e ser maior para *P. falciparum*, embora seja constatada a maior prevalência de malária por *P. vivax* na região estudada. As probabilidades de uma gestante ser acometida de infecção por *P. vivax* ou por *P. falciparum* em relação a uma não-gestante, foram, respectivamente, três e 10 vezes maiores (MARTINEZ-ESPINOSA; ALECRIM; RIBEIRO, 2005).

Em estudo para investigar os efeitos da infecção malárica sobre o curso da gestação e do feto em 97 pacientes da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, foi observado que o comprometimento funcional da placenta (insuficiência placentária) decorrente da infecção pelo *Plasmodium spp* é um dos fatores envolvidos na patogenia das intercorrências sobre a gravidez, que atua impedindo que quantidades adequadas de nutrientes e oxigênio cheguem ao feto. Além disso, associada à hiperpirexia (elevação excessiva da temperatura corporal), a infecção malárica da placenta é capaz de estimular as contrações uterinas causando prejuízo à circulação útero-placentária, aumentando assim, o risco de interferência no curso da gestação; ressaltando-se que estes efeitos foram mais

associados à malária *vivax*, fato que segundo os autores, contraria os resultados de estudos relatados na literatura. Foram registrados oito casos de intercorrências sobre o curso da gestação, dos quais quatro ameaças de aborto (uma paciente com malária *vivax*, uma com *falciparum* e duas com malária mista), um aborto em paciente com malária *vivax*, uma ameaça de parto prematuro em paciente com malária *vivax* e dois partos prematuros, sendo um em paciente com malária *falciparum* e outro em paciente com *vivax*, o qual evoluiu para natimortalidade (MENEZES; MARTINEZ-ESPINOSA; FERREIRA, 2006).

Estudo baseado em dados clínico-laboratoriais obtidos de prontuários médicos de 445 mulheres grávidas, portadoras de malária, encontrou maior frequência da infecção por *P. vivax* (52,8%) em relação a de *P. falciparum* (43,8%) e demonstrou que as alterações mais freqüentes (mucosas descoradas, icterícia, hemoglobina e hematócrito diminuídos, hipoglicemia e níveis séricos de aminotransferases, uréia, creatinina e bilirrubina aumentados) foram causadas por *P. falciparum* (JARUDE; TRINDADE; TAVARES NETO, 2003).

Em relato de caso objetivando descrever os efeitos da malária *falciparum* sobre a gestação foram observadas diversas alterações tanto no organismo materno (anemia, malária cerebral e outras alterações neurológicas e interrupção da gravidez) quanto no organismo do concepto (morte intra-uterina e abortamento no primeiro trimestre da gravidez) e na placenta (lesões vasculares e pigmento malárico no espaço intervilosos), que levaram os autores à conclusão que as gestantes, apesar da semi-imunidade proporcionada pela endemicidade da região amazônica, são capazes de desenvolver formas graves da doença com conseqüências danosas para o concepto, incluindo o êxito letal (PINHEIRO et al. 2000).

Apesar do baixo peso ao nascer estar freqüentemente associado à malária em diversas pesquisas já citadas, o mecanismo responsável ainda não está completamente elucidado, sendo admitido que vários fatores atuem simultaneamente; com destaque para a intensidade da parasitemia, que favorece o desenvolvimento de anemia materna e de lesões placentárias causadoras de perfusão fetal diminuída. Nas áreas endêmicas da Amazônia, a freqüência reduzida de crianças com baixo peso ao nascer associado à malária materna (*falciparum* ou *vivax*) é resultado da quimioprofilaxia durante a gravidez e o tratamento mais adequado da doença deve ser instituído ao diagnóstico, independente da idade

gestacional do acometimento (PINHEIRO et al. 2002).

2.11. DIAGNÓSTICO

Na região amazônica, na qual mais de 70% dos episódios febris não são por malária, é imprescindível garantir um diagnóstico correto antes de iniciar o tratamento (BRASIL, 2008).

Qualquer processo infeccioso, que tenha a febre como um dos elementos clínicos para nortear o diagnóstico, necessita de um diagnóstico diferencial com a malária, como por exemplo, hepatites, leptospirose, pneumonia, infecção de trato urinário, septicemias, meningoencefalites, febre amarela, calazar e dengue (BRASIL, 2006).

A associação de critérios clínicos e epidemiológicos é importante para estabelecer o diagnóstico da doença, isto é, a presença de sintomatologia geral em paciente procedente de área sabidamente malarígena indica a solicitação do exame laboratorial confirmatório da infecção, que é tradicionalmente feito pelo exame microscópico do sangue, necessitando de material e reagentes adequados, bem como de técnicos bem treinados para sua realização, objetivando a detecção e diferenciação das espécies de plasmódios (BRASIL, 2005).

O exame microscópico do sangue pode ser feito em esfregaço delgado (distendido) ou espesso (gota espessa). A gota espessa é corada pela técnica de Walker (azul de metileno e Giemsa) e o esfregaço delgado é corado pelo Giemsa, após fixação com álcool metílico. Além do baixo custo, ambas permitem identificar, com facilidade e precisão, a espécie do plasmódio, sendo que, na prática, o método da gota espessa é o mais utilizado, já que a maior concentração de sangue por campo microscópico favorece o encontro do parasita (BRASIL, 2005). Na Figura 6 observa-se os estágios dos plasmódios no sangue periférico, em gota espessa, corada pelo Giemsa, cujo conhecimento é fundamental para identificação de espécies (OMS, 2000).

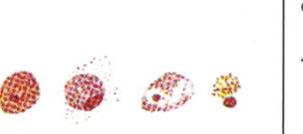
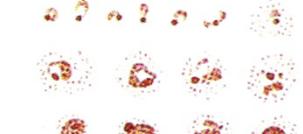
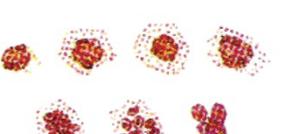
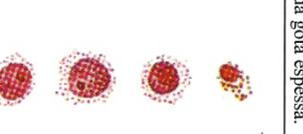
ESTÁGIOS DO PARASITA NO SANGUE PERIFÉRICO			ESPÉCIE
TROFOZOÍTA	ESQUIZONTE	GAMETÓCITO	
 <p>TAMANHO: pequeno a médio; NÚMERO: em geral, numerosos; FORMA: as formas anelares e em crescente são comuns; CROMATINA: em geral, dois pontos; CITOPLASMA: regular, variando de fino a espesso; FORMAS MADURAS: às vezes, presentes na malária grave, com pigmentos compactos semelhantes a uma massa ou alguns grânulos grosseiros.</p>	 <p>Em geral, está associado a inúmeras formas anelares jovens. TAMANHO: pequeno, compacto; NÚMERO: pequena quantidade, pouco frequentes, em geral presentes na malária grave; FORMAS MADURAS: 12-30 ou mais merozoítas agrupados; PIGMENTO: uma só massa escura compacta.</p>	 <p>As formas jovens, fusiformes são incomuns. FORMAS MADURAS: forma de banana ou arredondadas; CROMATINA: única, bem definida; PIGMENTO: disperso, grosso, como grãos de arroz; às vezes, há uma massa rosada extracelular. Em geral, observam-se formas desgastadas somente com cromatina e pigmento.</p>	<p><i>Plasmodium falciparum</i></p> <p>Em geral, observam-se trofozoítas jovens em desenvolvimento e/ou gametócitos maduros.</p>
 <p>TAMANHO: varia de pequeno a grande; NÚMERO: quantidade pequena a moderada; FORMA: forma anelar e irregulares são comuns; CROMATINA: uma, às vezes duas; CITOPLASMA: irregular ou fragmentado; FORMAS MADURAS: compactas, densas; PIGMENTO: difuso, fino.</p>	 <p>TAMANHO: grande; NÚMERO: quantidade pequena a moderada; FORMAS MADURAS: 12-24 merozoítas, em geral 16 em agrupamento irregular; PIGMENTO: massa menos compacta.</p>	 <p>Formas jovens difíceis de serem distinguidas dos trofozoítas maduros. FORMAS MADURAS: redondas, grandes. CROMATINA: única, bem definida; PIGMENTO: difuso, fino. Há formas desgastadas com pouco ou nenhum citoplasma, somente com cromatina e pigmento.</p>	<p><i>P. vivax</i></p> <p>Observam-se em todos os estágios: granulções de Schüffner nas hemácias jovens do hospedeiro, especialmente na extremidade do esfregaço ou periferia da gota espessa.</p>
 <p>TAMANHO: pode ser menor que o <i>P. vivax</i>; NÚMERO: em geral, pequena quantidade; FORMA: varia de anelar a arredondada, compacta; CROMATINA: única, proeminente; CITOPLASMA: bastante regular, espesso; PIGMENTO: difuso, granuloso.</p>	 <p>TAMANHO: muito parecido com <i>P. malariae</i>. NÚMERO: pequena quantidade; FORMAS MADURAS: 4 – 12 merozoítas, em geral 8, em agrupamentos dispersos; PIGMENTO: massa concentrada.</p>	 <p>Formas jovens difíceis de serem distinguidas dos trofozoítas maduros. FORMAS MADURAS: redondas, podendo ser menores que o <i>P. vivax</i>; CROMATINA: única, bem definida; PIGMENTO: difuso, granuloso. As formas desgastadas possuem somente cromatina e pigmento.</p>	<p><i>P. ovale</i></p> <p>São observados em todos os estágios: proeminentes granulções de Schüffner em hemácias jovens do hospedeiro, especialmente na extremidade do esfregaço e na periferia da gota espessa.</p>
 <p>TAMANHO: pequeno; NÚMERO: em geral, pequena quantidade; FORMA: varia de anelar a arredondada, compacta; CROMATINA: única, grande; CITOPLASMA: regular, denso; PIGMENTO: difuso, abundante, com tom amarelado nas formas mais velhas.</p>	 <p>TAMANHO: pequeno; NÚMERO: em geral, pequena quantidade; FORMAS MADURAS: 6 – 12 merozoítas, em geral 8, em agrupamentos dispersos; alguns aparentemente sem citoplasma; PIGMENTO: concentrado.</p>	 <p>As formas jovens e algumas das maduras são difíceis de serem distinguidas dos trofozoítas maduros. FORMAS MADURAS: redondas, compactas. CROMATINA: única, bem definida; PIGMENTO: difuso, fino. Há formas desgastadas somente com cromatina e pigmento.</p>	<p><i>P. malariae</i></p> <p>Encontrado em todos os estágios.</p>

Figura 6: Estágio do parasita no sangue periférico.

Fonte: OMS, 2000 p.42, 43

Estes métodos também possibilitam quantificar a intensidade do parasitismo, mediante a determinação da parasitemia por volume (μl ou mm^3) de sangue. Na prática, o método da gota espessa é o mais utilizado, uma vez que a concentração do sangue por campo microscópico favorece o encontro do parasito (BRASIL, 2005).

Os imunotestes, também chamados testes rápidos (exemplo: OpitMAL), nos últimos anos vêm sendo desenvolvidos, com a finalidade de serem utilizados em

áreas malarígenas, onde é impraticável a técnica da gota espessa (BRASIL, 2001). Os testes rápidos são de grande utilidade em localidades endêmicas de difícil acesso onde não é viável o estabelecimento de um posto para diagnóstico microscópico da rede e em situações de surto, nas quais a instabilidade da situação requer solução de ofertas de serviço em curto prazo e resposta rápida com tratamento específico de acordo com a espécie (BRASIL, 2008).

3. OBJETIVO

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a ocorrência de malária em mulheres na idade fértil hospitalizadas com a infecção adquirida, na microrregião de Itaituba, no período de 2005 a 2007.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) verificar a situação epidemiológica da malária na população geral e no grupo das gestantes através da magnitude dos valores da IPA, na microrregião e no município de Itaituba, no contexto do Estado do Pará;
- b) estimar a incidência de internações de mulheres na idade fértil (gestantes e não-gestantes), com malária, considerando a espécie de plasmódio causadora da infecção;
- c) determinar o perfil da doença em mulheres hospitalizadas considerando a idade, procedência e espécie de plasmódio infectante;
- d) avaliar o tempo de internação segundo o estado gestacional e a espécie de plasmódio infectante das internadas;
- e) avaliar e comparar a densidade parasitária em infectadas por *P. vivax* e *P. falciparum*;
- f) descrever o quadro clínico-laboratorial comparando o grupo de gestantes com o de não-gestantes em idade fértil;
- g) descrever os esquemas terapêuticos utilizados no grupo de gestantes e não-gestantes.

4. METODOLOGIA

4.1. ÁREA DE ABRANGÊNCIA DO ESTUDO

O presente estudo abrange a microrregião de Itaituba. Esta microrregião juntamente com a de Altamira compõe a chamada mesorregião do Sudoeste Paraense, que se caracteriza, por imensa superfície recoberta por floresta úmida de terra firme delimitadas pelas bacias dos rios Tapajós e Xingu. O extrativismo vegetal e mineral ainda mantêm posição de liderança no quadro de atividades da microrregião de Itaituba, de onde são extraídas madeira, lenha, castanha-do-pará, açaí, borracha, ouro, calcário e cassiterita, entre outros produtos. A irregularidade das condições de tráfego rodoviário, apesar do caráter estratégico das estradas e as grandes distâncias dos centros consumidores, entre outros problemas, limitam o desenvolvimento agrícola da área, apesar do planejamento oficial. Ainda assim, cultivam-se arroz, mandioca, pimenta-do-reino, cacau e milho. A microrregião conta ainda com reservas de salgema e pecuária para corte, de proporções modestas em relação às demais atividades e tem no município de Itaituba o seu maior centro urbano (IBGE, 1991).

O município de Itaituba está localizado na região Sudoeste do Estado do Pará, conhecida como “Zona Fisiográfica do Rio Tapajós”. Limita-se ao Norte com o município de Aveiro, ao Sul com os municípios de Novo Progresso e Jacareacanga, a Leste com os municípios de Altamira, Rurópolis e Trairão, e a Oeste com o Estado do Amazonas (IBGE, 1991) (Figura 7).

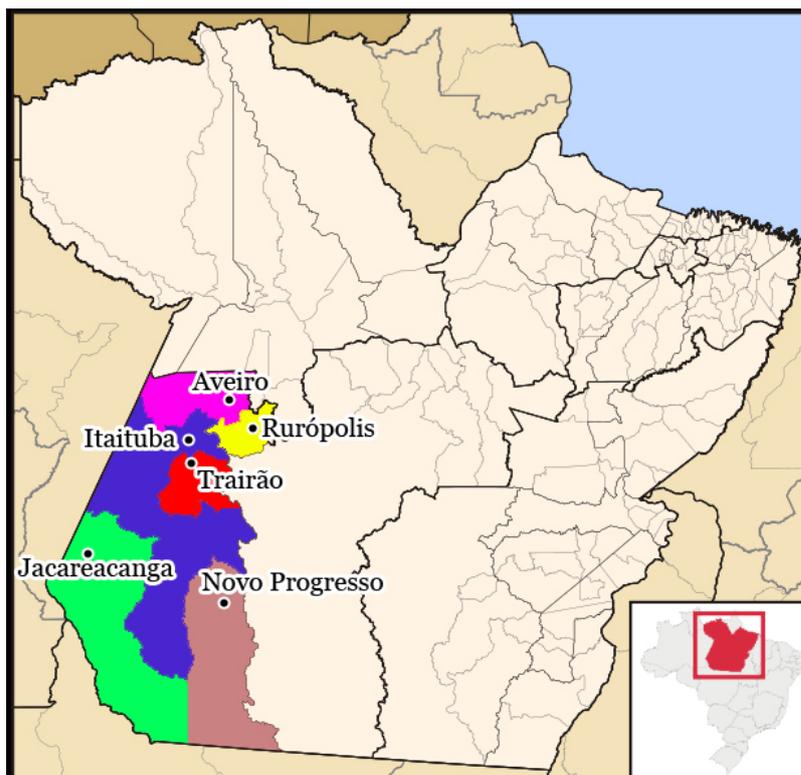


Figura 7: Localização geográfica da microrregião de Itaituba.

Fonte: IBGE

A sede do município, está situada às margens do Rio Tapajós, distante de Belém 891 km em linha reta, sendo hoje a quinta sede municipal mais afastada da capital. Possui como coordenadas geográficas 04° 16' 34" de latitude sul, e 55° 59' 06" de longitude oeste. Sua altitude é de 45 metros. Essa região é conhecida também como "Província Aurífera do Tapajós", sendo considerada a maior região produtora de ouro do país e a maior área contínua de extração de ouro da América do Sul, superior a 100.000 km² (PRIMAZ, 1996). Possui várias comunidades distribuídas às margens do Rio Tapajós, habitadas por famílias que vivem particularmente da agricultura da mandioca e da pesca de subsistência (PINHEIRO et al. 2000, 2003; SANTOS et al. 2000).

4.2. TIPO DE ESTUDO

Estudo descritivo, retrospectivo e de caráter exploratório da situação epidemiológica da malária na região de Itaituba.

4.3. POPULAÇÃO-ALVO

Mulheres em idade reprodutiva residentes na microrregião de Itaituba.

Embora segundo a definição internacional, a idade fértil da mulher esteja restrita à faixa etária de 15 a 49 anos; no Brasil, com base na experiência dos Comitês de Mortalidade Materna, nas estatísticas de registros vitais e de procedimentos médicos realizados, corresponde ao intervalo de 10 a 49 anos (BRASIL, 2002), provavelmente, devido à ocorrência, relativamente freqüente, de gravidez em mulheres com menos de 15 anos.

4.4. POPULAÇÃO DE ESTUDO

Participaram do presente estudo mulheres de 10 a 49 anos acometidas de malária, por *P. vivax* ou *P. falciparum*, que foram internadas no HMI, no período de 01/01/2005 a 31/12/2007. Foram considerados todos os casos (gestantes e não-gestantes) com diagnóstico parasitológico positivo para malária por *P. vivax* ou por *P. falciparum*, independentemente das mesmas serem portadoras de algum outro tipo de agravo à saúde.

4.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram definidas como "casos" todas as pacientes residentes na área de estudo, internadas no período estabelecido, no HMI, na faixa etária de 10 a 49 anos com sintomas clínicos de malária confirmados pela presença de formas assexuadas (ou sexuadas) de *P. vivax* ou *P. falciparum* em gota espessa de sangue periférico, corada pelo Giemsa. A gravidez foi confirmada através de exame clínico, exame ultrassonográfico ou teste de gravidez na urina ou no sangue.

4.6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas todas as mulheres em idade fértil portadoras de malária por *P. malariae*, de formas mistas de malária, e também as pacientes residentes fora da área geográfica da microrregião de Itaituba.

4.7. DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE PARA A PESQUISA:

4.7.1 Obtidas dos relatórios do SIVEP-Malária / MS

- a) IPA: número de lâminas positivas para plasmódio dividido pela população da área (Resumo Epidemiológico – Pará – 2007); por microrregião e por município da microrregião de Itaituba (Anexo 1);
- b) número de exames para pesquisa de plasmódio e número de lâminas positivas em pessoas do sexo feminino e em gestantes segundo a área (urbana ou rural) de acordo com as características das localidades (Proporção de Lâminas positivas em grávidas – Município de Itaituba – 2005 a 2007) (Anexo 2).

4.7.2 Obtidas dos prontuários do HMI

- a) procedência: diz respeito ao município de residência e/ou local provável de infecção (área urbana ou rural);
- b) idade: refere-se à idade cronológica da paciente, calculada, quando possível, pela data de nascimento;
- c) espécie de *Plasmodium* infectante: já definida nos critérios de inclusão (item 4.5);
- d) densidade parasitária: diz respeito à primeira quantificação de formas assexuadas do parasito no sangue periférico (parasitemia), através da estimativa da parasitemia a partir de avaliação semi-quantitativa, de acordo com a tabela contida no Anexo 3;
- e) manifestações clínicas mais freqüentes: refere-se aos principais sinais e sintomas (quadro clínico predominante) referidos pelas pacientes na admissão hospitalar;
- f) período de hospitalização: diz respeito ao intervalo de tempo decorrido entre a data de internação e a data da alta (permanência hospitalar)
- g) resultados dos exames laboratoriais complementares à internação: refere-se aos resultados dos principais exames para avaliação clínica global das pacientes, resumidos nas dosagens da uréia, creatinina,

aminotransferases (AST e ALT), bilirrubinas (total, direta e indireta), glicose, hemoglobina e do hematócrito; cujos métodos utilizados no HMI e os respectivos valores de referencia, encontram-se no Anexo 4.

- h) terapêutica adotada: drogas antimaláricas utilizadas (associadas ou isoladamente) no tratamento das pacientes durante o período de hospitalização.
- i) ocorrência de óbito: registro de óbitos de pacientes acontecidos durante o período de hospitalização.
- j) período gestacional em que foi infectada: refere-se ao trimestre em que provavelmente ocorreu a infecção.
- k) condições do conceito: refere-se às condições do produto gestacional, nos casos em que o parto ou a interrupção da gravidez tenha ocorrido durante o período de hospitalização, resumindo-se em aborto, natimorto, nativo prematuro ou não, com ou sem malária neonatal.
- l) peso ao nascer: peso corporal do nativo (prematuro ou não) medido logo após o parto.

4.8. PROCEDIMENTOS PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO

4.8.1 Levantamento dos dados epidemiológicos referentes às variáveis identificadas nos itens 3.7.1 (“a” e “b”).

4.8.2 Cálculo da IPA média para o conjunto dos nove municípios classificados como de alta transmissão de malária, no estado do Pará, em 2007.

4.8.3 Cálculo da IPA por microrregiões geográficas, para o ano de 2007.

4.8.4 Determinação da intensidade de transmissão da malária através da magnitude do valor da IPA, em cada um dos municípios da microrregião de Itaituba no ano de 2007.

4.8.5 Determinação da frequência de gestantes com lâminas positivas segundo a

espécie de plasmódio infectante, no município de Itaituba, para o triênio 2005-2007.

4.8.6 Levantamento dos dados registrados nos prontuários das pacientes com malária, hospitalizadas no período de 01/01/2005 a 31/12/2007, através da transcrição dos mesmos para formulários especificamente elaborados para a pesquisa (Apêndice 1), contendo as seguintes variáveis:

a) para o grupo das não-gestantes (formulário A):

Nome, procedência, idade, espécie de *Plasmodium* infectante (*vivax* ou *falciparum*), densidade parasitária, manifestações clínicas mais freqüentes, data da internação, resultados dos principais exames laboratoriais complementares à internação, terapêutica adotada, ocorrência de óbito durante a internação e data da alta.

b) para o grupo das gestantes (formulário B):

Além das variáveis citadas no item anterior, coletar dados relativos ao período gestacional em que foi infectada e condições do conceito^(*). No caso de nativos coletar também o peso ao nascer.

^(*) apenas nos casos em que o parto (ou a interrupção da gravidez) tenha ocorrido durante o período de hospitalização.

4.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

Para o armazenamento dos dados e cálculo de indicadores clínico-epidemiológicos foi utilizado o software BioEstat 4.0 (Ayres et al, 2005).

Cada grupo de estudo será analisado através da descrição das variáveis envolvidas na casuística da presente pesquisa, sendo facultativo o uso de gráficos. Os dados oriundos de variáveis qualitativas serão tabulados e estudados através de proporções e aplicação de teste de significância estatística (Quiquadrado ou Exato de Fisher), desde que haja indicação para tal procedimento; enquanto que os dados provenientes de variáveis quantitativas serão tabulados e estudados através de proporções, medidas de tendência central (média aritmética) e medidas de variabilidade (desvio-padrão). Quando houver necessidade de verificar se duas

médias diferem significativamente será utilizado o teste t de Student ou o teste Z, conforme o caso. Todos os testes estatísticos serão bicaudais e aplicados ao nível de significância de 5% ($\alpha = 5\%$). Em todas as análises considerou-se estatisticamente significativa uma probabilidade igual ou menor que 0,05 ($p \leq 0,05$).

Em seguida, os resultados serão confrontados entre os dois grupos de estudo e os achados serão comentados frente à literatura científica pertinente.

5. AVALIAÇÃO ÉTICA

5.1. AVALIAÇÃO RISCO E BENEFÍCIO DA PESQUISA

Partindo-se da consideração de que toda pesquisa envolvendo seres humanos poderá trazer algum tipo de risco, a presente pesquisa - que foi baseada na análise estatística de dados epidemiológicos já registrados -, apresenta um risco mínimo, cujo dano eventual imediato ou tardio, comprometendo o indivíduo e a coletividade, só poderá ocorrer por conta da quebra do sigilo sobre os dados obtidos e que poderá expor negativamente a imagem dos sujeitos da pesquisa. Para impedir que isso venha a ocorrer assumimos a plena responsabilidade da guarda das informações obtidas, ou seja, só terão acesso às pessoas diretamente envolvidas na pesquisa, especialmente aquelas que assumiram a condição de sujeitos da mesma.

Em relação aos benefícios que poderão advir desta pesquisa acreditamos que existe uma real possibilidade de que os conhecimentos adquiridos possam auxiliar num melhor entendimento da História Natural da Malária, na microrregião de Itaituba, no Estado do Pará e na Amazônia de modo geral, e, conseqüentemente, subsidiar a tomada de decisões no que se refere à adoção de medidas preventivas, sobretudo, nos níveis de prevenção secundária.

5.2. PARECER DE ÉTICA

Este projeto foi elaborado de acordo com as normas da Resolução 196/96 do CNS/MS, que estabelece normas éticas para pesquisas envolvendo seres humanos, e foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética (CEP) do NMT/UFGPA, sendo aprovado em reunião realizada em 10 de setembro de 2008, conforme parecer (Anexo 5).

6. RESULTADOS

Segundo dados do SIVEP-Malária/SVS/MS, o estado do Pará foi classificado em 2007 como área de médio risco para transmissão de malária, a exemplo do que ocorreu nos anos de 2005 e 2006, apresentando IPA igual a 10,7 exames positivos por 1000 habitantes. Entretanto, das 76.379 lâminas positivas registradas no referido ano, 38.822 (51,0%) estavam concentrados em apenas nove municípios, que por atingirem valor da IPA superior a 50 lâminas positivas por 1000 habitantes, foram classificados como áreas de alto risco de transmissão de malária, e que em conjunto alcançaram uma IPA média de 135,6, como pode ser visto na Tabela 2.

Tabela 2: Dados epidemiológicos dos municípios classificados como de alto risco de transmissão de malária – Pará – 2007.

Município	Nº de Lâminas positivas	População	IPA
Anajás	8.851	21.756	406,8
Pacajá	7.782	31.525	246,9
Anapú	1.240	5.972	207,6
Jacareacanga	4.936	36.296	136,0
S. J. Porfírio	1.082	9.462	114,4
Prainha	3.211	30.395	105,6
Goianésia do PA	2.705	32.591	83,0
Itaituba	7.428	96.784	76,7
Cachoeira do Piriá	1.587	21.559	73,6
Total	38.822	286.340	135,6

Fonte: SIVEP-Malária/SVS/MS (Relatório: Resumo Epidemiológico, Pará, 2007 – Anexo 1)

A distribuição das microrregiões de acordo com os valores da IPA é demonstrada no Gráfico 1.

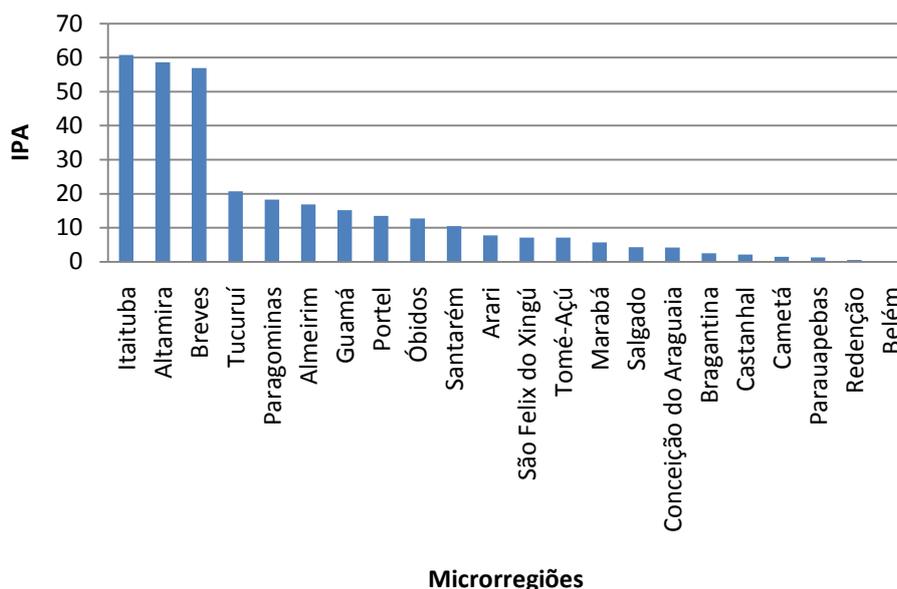


Gráfico 1: Valores da IPA por microrregiões geográficas – Pará – 2007.

Fonte: SIVEP-Malária/SVS/MS (Relatório: Resumo Epidemiológico, Pará, 2007 – Anexo 1)

Dentre as 22 microrregiões que compõem o estado do Pará, apenas três (Itaituba, Altamira e Breves) apresentaram valor da IPA superior a 50 exames positivos por 1000 habitantes, no ano de 2007, caracterizando-as como áreas de alto risco de transmissão de malária, com IPA de 60,8 para a microrregião de Itaituba, 58,6 para a de Altamira e 56,9 para a de Breves.

A Tabela 3 mostra para cada município da microrregião de Itaituba, o número de casos registrados de malária, o valor da IPA e o risco de transmissão da doença, em 2007.

Tabela 3: Distribuição dos casos de malária, valor da IPA e risco de transmissão por município da microrregião de Itaituba - 2007

Municípios	Número de casos positivos	IPA	Risco de transmissão
Rurópolis	7	0,2	Baixo
Aveiro	39	2,0	Baixo
Trairão	328	17,8	Médio
Novo Progresso	1.945	47,0	Médio
Itaituba	7.428	76,7	Alto
Jacareacanga	4.936	136,0	Alto
Total	14.683	60,8	Alto

Fonte: SIVEP-Malária/SVS/MS (Relatório: Resumo Epidemiológico, Pará, 2007 – Anexo 1)

Foram registrados nesta microrregião 14.683 casos de malária, observando-

se uma distribuição da IPA variando de 0,2 em Rurópolis (área de baixa transmissão) a 76,7 e 136,0, respectivamente, nos municípios de Itaituba e Jacareacanga (áreas de alta transmissão).

A Tabela 4 apresenta a distribuição dos casos de malária em gestantes de acordo com a procedência das pacientes, no município de Itaituba no período de 2005 a 2007.

Tabela 4: Distribuição dos casos de malária em gestantes de acordo com a procedência das pacientes – Município de Itaituba – 2005 a 2007.

Área de procedência	Exames realizados		Resultados positivos em gestantes	
	Mulheres	Gestantes	Número	%
Urbana*	5.706	520	373	71,7
Rural**	8.932	364	240	65,9
Total	14.638	884	613	69,3

* bairros

** povoados, garimpos e sítios

Fonte: SIVEP-Malária/SVS/MS (Relatório: Proporção de Lâminas para Grávidas, Município de Itaituba, 2005 a 2007 – Anexo 2)

No período de 2005 a 2007 foram realizados exames de gota espessa para malária em 14.638 pessoas do sexo feminino, dentre as quais 884 (6,0%) estavam gestantes. Dessas, 613 (69,3%) apresentaram resultados positivos, sendo 71,7% procedentes de zona urbana (bairros) e 65,9% de zona rural (povoados, garimpos e sítios).

A distribuição desses casos de acordo com a espécie de plasmódio e a procedência é demonstrada na Tabela 5, onde se observa os percentuais calculados sobre o número total de positivos.

Tabela 5: Distribuição das gestantes com malária de acordo com a procedência e a espécie de plasmódio – Município de Itaituba, 2005 a 2007

Espécie de plasmódio	Área urbana *		Área rural**		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<i>P. vivax</i>	175	46,9	110	45,8	285	46,5
<i>P. falciparum</i>	174	46,6	121	50,4	295	48,1
<i>P. malariae</i>	3	0,8	-	-	3	0,5
<i>P. vivax + P. falciparum</i>	21	5,6	9	3,8	30	4,9
Total	373	100,0	240	100,0	613	100,0

* bairros

** povoados, garimpos e sítios

Fonte: SIVEP-Malária/SVS/MS (Relatório: Proporção de Lâminas para Grávidas, Município de Itaituba, 2005 a 2007 – Anexo 2)

O teste do quiquadrado foi aplicado para verificar a possível associação entre a espécie de plasmódio infectante (*P. vivax* ou *P. falciparum*) e a área (urbana ou rural) de procedência das gestantes, resultando em $p > 0,05$.

As taxas de incidência para cada espécie de plasmódio, calculadas através da relação entre o número de casos registrados e o número de gestantes examinadas em cada tipo de localidade, estão colocadas no Gráfico 2, onde pode se observar que na área urbana (bairros) os valores das taxas de incidência de malária por *P. vivax* e por *P. falciparum* foram similares, atingindo, respectivamente, 33,7% (175/520) e 33,5% (174/520). Na zona rural as incidências variaram em função do tipo de localidade, observando-se que nos sítios as incidências foram idênticas para as duas espécies, com valor de 18,2% (2/11); nos povoados, a incidência de *P. vivax*, 38,6% (34/88) foi maior que a de *P. falciparum*, 31,8% (28/88), enquanto que nos garimpos ocorreu o inverso, ou seja, a incidência de *P. falciparum*, 34,3% (91/265) foi maior que a de *P. vivax*, 27,9% (74/265).

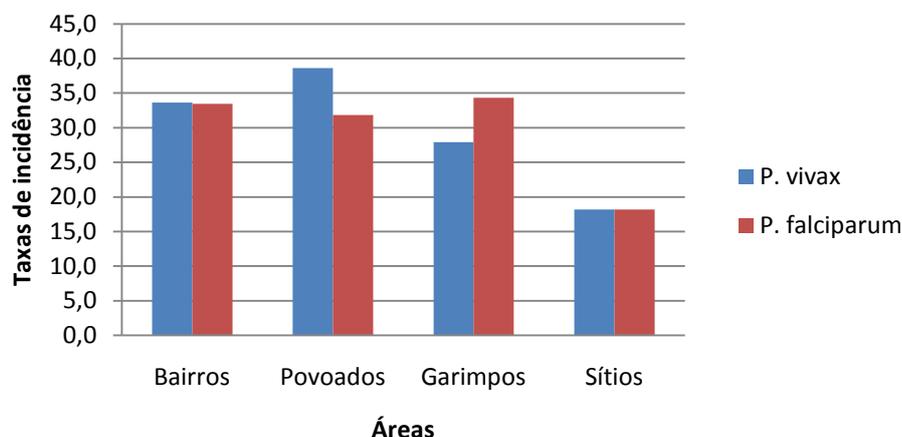


Gráfico 2: Taxas de incidência para *P. vivax* e *P. falciparum* de acordo com as características das localidades de procedência das grávidas – município de Itaituba, 2005 – 2007.

Fonte: SIVEP-Malária/SVS/MS (Relatório: Proporção de Lâminas para Grávidas, Município de Itaituba, 2005 a 2007 – Anexo 2)

Foi aplicado o teste do quiquadrado para estudar associação entre espécie de plasmódio infectante (*P. vivax* e *P. falciparum*) e o tipo de localidade rural (povoados, garimpos e sítios) tendo sido encontrado $p > 0,05$.

Dentre os 5.700 prontuários de pacientes hospitalizados no HMI, no período de 2005 a 2007 (número estimado de prontuários pesquisados com base nos dados do Relatório de Internações do HMI para o ano de 2007 – Anexo 6), apenas 30 (cinco em cada 1000 pessoas hospitalizadas) eram de mulheres em idade fértil, das

quais 13 com malária *vivax* (duas por 1000 internados) e 17 com malária *falciparum* (três por 1000 internados), cuja distribuição anual e por espécie de plasmódio infectante pode ser vista na Tabela 6, além das variações percentuais correspondentes aos números de internações ocorridas a cada ano.

Tabela 6: Registros de internações de mulheres em idade fértil (gestantes e não-gestantes) com malária e percentual de variação segundo a espécie de plasmódio infectante – HMI – 2005 a 2007.

Espécie de plasmódio	Nº de internadas / ano			Variação (%)		
	2005	2006	2007	2006/2005	2007/2006	2007/2005
<i>P. vivax</i>	4	7	2	75,0	-71,4	-50,0
<i>P. falciparum</i>	7	5	5	-28,6	-	-28,6
Total	11	12	7	9,1	-41,7	-36,4

Fonte: Prontuários do HMI

Na Tabela 7, são apresentadas as características das pacientes quanto a idade, procedência, tempo de internação e espécie de plasmódio infectante.

Tabela 7: Características dos casos de malária em mulheres na idade fértil, hospitalizadas no HMI, no período de 2005 a 2007.

Características	Gestantes (n=7)	Não-gestantes (n=23)	Total (n=30)	Valor de p
Idade (anos)				
$\bar{X} \pm DP$	19,14 \pm 2,61	26,65 \pm 8,04	24,90 \pm 7,80	< 0,05*
(min – max)	(15 a 23)	(15 a 41)	(15 a 41)	
Procedência n (%)				
Mun. Itaituba	6 (85,7)	21 (91,3)	27 (90,0)	>0,05**
Zona urbana	2 (33,3)	6 (28,6)	8 (29,6)	
Zona rural	4 (66,7)	15 (7,4)	19 (70,4)	
Outros municípios	1 (14,3)	2 (8,7)	3 (10,0)	>0,05**
Tempo de internação (dias)				
$\bar{X} \pm DP$	3,86 \pm 1,07	4,39 \pm 1,34	4,27 \pm 1,28	>0,05*
(min – max)	(3 a 6)	(3 a 8)	(3 a 8)	
Espécie de plasmódio n (%)				
<i>P. vivax</i>	3 (42,9%)	10 (43,5%)	13 (43,3%)	>0,05**
<i>P. falciparum</i>	4 (57,1%)	13 (56,5%)	17 (56,7%)	

* Teste t de Student.

** Teste Exato de Fisher.

Fonte: Prontuários do HMI.

Dentre os casos de malária em mulheres na idade fértil hospitalizadas no HMI-Itaituba, no período de 2005 a 2007, sete (23,3%) eram gestantes. A idade desse grupo variou de 15 a 23, tendo por média 19 anos de idade, enquanto que no grupo das não-gestantes a média foi 26, variando de 15 a 41 anos. A comparação entre os grupos estudados, através do Teste t de Student, evidenciou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Com relação à procedência, do total, 27 (90,0%) dos casos eram oriundos do

Município de Itaituba, dos quais 19 (70,4%), de zona rural.

Com relação ao tempo médio de internação hospitalar associada a malária, o grupo gestante gastou quatro (3,86) dias, e o de não-gestantes 4,39 dias, não havendo diferença significativa entre os grupos estudados ($p > 0,05$).

Com relação à espécie de plasmódio infectante, a espécie *P. falciparum* acometeu 57,1% no grupo de gestantes e 56,5% entre as não-gestantes; não sendo observada diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$). Os achados foram similares também para *P. vivax*.

Ainda com base nos dados da Tabela 7, o teste exato de *Fisher* foi aplicado para verificar associação entre a procedência (zona urbana e rural, das mulheres hospitalizadas com malária e a espécie de plasmódio infectante, considerando-se: a) o conjunto de mulheres em idade fértil, b) apenas o grupo gestante e c) apenas o grupo não-gestante, não sendo encontrada diferença significativa entre as variáveis estudadas nas três situações analisadas.

Em relação ao período gestacional em que provavelmente ocorreu a infecção, houve registro, entre as infectadas por *P. vivax*, de um caso no primeiro trimestre e dois no segundo; enquanto que, entre as parasitadas por *P. falciparum*, de um caso em cada trimestre gestacional, além de um em que o dado era ignorado.

A densidade parasitária, excluindo-se seis prontuários (dois casos de malária por *P. vivax* e um por *P. falciparum*, de cada grupo de estudo) que não apresentavam tais valores, está apresentada nas Tabela 8 e Tabela 9, onde se pode verificar que a parasitemia apresenta associação estatisticamente significativa com a espécie de plasmódio (Tabela 8), o mesmo não ocorrendo com a ausência ou presença do estado gestacional (Tabela 9).

Tabela 8: Densidade parasitária (por mm³ de sangue), segundo a espécie de plasmódio infectante, em mulheres na idade fértil, internadas com malária, no HMI, 2005 a 2007.

Densidade parasitária	<i>P. vivax</i> (%)	<i>P. falciparum</i> (%)	Total(%)
< 10.000	9 (100,0)	8 (53,3)	17 (70,8)
≥ 10.000	-	7 (46,7)	7 (29,2)
Total	9 (100,0)	15 (100,0)	24 (100,0)

Teste Exato de *Fisher*. $p < 0,05$

Fonte: Prontuários do HMI.

Tabela 9: Densidade parasitária (por mm³ de sangue), segundo ausência ou presença do estado gestacional, em mulheres na idade fértil, internadas com malária, no HMI, 2005 a 2007.

Densidade parasitária	Gestantes(%)	Não-gestantes(%)	Total(%)
< 10.000	2 (50,0)	15 (75,0)	17 (70,8)
≥ 10.000	2 (50,0)	5 (25,0)	7 (29,2)
Total	4 (100,0)	20 (100,0)	24 (100,0)

Teste Exato de Fisher: $p > 0,05$

Fonte: Prontuários do HMI.

Na Tabela 10, cada sintoma registrado foi analisado isoladamente segundo a espécie de plasmódio infectante e o estado gestacional (gestantes e não-gestantes), através do teste exato de Fisher, não sendo evidenciada diferença estatisticamente significativa dentre os valores registrados no presente estudo. O mesmo ocorreu na Tabela 11, onde foi adotado o mesmo procedimento de análise levando em consideração cada um dos sinais detectados nas pacientes.

Tabela 10: Sintomas registrados em gestantes e não-gestantes internadas com malária, segundo a espécie de plasmódio infectante – HMI -2005 a 2007.

Sintomas	Gestantes		Não-gestantes	
	<i>P. vivax</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. falciparum</i>
Cefaléia	2	1	7	10
Calafrios	2	1	6	8
Vômitos	2	1	6	7
Dores abdominais	2	2	8	4
Anorexia	-	-	3	3
Disúria	-	1	1	-
Artralgia	-	1	-	1
Mialgia	-	1	-	2
Lombalgia	-	-	2	-

$p > 0,05$

Fonte: Prontuários do HMI.

Tabela 11: Sinais observados em gestantes e não-gestantes internadas com malária, segundo a espécie de plasmódio infectante – HMI -2005 a 2007.

Sinais	Gestantes		Não-gestantes	
	<i>P. vivax</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. falciparum</i>
Febre	3	2	8	10
Palidez cutâneo-mucosa	2	4	6	7
Icterícia	1	2	1	2
Colúria	-	1	1	-
Hematúria	-	-	1	-

$p > 0,05$

Fonte: Prontuários do HMI.

Com base nos dados das Tabela 10 e Tabela 11, foi elaborada a Tabela 12 onde pode ser observada a proporção de sinais e sintomas mais freqüentes em gestantes e não-gestantes, independentemente da espécie de plasmódio.

Tabela 12: Manifestações clínicas mais freqüentes de malária em mulheres na idade fértil hospitalizadas no HMI – 2005 a 2007.

Sinais e sintomas	Gestantes		Não-gestantes		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Febre	5	71,4	18	85,7	23	82,1
Cefaléia	3	42,9	17	81,0	20	71,4
Palidez cutâneo-mucosa	6	85,7	13	61,9	19	67,9
Calafrios	3	42,9	14	66,7	17	60,7
Vômitos	3	42,9	13	61,9	16	57,1
Dor abdominal	4	57,1	12	57,1	16	57,1
Anorexia	-	-	6	28,6	6	21,4
Icterícia	3	42,9	3	14,3	6	21,4

Obs.: Duas não-gestantes apresentavam dados ignorados nos prontuários.

Fonte: Prontuários do HMI.

Os exames laboratoriais complementares à admissão hospitalar, realizados durante o período de internação, são apresentados na Tabela 13 onde se pode observar as variações (elevações ou reduções) encontradas, nas dosagens que foram objetos da presente pesquisa, com os respectivos valores de “p”, observando-se que as gestantes apresentaram maior proporção de alteração (elevação) das aminotransferases ($p < 0,05$).

Tabela 13: Exames laboratoriais em mulheres na idade fértil com malária: dosagens realizadas, resultados alterados e % correspondente, segundo a presença ou ausência do estado gestacional – HMI – 2005 a 2007.

Especificação	Gestantes			Não-gestantes			p ^(**)
	dosagens	resultados alterados ^(*)	%	dosagens	resultados alterados ^(*)	%	
Uréia	2	2	100,0	6	1	16,7	> 0,05
Creatinina	2	2	100,0	8	1	12,5	> 0,05
AST	3	3	100,0	9	1	11,1	< 0,05
ALT	3	3	100,0	9	-	-	< 0,05
Bilirrubina diret.	-	-	-	3	2	66,7	-
Bilirrubina indir.	-	-	-	3	-	-	-
Bilirrubina total	-	-	-	3	2	66,7	-
Glicose	5	1	20,0	9	1	11,1	> 0,05
Hemoglobina	2	2	100,0	10	7	70,0	> 0,05
Hematócrito	2	2	100,0	10	8	80,0	> 0,05

(*) resultados alterados: elevação da uréia, da creatinina, das aminotransferases (AST e ALT), das bilirrubinas (direta, indireta e total); e, redução da glicose, da hemoglobina e do hematócrito.

(**) Teste Exato de Fisher.

Fonte: Prontuários do HMI.

As principais complicações provavelmente associadas à malária que foram diagnosticadas no presente estudo estão colocadas Gráfico 3, que mostra as suas respectivas proporções em gestantes e não-gestantes, onde se pode observar que hipoglicemia, icterícia e colúria foram diagnosticadas em proporções iguais entre gestantes (50,0%) e não-gestantes (50,0%); insuficiência renal foi mais observada em gestantes (66,7%) que em não-gestantes (33,3%); parasitemia elevada foi mais registrada em não-gestantes (71,4%) que em gestantes (28,6%), o mesmo ocorrendo com anemia que foi também mais detectada entre não-gestantes (77,8%) que em gestantes (22,2%); e, finalmente, hematúria, diagnosticada apenas no grupo não-gestante (100,0%).

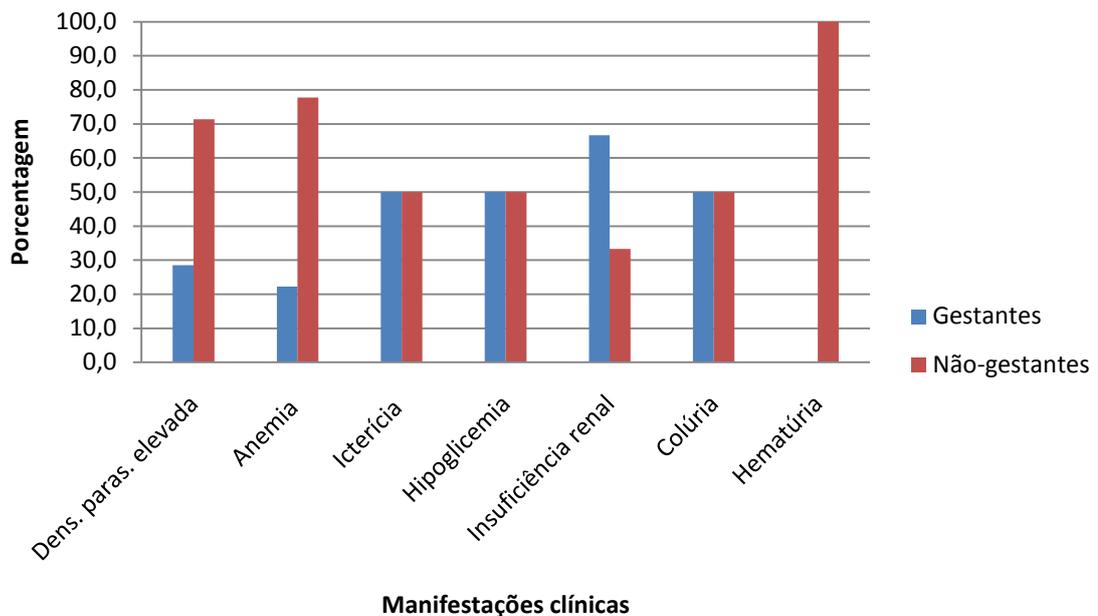


Gráfico 3: Sinais sugestivos de malária complicada segundo a presença ou ausência do estado gestacional em mulheres na idade fértil internadas no HMI – 2005 a 2007.

Fonte: Prontuários do HMI.

Apesar da ocorrência dessas complicações não houve registro de óbito durante o período de internação hospitalar, e todas as pacientes receberam alta “melhoradas”; devendo-se ressaltar que uma paciente gestante de 21 anos de idade, infectada por *P. falciparum* provavelmente no segundo trimestre de gravidez, e que desenvolveu densidade parasitária equivalente a quatro cruzeiros (faixa superior a 100.000 parasitos/mm³ de sangue), foi liberada do HMI a pedido da família, que assumiu a responsabilidade pelo restante do tratamento, sendo desconhecido o desfecho do caso.

Intercorrências sobre os cursos das gestações ocorreram em duas pacientes: um caso de óbito fetal (segundo trimestre de gestação) em paciente portadora de malária por *P. vivax* e um caso de parto prematuro (oitavo mês gestacional) em paciente infectada por *P. falciparum*, que resultou em nativivo do sexo feminino, com baixo peso ao nascer (2400g), sendo desconhecida informação sobre a transmissão vertical.

Com relação à terapêutica adotada, os principais medicamentos antimaláricos utilizados estão na Tabela 14 (segundo a presença ou ausência do estado gestacional) e Tabela 15 (segundo a espécie de plasmódio infectante), nas quais observa-se que a cloroquina, isoladamente, foi usada exclusivamente entre as gestantes, sendo três para tratamento de malária por *P. vivax* e dois para malária por *P. falciparum*; enquanto que para as duas grávidas restantes, ambas com malária por *P. falciparum*, foi administrada quinina, isoladamente, para uma e, artemeter, também isoladamente, para a outra.

Para as não-gestantes, o esquema preferencial adotado foi a cloroquina associada à primaquina, no tratamento da malária por *P. vivax*, vindo em seguida, o artemeter, isoladamente, em quatro pacientes com malária por *P. falciparum*; a quinina associada à doxiciclina, em três casos, sendo um caso de malária por *P. vivax* e dois por *P. falciparum* e, o coartem (artemeter + lumefantrina) em dois casos de malária por *P. falciparum*. Para os quatro casos restantes foram usados os seguintes esquemas: quinina + clindamicina, primaquina + mefloquina, artemeter IM + doxiciclina e artesunato, isoladamente; sendo um para cada caso e todos contra malária por *P. falciparum*.

Tabela 14: Medicamentos antimaláricos administrados às mulheres em idade fértil segundo a presença ou ausência do estado gestacional – HMI – 2005 a 2007.

Medicamentos antimaláricos	Gestantes nº (%)	Não-gestantes nº (%)	Total nº (%)
Cloroquina	5 (100,0)	-	5 (100,0)
Quinina	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)
Artemeter	1 (20,0)	4 (80,0)	5 (100,0)
Cloroquina + primaquina	-	9 (100,0)	9 (100,0)
Quinina + doxiciclina	-	3 (100,0)	3 (100,0)
Coartem	-	2 (100,0)	2 (100,0)
Quinina + clindamicina	-	1 (100,0)	1 (100,0)
Primaquina + mefloquina	-	1 (100,0)	1 (100,0)
Artemeter IM + doxiciclina	-	1 (100,0)	1 (100,0)
Artesunato	-	1 (100,0)	1 (100,0)
Total	7 (23,3)	23 (76,7)	30 (100,0)

Fonte: Prontuários do HMI.

Tabela 15: Medicamentos antimaláricos administrados às mulheres em idade fértil segundo a espécie de plasmódio infectante – HMI – 2005 a 2007.

Medicamentos antimaláricos	<i>P. vivax</i> nº (%)	<i>P. falciparum</i> nº (%)	Total nº (%)
Cloroquina	3 (60,0)	2 (40,0)	5 (100,0)
Quinina	-	2 (100,0)	2 (100,0)
Artemeter	-	5 (100,0)	5 (100,0)
Cloroquina + primaquina	9 (100,0)	-	9 (100,0)
Quinina + doxiciclina	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100,0)
Coartem	-	2 (100,0)	2 (100,0)
Quinina + clindamicina	-	1 (100,0)	1 (100,0)
Primaquina + mefloquina	-	1 (100,0)	1 (100,0)
Artemeter IM + doxiciclina	-	1 (100,0)	1 (100,0)
Artesunato	-	1 (100,0)	1 (100,0)
Total	13 (43,3)	17 (56,7)	30 (100,0)

Fonte: Prontuários do HMI.

7. DISCUSSÃO

Embora na área geográfica correspondente à Amazônia Legal os graus de risco de adoecimento de malária sejam classificados como médios (IPA igual a 26,6 em 2005; 22,9 em 2006 e, 18,6 em 2007), em certos Estados as populações estão sujeitas a riscos bem mais elevados como o Acre (IPA igual a 87,3 em 2005; 130,3 em 2006 e, 68,6 em 2007), Amazonas (IPA igual a 71,6 em 2005; 54,9 em 2006 e, 57,6 em 2007), Rondônia (IPA igual a 75,3 em 2005; 61,0 em 2006 e, 47,6 em 2007) e Roraima (IPA igual a 82,1 em 2005; 48,1 em 2006 e, 33,6 em 2007). (BRASIL, 2007, 2008).

No Estado do Pará, assim como na Amazônia Legal, os valores da IPA para o período de estudo também foram médios (18,2 em 2005; 14,1 em 2006 e, 10,7 em 2007 – BRASIL, 2007, 2008), entretanto, a análise dos dados do SIVEP-Malária para o ano de 2007, evidenciou que mais da metade (51,0%) dos casos notificados naquele ano em todo o Estado, foram oriundos apenas dos nove municípios que foram classificados como de alto risco de transmissão da doença (IPA conjunta igual a 135,6 exames positivos / 1000 habitantes).

Ainda através da análise dos dados do SIVEP-Malária, 2007, foi confirmado na microrregião de Itaituba a condição de área de alto risco de transmissão de malária, obtendo a IPA de valor mais elevado (60,8 exames/1000 habitantes), dentre as 22 em que se encontram distribuídos os municípios paraenses; sendo interessante ressaltar que na microrregião de Itaituba, embora o maior número de casos positivos tenha sido registrado no município de Itaituba (50,6%), a IPA de valor mais elevado foi registrada no município de Jacareacanga, em função do menor contingente populacional.

No caso da microrregião de Itaituba, pela caracterização e descrição de sua área geográfica (item 4.1: metodologia), observa-se a coexistência de vários fatores, que acabam por configurar uma estrutura epidemiológica altamente favorável à transmissão da malária, com destaque para os diversos garimpos de ouro existentes na área, dada a explosiva atração que exercem sobre o homem (BRASIL, 1978 apud FRAIHA; BRITTO, 1983). Na região norte de Mato Grosso, notadamente no final da década de 80 e início de 90, os garimpos constituíram-se em focos de atração de contingentes populacionais, fato que provocou uma elevação da

incidência de malária na região (SABROZA et al. 1995). Dos 13.609 casos de malária registrados em garimpos na Amazônia Legal no ano de 2007, cerca de 7.230 (53,1%) ocorreram no estado do Pará (BRASIL 2008).

Com relação às grávidas, é interessante ressaltar que apesar de nenhuma das gestantes internadas com malária no HMI (seis oriundas do município de Itaituba: duas da área urbana e quatro da área rural), no período de 2005 a 2007, ter feito alusão à história de passagem por áreas de garimpagem antes do acometimento, a análise dos dados do SIVEP-Malária no mesmo período (Gráfico 2) evidenciou que 265 gestantes eram procedentes de garimpos do município de Itaituba, e que 74 (27,9%) delas, apresentaram exame parasitológico positivo para *P. vivax* e 91 (34,3%) para *P. falciparum*.

As taxas de incidência de internação de mulheres em idade reprodutiva com malária *vivax* e *falciparum* diagnosticadas foram, respectivamente, duas e três por 1000 pessoas internadas no HMI. Esses valores indicam que as proporções de internações por *P. vivax* e *P. falciparum* foram similares, quando seria esperado maior proporção de internações por *P. falciparum*, espécie responsável pela forma mais grave da doença, não perdendo de vista a possibilidade da influencia de outras enfermidades concomitantes.

Com relação ao período em que as pacientes permaneceram hospitalizadas (Tabela 7), observou-se que o tempo médio de internação para o grupo das gestantes, tanto para infectadas por *P. vivax* como para infectadas por *P. falciparum*, foi bem menor do que os achados em estudo realizado em Rio Branco/AC/Brasil (JARUDE; TRINDADE; TAVARES NETO, 2003); devendo-se ressaltar que, contrariamente ao que poderia ser esperado, o tempo médio de internação das gestantes foi menor do que o das não-gestantes, fato cuja explicação mais plausível talvez seja a diferença da gravidade dos casos nos dois grupos e/ou a concomitância de outras patologias capazes de agravar a evolução da malária entre as não-gestantes.

Apesar do tempo médio de internação ter sido maior entre as gestantes infectadas por *P. falciparum* do que por *P. vivax*, a diferença encontrada não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$), discordando do achado no estudo de (JARUDE; TRINDADE; TAVARES NETO, 2003). Também, no presente estudo, a

comparação entre os tempos médios de internação segundo a espécie de plasmódio, no grupo das não-gestantes, foi similar à encontrada no grupo das gestantes.

O perfil das mulheres em idade fértil internadas no período de estudo com malária por *P. vivax* ou por *P. falciparum*, corresponde a de pacientes jovens, a maioria na faixa etária de 20 a 29 anos (46,6%), sendo importante ressaltar que no grupo das não-gestantes o percentual correspondente à mesma faixa etária ascendeu a 47,8% enquanto que no grupo das gestantes, a maioria das pacientes tinha idade superior a 20 anos (57,1%), proporção bem mais elevada do que a encontrada por outros autores (MENEZES; MARTINEZ-ESPINOSA; FERREIRA, 2006), (JARUDE; TRINDADE; TAVARES NETO, 2003), (SOUZA et al. 2005). No presente estudo a comparação das médias das idades entre não-gestantes e gestantes evidenciou que essas eram mais jovens ($p < 0,05$).

No concernente à procedência, constatou-se que das 30 pacientes internadas no HMI 73,3% foram oriundas da área rural dos municípios componentes da microrregião de Itaituba, principalmente da própria cidade (63,3%), independente de estarem grávidas ou não; fato que talvez possa ser explicado pela maior incidência dos fatores de risco para a malária naquelas áreas – principalmente os ligados às condições de vida das populações – os quais somados a possíveis dificuldades de atendimento médico-hospitalar acabariam por determinar a expansão da doença naquelas comunidades (DUBOS, 1965, 1981 apud SILVA et al. 2006), e, conseqüentemente, forçar a busca por serviços de saúde nas cidades mais urbanizadas.

As razões entre o número de infectadas por *P. falciparum* e o de infectadas por *P. vivax* no conjunto das mulheres em idade fértil, no grupo das não-gestantes e no grupo das gestantes foram próximas, com valores, respectivamente, de 1,31, 1,30 e 1,33, refletindo ligeira supremacia pró-*falciparum* em todas as três circunstâncias, sobretudo no grupo das gestantes, onde outros estudos evidenciaram predomínio de malária *vivax* (MENEZES; MARTINEZ-ESPINOSA; FERREIRA, 2006), (JARUDE; TRINDADE; TAVARES NETO, 2003).

Em relação à densidade parasitária foi observado que a proporção de mulheres em idade fértil infectadas, na faixa a partir de 10.000 foi maior ($p < 0,05$)

entre as infectadas por *P. falciparum* (7/15 = 46,7%) quando comparadas àquelas por *P. vivax* (0/9 = 0,0%). A associação observada entre ausência ou presença do estado gestacional e a densidade parasitária foi casual ($p > 0,05$).

Apesar do número reduzido de gestantes foi observado, tanto para as portadoras de terçã benigna quanto de terçã maligna, que a distribuição dos casos segundo o período gestacional em que provavelmente ocorreu a infecção, mostrou certa regularidade (distribuição homogênea dos casos por trimestre gestacional), concordando com as observações de (PINHEIRO et al. 2002), contudo não corroboraram os achados de (JARUDE; TRINDADE; TAVARES NETO, 2003) e por (SOUZA et al. 2005), que encontraram, respectivamente, aumento proporcional do número de casos com o aumento do período gestacional, e, menor incidência de casos no primeiro trimestre de gravidez.

Como mostrado na Tabela 10, as manifestações clínicas mais freqüentes no grupo das gestantes foram palidez cutâneo-mucosa, febre e dor abdominal, enquanto que no das não-gestantes foram febre, cefaléia e calafrio. Maior proporção de grávidas com malária por *P. falciparum* apresentando mucosas descoradas e icterícia foi observada por (JARUDE; TRINDADE; TAVARES NETO, 2003), discordando, neste particular, com o observado no presente estudo, no qual não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa em qualquer uma das manifestações clínicas registradas; tendo sido observado o mesmo no grupo das não-gestantes.

A proporção de alteração das aminotransferases (ALT e AST) foi observada entre as gestantes ($p < 0,05$), sugerindo talvez, maior comprometimento hepático entre elas em relação às não-gestantes; por outro lado, no que se refere à espécie de plasmódio infectante, foi observado que no grupo das sete grávidas, a dosagem das aminotransferases foi realizada apenas entre três das quatro pacientes acometidas por malária *falciparum*, evidenciando resultados alterados em todos os casos. Segundo (FERREIRA; ALVARADO, 1991), a elevação dos teores destas enzimas hepáticas na malária é geralmente moderada e, em especial, ocorre nas formas graves causadas por *P. falciparum*. Em geral os níveis de alanina aminotransferase (ALT) e de aspartato aminotransferase (AST) dificilmente chegam a ultrapassar 200 unidades. No presente estudo, os valores máximos registrados foram de uma paciente grávida, com malária por *P. falciparum*, cujos valores de ALT

e AST foram, respectivamente, 97 e 114 unidades/mL.

Com relação ao Gráfico 3, de acordo com o Manual de Gravidez de Alto Risco (BRASIL, 2000), a malária pode conduzir uma gravidez à condição de alto risco, sendo geralmente esse risco, proporcional à intensidade da parasitemia. Neste estudo, quatro das sete gestante tinham registro da parasitemia no prontuário médico, dentre as quais, 50%, tinham parasitemia ≥ 10.000 , todas infectadas por *P. falciparum*. Este resultado, apesar do número pequeno da amostra, sugere a influência da resposta imunológica da gestante frente a esta espécie para explicar a ocorrência de malária na gravidez, com baixa parasitemia.

Em áreas endêmicas, as mulheres grávidas são, com relativa freqüência, acometidas pela malária. Nessas condições a malária pode determinar danos tanto para a mãe como para o feto. Aborto, parto prematuro (CHAGAS et al, 2009) e malária neonatal principalmente se a infecção ocorrer no último trimestre da gestação (FERREIRA, 2005). Neste estudo foi registrado um óbito fetal, no segundo trimestre da gestação com malária *vivax* e um parto prematuro no oitavo mês de gestação com malária *falciparum*.

A malária por *P. falciparum* durante a gravidez pode evoluir com sérias complicações para o organismo materno, indo desde anemia leve à intensa com evolução para o óbito, pode complicar com edema pulmonar, insuficiência hepática, insuficiência renal e hipoglicemia (FERREIRA, 2005).

A infecção por *P. vivax* determina geralmente, uma doença de evolução benigna, sem complicação. Entretanto, podem ocorrer formas graves associadas a esta espécie, com envolvimento cerebral, pulmonar e trombocitopenia (FERREIRA, 2005). Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no comprometimento cerebral e pulmonar associado ao *P. vivax* não estão esclarecidos.

Com relação à terapêutica adotada (Tabelas 14 e 15), O tratamento clássico da malária utiliza fármacos como a cloroquina, que atua destruindo o esquizonte. Geralmente esta droga é combinada com a primaquina que tem ação gametocida e hipnozoítica (FERREIRA, 2005). Esta associação tem apresentado grande resistência do *Plasmodium*.

Atualmente a principal estratégia farmacológica contra a malária proposta pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2006) envolve a terapia de combinação

baseada na artemisinina (ACT). Mais recentemente a OMS sugere a utilização de artemeter e lumefantrine (AL), artesunato e mefloquina (AS + MQ) e artesunato e sulfadoxina-pirimetamina (AS + SP) (BRASIL, 2000). Nenhuma associação foi empregada nas gestantes desse estudo. Entretanto, as associações administradas no grupo não gestante resultaram em grande percentual de cura. Por outro lado, artesunato, artemeter e quinino isoladas e, artemeter + lumefantrina (coartem) foram as drogas utilizadas com maior frequência no tratamento da malária por *P. falciparum*. Dentre as associações recomendadas somente uma, quinina com clindamicina foi utilizada para malária, porém, em mulher não-grávida.

De acordo com as recomendações do Manual de Gravidez de Alto Risco (BRASIL, 2000) a malária *vivax* deve ser tratada com cloroquina 10mg e, em casos graves através de infusão venosa, dose única diária, sendo a mesma dose para os casos leves, administrados por via oral. No tratamento da malária em gestante por *P. falciparum* é recomendado tratamento com sulfato de quinino na dose de oito a 10mg/Kg, via oral, por sete dias (BRASIL, 2000).

Neste estudo a cloroquina foi usada tanto no tratamento da malária *vivax* (três pacientes) como *falciparum* (duas pacientes), sendo que, nas pacientes com *P. vivax* não foi utilizada a associação cloroquina + primaquina, talvez devido ao conhecimento da existência de contra-indicação desta droga por causar hemólise fetal.

8. CONCLUSÃO

A microrregião de Itaituba, particularmente os municípios de Itaituba e Jacareacanga constituíram áreas de alto risco de transmissão de malária por apresentarem as maiores IPA's do estado, no ano de 2007.

A incidência de internações de mulheres em idade fértil com malária na microrregião de Itaituba acompanhou a tendência decrescente das internações por malária na Amazônia Legal, no triênio 2005 a 2007.

O perfil das internadas era predominantemente de jovens procedentes da área rural infectadas por *P. falciparum*.

O tempo médio de internação não foi diferente entre grávidas e não-grávidas assim como não foi diferente entre infectadas por *P. vivax* e por *P. falciparum*.

A densidade parasitária foi maior entre infectadas por *P. falciparum* do que por *P. vivax*, o mesmo não ocorrendo entre grávidas e não-grávidas.

Febre, cefaléia, palidez cutâneo-mucosa e os sinais laboratoriais de anemia foram as manifestações predominantes na clínica dos casos.

Dentre as gestantes, tanto nas infectadas por *P. vivax* quanto nas infectadas por *P. falciparum*, cloroquina isoladamente foi a droga antimalárica mais utilizada; entre as quais não foi usado qualquer esquema de associação de drogas.

Dentre as não-gestantes, nas infectadas por *P. falciparum*, a droga mais utilizada isoladamente foi artemeter, enquanto que as associações de drogas mais usadas foram quinina + doxiciclina e artemeter + lumefantrina (coartem). Já nas infectadas por *P. vivax*, não houve registro do uso de qualquer droga isoladamente, sendo que o esquema terapêutico de associação de drogas mais utilizado foi cloroquina + primaquina.

Qualquer gestante com malária diagnosticada – independentemente da espécie de plasmódio infectante – deve ser alvo de atenção diferenciada pelas instituições de saúde, haja visto que os casos de malária por *P. vivax* também podem evoluir de forma complicada, com prognóstico sombrio tanto para a mãe quanto para seu concepto, a exemplo do que geralmente acontece com os casos de malária por *P. falciparum*.

Uma possível inconsistência entre os dados das fichas do SIVEP-Malária e dos prontuários do HMI parece estar ocorrendo, apontando para a necessidade de maior rigor na obtenção dos dados, especialmente dos referentes à procedência, já que são utilizados para detecção do local provável de infecção e, conseqüentemente, na orientação de estratégias mais adequadas de controle da doença.

REFERÊNCIAS

ALECRIM, M. G. C.; ALECRIM W. D. Malária. In: CIMERMAN, S. CIMERMAN, B. (Org.) **Medicina Tropical**. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 105-118.

AYRES, M.; AYRES, M.JR.; AYRES, D.L.; SANTOS, A.S.S. **BioEstat 4.0: Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas**. Belém: Sociedade Civil Mamirauá. Brasília; DF; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), 2005. 324 p.

BRAGA, E. M.; FONTES, C. J. F. *Plasmodium* - Malária. In: NEVES, D. P. (Org.) **Parasitologia Humana**. 11. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 128-146.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Vigilância em Saúde: dengue, esquistossomose, hanseníase, malária, tracoma e tuberculose. **Cadernos de Atenção Básica**, 2 ed. Brasília, DF, MS, n. 21, p. 114, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde Departamento de Gestão de Políticas Estratégicas Área Técnica de Saúde da Mulher. **Gestação de Alto Risco**. Manual Técnico. 3 ed. Brasília, DF, MS, 2000. Disponível em: <<http://www.providaanapolis.org.br/gestao.htm>> em 19 jun. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Manual dos Comitês de mortalidade materna**. 2. ed. Brasília; 2002. 75p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Malária. **Plano de intensificação das ações de controle da malária na Amazônia Legal (PIACM), período julho de 2000 a dezembro de 2002**: Relatório de Gestão. 2. ed. rev. ampl. Brasília; 2004. 76p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia prático de tratamento de malária no Brasil**. Série A. Norma e Manuais Técnicos. Brasília; 2010. 35p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Ações de controle da malária**: manual para profissionais de saúde na atenção básica. 2. ed. Brasília; 2006. 52p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. **Guia para gestão local do controle da malária**: controle vetorial. 1. ed. Brasília; 2009. 59p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. **Guia para profissionais de saúde sobre prevenção da malária em viajantes**. 1. ed. Brasília; 2008. 24p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. **Situação epidemiológica da malária no Brasil, 2006**. Brasília; 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. **Situação epidemiológica da malária no Brasil, 2007**. Brasília; 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. **Guia para gestão local do controle da malária: diagnóstico e tratamento**. Brasília; 2008. 30p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Diagnóstico Laboratorial da Malária**. 1. ed. Brasília; 2005. 112p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Controle da Malária – PNCM**. Brasília; 2003. 132p.

CHAGAS, E. C. S.; NASCIMENTO, C. T.; SANTANA FILHO, F. S.; BÔTTOMENEZES, C. H.; MARTINEZ-ESPINOSA, F. E. Malária durante a gravidez: efeito sobre o curso da gestação na região Amazônica. **Rev. Panam. Salud. Publica**. v. 26, n. 3, 2009.

COURA, J. R.; SUAREZ-MUTIS, M. C. Mudanças no padrão epidemiológico da malária em área rural do médio Rio Negro, Amazônia brasileira: análise retrospectiva. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, n. 23, v. 4, p. 795 – 804, abril, 2007.

DI SANTI, S. M.; BOULOS, M. Protozoários - Malária. In: CIMERMAN, S. CIMERMAN, B. (Org.) **Parasitologia Humana e seus fundamentos gerais**. 2. ed. São Paulo; Atheneu, 2001. p. 139-155.

FASANO, P. R.; SUCCI, C. M.; WICKBOLD, D.; CAMPOI, G. M.; OLIVEIRA, K. M.; SANCOVSKI, M.; SILVA, P. D. V.; PEIXOTO, S.; CRUZ, V. L.; OLIVEIRA, T. O. Estudo analítico dos casos de mortalidade materna no Hospital de São Bernardo do Campo, no período de 1999 a 2002. **Arq. Med. ABC**, v. 29, n. 1, 2004. p. 22-27.

FERNANDEZ, N. E. P.; AREZ, A. P.; ROSÁRIO, V. Malária na gravidez: diversidade genética do *Plasmodium falciparum* na placenta e sangue periférico de mulheres grávidas. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 42, Teresina, 2006. **Resumos...** Teresina. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 39, p. 110, 2006. Suplemento.

FERREIRA, J. O.; LACERDA, M. V. G.; BRASIL, P.; LADISLAU, J. L. B.; TAUIL, P. L.; RIBEIRO, C. T. D. Malaria in Brazil: an overview. **Malaria Journal**. v. 9, n. 115, p. 1 – 15, 2010.

FERREIRA, M. S. Malária: Conceito, Etiologia e Ciclo Evolutivo. In: **FOCACCIA, R. (Ed)**. Tratado de Infectologia. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005 p. 1592 - 1634.

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

FRAIHA, H.; BRITTO, R. S. In: LINHARES, A. C. (Coord.) **Saúde na Amazônia**. 2. ed. rev. ampl. São Paulo; ANPES, 1983, p. 17-36.

FUNDAÇÃO INSTITUTO OSWALDO CRUZ - Departamento de Imunologia. **Imunologia e imunopatologia da malária**. Disponível em: <<http://imunologia.ioc.fiocruz.br/malaria/veronesi.pdf>>. Acesso em: 02 de set. de 2010.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. Centro Nacional de Epidemiologia. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 4. ed. rev. ampl. Brasília; FUNASA, 1998. cap. 5 – 19, p. 1-12.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. Centro Nacional de Epidemiologia. **Manual de terapêutica da malária**. 6. ed. rev. Brasília; FUNASA, 2001. 104p.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. Departamento de Controle de Doenças Transmitidas por Vetores. **Controle da Malária - Diretrizes Técnicas**. 1. ed. Brasília; FUNASA, 1995. 48p.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. Departamento de Operações. Coordenação de Controle de Doenças Transmitidas por Vetores. **Diagnostico e tratamento no controle da malária**: manual para pessoal de saúde de nível médio. Brasília; 1985. 62p.

IBGE. **Divisão regional do Brasil em mesorregiões e microrregiões geográficas – região Norte**. Rio de Janeiro; IBGE, v. 2, n. 1, 1991.

ITAITUBA. Prefeitura Municipal. **Programa de Integração Mineral do Município de Itaituba (PRIMAZ)**. Itaituba, 1996. 229 p.

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, 2003. p. 149-154.

LEORATTI, Fabiana Maria de Souza. **Influência de variantes de receptores de reconhecimento padrão na suscetibilidade à malária**. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5160/tde-19112008-173242/publico/FabianaMSLeoratti.pdf>> Acesso em: 02 set. 2010.

MARTINEZ-ESPINOSA, F. E.; ALECRIM, W. D.; RIBEIRO, C. T. D. Malária durante a gravidez na Região Amazônica: influência da paridade e da idade da gestação, na prevalência de infecção em gestantes de Coari, Amazonas, em 2001 e 2002. In: Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 41, 2005. Florianópolis.

Resumos... Florianópolis, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 38, p. 497, 2005. Suplemento.

MARTINEZ-ESPINOSA, F. E.; ALECRIM, W. D.; RIBEIRO, C. T. D. Malária durante a gravidez na Região Amazônica: suscetibilidade aumentada à infecção por *P. falciparum* em gestantes de Coari, Amazonas em 2001e 2002. In: Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 41, 2005. Florianópolis. **Resumos...** Florianópolis, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 38, p. 497-498, 2005. Suplemento.

MENEZES, C. H. A. B.; MARTINEZ-ESPINOSA, F. E.; FERREIRA, L. C. L. Efeitos da infecção malárica sobre o curso da gestação e do feto em pacientes da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. In: Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 42, 2006, Teresina. **Resumos...** Teresina, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 39, p. 107, 2006. Suplemento.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Tratamento da malária grave e complicada**: Guia de condutas práticas. 2. ed. Brasília, DF: 2000. 59p.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Guidelines for the treatment of malaria**. Disponível em: <[http://www.who.int/malaria/docs/Treatment Guidelines2006.pdf](http://www.who.int/malaria/docs/Treatment%20Guidelines2006.pdf)>. Acesso em 20 set. 2009.

PALUDISMO. In: BENENSON, Abram S., ed. **Manual para el control de las enfermedades transmisibles**. 16. ed. Washington, D. C., OPS, 1977. p. 350 – 359.

PARÁ. Secretária de Planejamento, **Novos municípios paraenses**: Jacareacanga: Belém; 1993. 24p.

PEREIRA, M. G. **Epidemiologia: teoria e prática**. Brasília, DF: Guanabara Koogan S. A., 1995, cap. 8, 12. p. 181 - 272.

PINHEIRO M. C. N.; ROCHA, A. C.; OLIVEIRA, A. M. M.; GOMES, M. G. S. Conseqüências materno-fetais da malária *falciparum* em múltipara semi-imune. Relato de caso. **Revista Paraense de Medicina**. v. 14, n. 2, mai./ago. 2000. p. 41-45.

PINHEIRO, M. C. N. **Exposição mercurial e defesas antioxidantes em mulheres ribeirinhas da Amazônia**, 2006. 144 p. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, 2006.

PINHEIRO, M. C. N.; ARAÚJO, M. T. F.; BRANCO, E.; BARATA, A. C. S.; DANTAS, R. T. S.; FERNANDES, W. C. S. Malária durante a gestação e baixo peso ao nascer em áreas endêmicas da Amazônia. **Revista Paraense de Medicina**. v. 16, n. 1, jan./mar. 2002. p. 25 - 28

PINHEIRO, M. C. N.; CRESCENTE, J. A. B.; CARDOSO, B. S.; GASPAR, M. G. Malária na Infância: Estudo clínico - epidemiológico em área de alta transmissão no Estado do Pará, Goiânia, 1996. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. n. 29, p. 176, 1996. Suplemento. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 32, Goiânia, 1996.

REDE INTERAGENCIAL DE INFORMAÇÕES PARA A SAÚDE. **Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações.** 2. ed. Brasília, DF: Organização Pan-Americana de Saúde, 2008. cap 3, p. 120.

REDE INTERAGENCIAL DE INFORMAÇÕES PARA A SAÚDE. **Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações.** 1. ed./ Brasília, DF: Organização Pan-Americana de Saúde, 2002. cap 3, p. 168-169.

RIBEIRO DIAS, F.; TOSTA, C. E. Dynamics and kinetics of natural killer cell cytotoxicity in human malaria as evaluated by a novel stepwise cytotoxicity assay. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** v. 39, n. 4, p. 357-364, jul./ago. 2006.

ROBERTS, C. W.; WALKER, W.; ALEXANDER, J. Sex - Associated Hormones and Immunity to Protozoan Parasites. **Clinical Microbiology Reviews,** July 2001, p. 476-488.

ROCHA, M. N. A.; FERREIRA, E. A. P.; SOUZA, J. M. Uma proposta de prevenção e controle da malária em pequenas comunidades. **Revista Paraense de Medicina.** v. 19, n. 4, p. 47-51 out./dez. 2005.

RODULFO, H.; DONATO, M.; QUIJADA, I.; PENA, A. 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.

SABROZA, P. C.; KAWA, H.; CAMPOS, W. S. Q. Doenças transmissíveis: ainda um desafio: In: MINAYO, C. (Org). **Os muitos brasis: saúde e população na década de 80.** Hucitec / ABRASCO, RJ, p. 177 – 244, 1995.

SÃO PAULO. Governo do Estado. Superintendência de Controle de Endemias. **Vetores e doenças – Malária.** Disponível em: <<http://www.sucen.sp.gov.br/atuac/malari.html>> Acesso em: 02 de set. 2010.

SILVA, A. R.; TAUIL, P. L.; BASTOS JÚNIOR, J. L.; MATOS, W. B.; COSTA, E. A. P.; GONÇALVES, E. G. R. Aspectos da transmissão focal da malária na ilha de São Luis, Maranhão. **Revista Brasileira de Medicina Tropical,** v. 39, n. 3, p. 250 – 254, mai. /jun. 2006.

SOUZA, J. M.; D'ALMEIDA COUTO, A. A. R.; SILVA, E. B.; ABDON, N. P.; SILVA, R. S. U. Malária. In: LEÃO, R. N. Q. (ed.) **Doenças Infecciosas e Parasitárias: enfoque amazônico.** Belém; CEJUP/UEPA, 1997. p. 645-669.

SOUZA, J. M.; PINTO, A. Y.; VENTURA, A. M.; NASCIMENTO, E.; VALENTE, M. I.; LIBONATI, R.; OHNISHI, M. D.; OLIVEIRA, T. Avaliação de grupos de risco com malária no Município de Belém: atenção às gestantes. Florianópolis; Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 38, p. 499-500, 2005. Suplemento. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 41, 2005. Florianópolis.

VIVIER, E.; ROETYNCK, S.; BARATIN, M.; JOHANSSON, S.; LEMMERS, C.; UGOLINI, S. Natural killer cells and malaria. **Immunological Reviews**, v. 214. p. 251-263, 2006.