



Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Oswaldo Cruz

Curso de Pós-graduação em Medicina Tropical

**ESTUDO DE PREVALÊNCIA DE MALÁRIA EM 6.402 MULHERES EM
IDADE REPRODUTIVA DO MUNICÍPIO DE COARI, AMAZONAS.**

Por

Flor Ernestina Martínez-Espinosa

Tese de Doutorado

Orientadores:

Professor Cláudio Tadeu Daniel Ribeiro

Professor Wilson Duarte Alecrim

2003

FLOR ERNESTINA MARTÍNEZ-ESPINOSA

**ESTUDO DE PREVALÊNCIA DE MALÁRIA EM 6.402 MULHERES EM
IDADE REPRODUTIVA DO MUNICÍPIO DE COARI, AMAZONAS.**

Tese apresentada à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ como requisito para obtenção do título de Doutor em Medicina.

Área de Concentração: Medicina Tropical.

Orientadores

Prof. CLÁUDIO TADEU DANIEL-RIBEIRO

Prof. WILSON DUARTE ALECRIM

Riode Janeiro

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ / FIOCRUZ
DEPARTAMENTO DE MEDICINA TROPICAL**

2003

FICHA CATALOGRÁFICA

Martínez-Espinosa Flor Ernestina.

Estudo de prevalência de malária em 6.402 mulheres em idade reprodutiva do Município de Coari, Amazonas / Flor Ernestina Martínez-Espinosa.

Rio de Janeiro, IOC, 2003.

V, 149 p. ilus.

Doutorado em Medicina (MedicinaTropical)

1. Malária 2. Gestação 3. *Plasmodium falciparum* 4. *Plasmodium vivax*
5. Bacia Amazônica 6. Estudo de Prevalência I. Título

Esta Tese foi desenvolvida com o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior -CAPES-, da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMT-AM) e contou com o suporte da Prefeitura de Coari através do Programa de Agentes Comunitários de Saúde (PACS-PSF) da Secretaria de Saúde Municipal.

À minha família

passado, presente, futuro

fonte de toda inspiração

principio e fim de todos meus

propósitos

...com amor a Franklin...

...por seu bem querer e apoio

infinito...

"...y a la abuela..."

SUMÁRIO

	Pag
SUMÁRIO	ii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	vii
1. DEFINIÇÃO DO PROBLEMA E JUSTIFICATIVA	1
2. ESTADO DE ARTE	5
2.1 Introdução	6
2.2 Aspectos Epidemiológicos	8
2.3 Aspectos Imunológicos	13
2.4 Aspectos Clínicos	23
2.5 Tratamento e Medidas de Controle	28
3. OBJETIVOS	31
4. CASUÍSTICA E METODOLOGIA	33
4.1 Área de Estudo	36
4.2 Método Operacional	53
5. RESULTADOS	62
5.1 Descrição da Casuística	64

5.2 Antecedentes Obstétricos	79
5.3 Malária	91
6. DISCUSSÃO	111
7. CONCLUSÕES	123
8. NOVOS DESAFIOS	125
9. SUMMARY	126
10. BIBLIOGRAFIA	129
11. ANEXOS	140

AGRADECIMENTOS

A todas as mulheres, em especial as mulheres de Coari.

À população de Coari onde me senti cidadã durante os dois anos que ali morei.

Ao Brasil, por me adotar.

À Fundação de Medicina Tropical cuja instalação como Posto Avançado em Coari, ofereceu infra-estrutura ao desenvolvimento desta tese.

Ao Senhor Prefeito de Coari, Aldair Pinheiro, e à Secretaria de Saúde Municipal, por seu apoio permanente à realização desta pesquisa.

Aos Agentes Comunitários de Saúde, com especial carinho, pelo valioso apoio e disposição, no só ao serviço deste estudo, como no seu cotidiano labor de atenuar o sofrimento da sua comunidade.

Ao Programa de Saúde da Família (PSF), por seu suporte inestimável e por me incluir nas atividades dirigidas ao treinamento dos ACS.

À Unidade Mista de Coari e em especial às enfermeiras, auxiliares de enfermagem e parteiras da maternidade pelo trato carinhoso com que sempre me presentearam.

À FUNASA em Coari e Manaus pelo fornecimento dos dados epidemiológicos.

Ao Departamento de Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ, e em especial ao nosso Coordenador de Pós-graduação Prof. Marcio Neves Bóia, pelo valioso apoio ao longo de toda minha formação nesta Instituição.

A todos os membros do Laboratório de Pesquisas em Malária do Departamento de Imunologia do Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ pela preciosa colaboração à minha formação, por me tornarem parte integral da

equipe e de maneira muito especial ao meu orientador Cláudio Ribeiro e à Cláudia Carvalho, que sempre estiveram acessíveis nas muitas vezes que deles precisei.

Ao Seminário Laveran&Deane (o evento científico mais proveitoso que conheço) por todas as contribuições que fez ao projeto desta tese.

À Prof. Maria das Graças Alecrim e aos colegas Marcus, Wornei, Ana Ruth, Yone e Franklin que deram enormes contribuições ao estabelecimento do Posto Avançado da FMT-AM em Coari.

Aos amigos Socorro, Ronaldo, Pedro, Irenio, Sr Juval e Ericilda, Profissionais da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, pelo treinamento dos microscopistas e o controle de qualidade do laboratório e por ter-se deslocado para Coari, uns alguns dias, outros alguns meses e especialmente a aqueles que o fizeram por anos deixando para trás suas famílias em Manaus.

Aos microscopistas do Posto Avançado da FMT-AM em Coari: Elijane, Lercilene, Laércio, Lourdes, José Praia, Sena, Jailson e Clovis pela dedicação e paciência na leitura das lâminas.

De coração agradeço às minhas amigas e companheiras de moradia NaelKa, Martha e Celeste, por ser minha família no tempo que moramos juntas durante meu doutorado e de maneira muito especial à Super Antônia que cuidou de mim com ternura durante o tempo que morei em Coari.

Sou extremamente grata aos meus grandes Mestres: Cláudio Ribeiro, José Rodrigues Coura e Wilson Alecrim pelas contribuições que tem feito à minha formação como pesquisadora e como pessoa e acima de tudo, por confiar em mim.

RESUMO

Um inquérito epidemiológico foi levado a cabo em visita domiciliar a mulheres em idade fértil do Município de Coari, no Estado do Amazonas, no período compreendido entre outubro de 2001 e outubro de 2002, para determinar prevalência de infecção por parasitas do gênero *Plasmodium*.

Foram entrevistadas 6.402 mulheres em sua maioria de área urbana (69,4%), procedentes de áreas de alto risco de transmissão de malária (41,8%), solteiras (58,5%), alfabetizadas (80%), estudantes (entre as adolescentes), domésticas (entre as maiores de 20 anos, moradoras de área urbana) e agricultoras (entre as mais velhas de área rural). Houve uma importante associação entre morar em área rural e início precoce de vida sexual e analfabetismo ou baixa escolaridade. Nessas mulheres foi mais freqüente encontrar altas paridades, antecedente de não assistência ao controle pré-natal e parto extra-hospitalar assim como mortalidade infantil e aborto. Encontramos uma prevalência de gestação de 11,2% ao momento da visita, a maior parte delas no segundo trimestre.

As mulheres da área rural tiveram um número médio maior de episódios de malária, sofridos ao longo da vida. O analfabetismo foi um fator freqüentemente associado à infecção malárica passada e presente, e na parasitemia atual também encontramos associação com moradia em área rural e de alto risco. Tais associações se mantiveram quando a avaliação foi feita por espécies.

O sintoma mais sensível para detecção de infecção malárica foi a cefaléia embora fosse também o menos específico o que nos leva a sugerir que sua presença indique a realização de exame hemoscópico especialmente nas gestantes, dada a potencial gravidade que este evento pode ter nessa

população. Já o sintoma isolado mais específico foi o calafrio, mas a tríade – cefaléia, calafrio e febre- teve especificidade de 94,5%.

Em todos os casos, houve associação entre gestação e prevalência de parasitemia, tendo sido registrado nas grávidas cinco vezes mais infecção do que nas mulheres não grávidas. Sem nenhuma dúvida, nosso achado de maior importância foi a observação de que a frequência de infecção por cada espécie de plasmódio em mulheres nessa condição não é proporcional àquela apresentada pela população geral. As gestantes apresentaram uma frequência 10,5 vezes maior de infecção por *P. falciparum* e três vezes maior de infecção por *P. vivax* do que as mulheres não gestantes. Tal dado não havia sido relatado até o presente momento na literatura mundial e embora deva ainda ser confirmado no estudo de seguimento, sugere fortemente que os mecanismos que determinam infecção por *Plasmodium* e malária podem ser diferentes entre espécies e provavelmente são menos eficientes na resistência ao *Plasmodium falciparum* do que ao *Plasmodium vivax*.

1. DEFINIÇÃO DO PROBLEMA E JUSTIFICATIVA

Dados sobre a malária durante a gestação nas Américas, onde há predomínio de transmissão instável e de infecções por *P. vivax*, são escassos. É necessário determinar a existência de risco de adoecer por malária como ocorre em gestantes de cenários epidêmicos diferentes; se existe diferença de susceptibilidade por espécies, determinar o impacto da infecção malárica nas perdas fetais ou na morbi-mortalidade peri-natal; para poder avaliar a necessidade de dirigir esforços nessa direção no planejamento das ações em saúde.

No Brasil, os dados disponíveis originam-se nos serviços de saúde cujos achados variam tanto quanto os métodos que são implementados para sua consecução; em consequência, não se conhece a freqüência do problema nas populações das áreas endêmicas como um todo.

Araújo (1992), estudou amostras placentárias de cem mulheres de Costa Marques, Rondônia por três metodologias diferentes - microscopia óptica convencional; microscopia óptica sob luz polarizada e imuno-histoquímica; encontrando infecção em 28 delas: 24 com infecção ativa (17 por *P. vivax* e sete por *P. falciparum*) e quatro com pigmento malárico. Não se informaram entretanto, a proporção de infecção por espécies na população geral, entre as mulheres maláricas gestantes ou mesmo nas maláricas grávidas.

Em 1997 foi desenvolvida uma pesquisa na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMT-AM) que é responsável por aproximadamente 50% dos diagnósticos de malária do Município de Manaus. Foram avaliadas 1.699 mulheres febris em idade fértil com lâmina positiva; 195 estavam grávidas. Nessa casuística de mulheres com malária encontrou-se que a freqüência de infecção por *P. falciparum* entre gestantes era maior do que a encontrada em

mulheres de idade fértil não gestantes - 32,3% e 15,3% respectivamente - (OR=2,65; [CI]=1,87<OR<3,75; P<0,001); o que sugeria uma susceptibilidade aumentada à infecção pelo *P. falciparum* ou uma resistência maior para o *P. vivax* nas mulheres grávidas. Entre tanto, nesse estudo não era possível excluir que os resultados observados decorressem do fato de que, em se tratando de um estudo em uma população hospitalar, houvesse um viés de seleção de infecções por *P. falciparum*, espécie causadora do maior número de complicações da malária. Foi observado também, aborto em cinco de 65 partos (7,7%), parto prematuro em sete de 60 nascimentos (11,7%), baixo peso ao nascer em seis de 60 nascimentos (10,0%) e infecção placentária em sete de 48 placentas (14,6%), cinco delas com infecção ativa por *P. vivax*.

Em 188 gestantes internadas com diagnóstico de malária entre 1990 e 1997, foram diagnosticados 58 casos de malária grave. Em 7 de 27 gestantes com infecção por *P. vivax*, encontrou-se anemia com concentração de hemoglobina abaixo de 7mg/dl. Em 161 gestantes com infecção por *Plasmodium falciparum*, foram diagnosticados: anemia grave em 48(31,8%), insuficiência renal aguda em 7 (4,8%), malária cerebral em seis (3,7%), edema pulmonar em quatro (2,5%), coagulação intravascular disseminada em dois (1,2%), hipoglicemia e malária álgida em uma paciente (0,6%), respectivamente. Houve cinco óbitos em pacientes que apresentaram uma ou mais complicações da malária todas elas com infecção por *P. falciparum* (Martínez-Espinosa 1998).

Jarude et al. (2003) estudaram 33.420 prontuários de mulheres internadas durante o período de janeiro de 1996 a dezembro de 2001, em uma maternidade pública do Rio Branco, Estado do Acre, e encontraram 445 grávidas com diagnóstico de malária: 52,8% com infecção por *Plasmodium*

vivax, 43,8% com *Plasmodium falciparum* e 3,4% por ambos os plasmódios, não referindo a proporção observada nas mulheres não gestantes ou na população geral da mesma área. Assim como não foi possível estabelecer comparações com a frequência de infecções por espécies entre grávidas e não grávidas e portanto de susceptibilidade diferenciada a diferentes espécies plasmodiais, questão levantada no nosso trabalho de 1998.

Foram observados nos conceitos da mesma casuística eventos tais como: aborto (1,3%), prematuridade (1,1%) e baixo peso ao nascer (1,1%). Houve um óbito materno em mulher com *P. falciparum*.

O presente trabalho foi realizado para tentar contribuir para o conhecimento sobre as interações entre a malária e a gravidez em áreas de transmissão instável e onde a infecção por *P. vivax* predomina, situação em que poucos dados são disponíveis.

2. ESTADO DE ARTE

2.1 INTRODUÇÃO

2.1.1 Gestação e Malária

Pelo menos 1,2 bilhão de mulheres podem sofrer de malária durante a gravidez, na época reprodutiva de suas vidas. As gestantes, as crianças menores de cinco anos e os imigrantes não imunes, têm sido identificados como os grupos de maior risco para se infectar por parasitas do gênero *Plasmodium* e para ter malária, inclusive suas formas mais complicadas (Menendez 1995). O binômio Malária e gestação deve ser considerado prioritário por se tratar de dois eventos de extrema freqüência, que somados podem ter conseqüências desastrosas e que atingem simultaneamente dois indivíduos.

2.2.2 Antecedentes históricos

- Clark em 1915, no Canal de Panamá, recomendou a realização de exame hemoscópico na placenta para fazer diagnóstico diferencial entre febre estivo outonal e sepse puerperal.
- Blacklock & Gordon em 1925 na Serra Leoa, relataram que o parto distócico aparece como conseqüência da infecção maciça do espaço interviloso pelo *P. falciparum* e que a infecção na placenta era mais freqüente do que a infecção no sangue periférico. Também encontraram que recém nascidos possuíam tolerância parcial e temporária à infecção malárica.
- Wickramasuyira em 1937 em Sri Lanka, mostrou que durante a epidemia de malária de 1934 a 1935 houve um aumento na taxa de morbimortalidade materno-infantil, associando esse fato à infecção materna.

- Le van Hung em 1951, em Saigon, relatou que 14% dos abortos e natimortos estavam associados à malária.
- Spitz em 1958, publicou um estudo realizado em Nigéria mostrando que o parto prematuro estava relacionado à infecção da placenta por *P. falciparum*.
- Jelliffe estimou na Uganda em 1968 que há redução na média de peso de recém-nascidos cuja mãe apresentara infecção placentária por *P. falciparum* e que especialmente mulheres primigestantes tem maior risco de susceptibilidade e vulnerabilidade à infecção.
- Menon em 1972 em um estudo realizado na Malásia referiu que a hiperpirexia pelo paroxismo malárico causa aborto.
- A partir de estudos realizados em Quênia, Fried & Duffy relataram em 1996 a existência de uma sub-população de *Plasmodium falciparum* que adere ao CSA placentário, causando a malária da gestante.
- Lindsay *et al.*, em 2000, observaram em estudo realizado na Gâmbia que grávidas atraem duas vezes mais os mosquitos do que as não grávidas.
- Martinez-Espinosa *et al.*, em 2000, sugeriram a possibilidade de que haja susceptibilidade maior da mulher grávida à infecção pelo *P. falciparum* que ao *P. vivax*, inclusive considerando a eventualidade de que a maior atratividade de mosquitos para a mulher grávida decorra, ao menos parcialmente, à infecção desses pelo *P. falciparum*.

2.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

2.2.1 Características das áreas de transmissão

Toda vez que as variações epidemiológicas determinam as diferentes formas clínicas do parasitismo, se faz necessário descrever as áreas endêmicas segundo os conceitos de endemicidade, estabilidade e intensidade da transmissão.

O índice esplênico classifica as regiões em holoendêmicas, hiperendêmicas, mesoendêmicas ou hipoendêmicas quando a esplenometria das crianças entre dois e nove anos de idade, encontra-se aumentada em mais de 75%, entre 50 e 75%, entre 11 e 50% e menor ou igual a 10% da população dessa faixa etária, respectivamente (MacDonald 1956, Rey 1991).

A estabilidade da transmissão é o resultado da soma do tamanho da fonte de infecção para o transmissor, da população suscetível à infecção e da efetividade do anofelino local como vetor (que por sua vez, depende de sua longevidade, antropofilia, hábitos alimentares e regularidade com que entrem em contato com o homem). Define-se então, como área de transmissão estável, aquela região onde existe uma espécie de *Anopheles spp.* antropofílico, de longa vida, que se alimenta freqüentemente, e se mantém em alta densidade e, onde a temperatura ambiente favorece a evolução dos plasmódios; nesse contexto, embora a transmissão possa diminuir em algumas épocas do ano, não desaparece por completo. Na área de transmissão instável de malária pode existir uma grande variação no número de casos de mês a mês e de ano a ano, o vetor é menos efetivo, o ambiente menos favorável, e é

necessária uma alta densidade de anofelinos para manter a transmissão ativa (MacDonald 1956, Rey 1991, Carter 2002).

Por último, a intensidade da transmissão que está determinada pelo índice parasitário anual (IPA) -definido como o número de casos por ano para cada mil habitantes-, mede o risco de contrair malária nos locais onde há transmissão. No Brasil, consideram-se áreas de baixo risco, aquelas onde o IPA é menor que 10, de risco médio onde o IPA situa-se entre 10 e 50, e de alto risco se esse índice é maior que 50 (OPS 1997). As áreas de risco estão na região Amazônica sem uma distribuição homogênea. As áreas de alto risco têm clima equatorial, temperatura média entre 25° e 27°C, alta umidade do ar, elevada pluviosidade, alta densidade anofélica e o extrativismo como atividade econômica predominante. A transmissão é permanente, porém focal, tendo nas populações migrantes seu grupo mais susceptível, entre outras razões, porque suas moradias precárias facilitam o contato com o vetor. Essas áreas estão localizadas especialmente na região norte do país. As áreas de risco médio têm florestas menos densas ou com mata secundária por ocupações antigas, mas as condições climatológicas são iguais às descritas para as áreas de alto risco. O homem vive em condições mais estáveis, em moradias mais completas às margens dos rios e/ou em regiões desflorestadas. A densidade anofélica está na dependência da sazonalidade, sendo o principal vetor o *Anopheles darlingi*, de ampla dispersão na Amazônia. Cidades como Manaus são exemplos dessas áreas, que estimulam a migração proveniente de zonas rurais, para ocupar áreas periféricas de colonização recente, ocasionando a manutenção da endemia com surtos epidêmicos. As áreas de baixo risco são aquelas onde já se teve transmissão mais intensa de malária e onde tem sido

impostas medidas que mantêm a transmissão sob controle (Marques & Gutierrez 1994).

Endemicidade, estabilidade e intensidade de transmissão entrelaçam-se determinando a experiência pessoal de contrair malária, de apresentar as mais variadas formas clínicas e de definir os grupos de risco em cada local.

2.2.2 Epidemiologia da malária na gestação

A intensidade de transmissão no local de moradia determina a freqüência de contato de um indivíduo com o parasita e o número de infecções que esse tenha ao longo de sua vida, determina o nível de imunidade e a expressão clínica da infecção. A característica básica que diferencia uma área de elevada transmissão com uma de baixa transmissão é que na primeira, a infecção é muito mais freqüente que a doença enquanto que na segunda, infecção aguda geralmente é sinônimo de doença (Marsh 1992). É assiduamente observado na malária, que a freqüência de infecção e a gravidade da forma clínica é sempre maior em mulheres gestantes do que nelas mesmas antes ou depois da gestação, do que em outras mulheres da mesma idade e local de moradia ou que em seus parceiros (McGregor 1984, Menendez 1995).

2.2.2.1 Malária em gestantes de áreas de transmissão estável

Em áreas de malária estável os grupos de risco estão bem delimitados às crianças menores de cinco anos, às gestantes e aos viajantes. Os efeitos mais freqüentes na mãe são anemia e alta densidade parasitária, porém os danos maiores da malária observam-se no feto ou no recém-nascido: baixo peso ao nascimento (BPN) devido ao retardo no crescimento intra-uterino (RCIU), em conseqüência de uma grande quantidade de eritrócitos infectados na face

materna da placenta. O BPN está associado a elevado risco de morte durante o primeiro ano de vida (Miller & Smith 1998).

Entre as gestantes, a primiparidade aparece como um fator de risco adicional, assim como a primeira metade da gestação (antes da semana 13-16), toda vez que a prevalência da infecção e a densidade parasitária são mais elevadas durante essa época e depois vão caindo progressivamente. Um fator que parece ser independente ao nível de imunidade é a anemia. (Brabin 1983, Menendez 1995).

2.2.2.2 Malária em gestantes em áreas de transmissão instável

No contexto inverso, a gestante de áreas instáveis de malária possui baixa imunidade específica toda vez que teve menos infecções durante sua vida. Quando a mulher tem baixa imunidade, mãe e feto podem sofrer malária grave, o efeito é similar em qualquer paridade (Menendez 1995) e o diagnóstico acontecer em qualquer época da gestação: na primeira metade nos estudos da Tailândia e no último trimestre nos estudos desenvolvidos nas Américas (Martínez-Espinosa 1998, Jarude et al. 2003).

Na fronteira da Tailândia, área considerada como meso-endêmica, em um campo de refugiados foram acompanhadas 1,538 gestações. A incidência de infecção malárica entre as gestantes foi de 37% sendo 80% das infecções causadas por *P. falciparum*. O exame do recém-nascido mostrou queda de 151 gramas na média de peso dos filhos de primíparas e de 185 gramas em secundíparas e tercióparas. Não foi evidenciada associação com parto prematuro nem houve efeitos adicionais da anemia sobre a gestação, diferentes aos esperados na malária (Nosten et al. 1991).

Na população da Amazônia brasileira onde a transmissão é devida ao *P. vivax* em 80% dos casos, tem sido observada baixa mortalidade assim como baixa incidência de complicações o que se explica pela menor virulência dessa espécie e pelo menor tempo transcorrido entre o início dos sintomas e o início do tratamento. Malária clínica é vista em pacientes de qualquer idade e condição com sintomas clássicos (febre, cefaléia e calafrio). Os níveis de densidade parasitária necessária para produzir sintomas ou para produzir complicações, são menores às referidas em áreas de intensa transmissão e geralmente infecção equivale a doença, embora existam relatos de infecção não acompanhada de sintomatologia (Alves et al. 2002). Zona de transmissão instável, a Amazônia possui características climatológicas e ambientais que lhe são particulares, e que fazem possível a transmissão ao longo do ano: elevada densidade vetorial, grande tamanho de população exposta aos vetores, transmissão extra-domiciliar, reduzida imunidade da população e escasso conhecimento da doença que conduzem a elevada morbidade com baixa letalidade (Fernandes da Motta 1992).

2.3 ASPECTOS IMUNOLÓGICOS

2.3.1 A gestação e a resposta imune

A incidência e gravidade das infecções parasitárias diferem por gêneros masculino e feminino e isto não é só devido a diferenças de exposição mas também às fisiológicas como as atribuíveis aos hormônios sexuais que influenciam o sistema imune e assim a susceptibilidade às doenças. A mulher não só está sujeita a variações regulares cíclicas hormonais como também a grandes variações durante a gravidez. As inter-relações entre o sistema endócrino e o sistema imune propiciam mudanças locais que permitem que o ambiente uterino se mantenha livre de infecções antes da ovulação mas posteriormente a ela, se torne permissivo à presença do espermatozoide e à implantação do óvulo fecundado. Isso explica variações na susceptibilidade infecciosa da mulher no decorrer do ciclo menstrual. Outra vantagem da imunomodulação é a permissão da gravidez, de tal forma que embora na presença das células da resposta imune na decídua: macrófagos, células natural Killer, mastócitos, eosinófilos, neutrófilos e células T, todas suas funções estejam rigorosamente reguladas pela produção de estrógeno e progesterona inicialmente pelo útero e depois pela placenta (Roberts et al. 2001).

A gravidez é um desafio imune único. Acontece em um local altamente especializado - o útero -, protegido por uma mucosa própria - a decídua -; seu tamanho e influência aumentam progressivamente; produz hormônios, lipídios e citocinas que podem regular sistemas maternos e todos esses elementos produzidos, tem acesso imediato à circulação materna (Sacks et al. 1999)

Durante anos, a gestação foi representada como um estado de imunossupressão necessário ao “enxerto fetal” que se dava pela não

apresentação de antígenos fetais ou pela não reação funcional dos linfócitos maternos (Sacks et al. 1999). Achados posteriores mostraram que ainda que antígenos fetais fossem apropriadamente apresentados ao sistema, a resposta imune materna optaria por uma via não inflamatória, menos lesiva, graças à produção preferencial de resposta mediada por células Th2 e implicada na produção de anticorpos (Wegmann et al. 1993).

O estado de imunossupressão atribuído à gestação não é generalizado e até o acometimento do sistema adquirido de defesa pode ser compensado com um aumento na atividade do sistema imune inato. De um modo geral, as gestantes não desenvolvem infecções parasitárias maciças, na interface materna pode ser detectada uma grande quantidade de leucócitos ativados, de granulócitos e de macrófagos e em animais de experimentação, a reação de Shwartzmann induzida é tão intensa que é potencialmente fatal (Sacks et al. 1999).

Dentro do útero, a unidade decídua-placentária produz quantidade extraordinária de hormônios esteróides, protéicos e neuropéptídeos. A secreção esteróidea tem duas fases, uma ovariana que vai até a semana 8 ou 9 de gestação seguida pela fase placentária a partir da que a placenta passa a ser em forma progressiva a maior fonte de esteróides. Os esteróides exercem uma enorme influencia sobre o sistema imune materno. A progesterona inibe a interleucina 8 (IL-8), o fator estimulador de colônias granulocito-macrófagos (GM-CSF), a produção do fator de necrose tumoral α (TNF- α), a proliferação linfocitária e a ativação das células natural killer (NKC) estimulando linfócitos para produzir o fator bloqueador induzido por progesterona. O estrogênio diminui a resposta imune celular na placenta. As citocinas, produzidas por células hematopoiéticas e não hematopoiéticas estão sob controle esteróideo.

A resposta Th1 responsável pela ativação de macrófagos, pelas reações mediadas por células contra patógenos intracelulares, pela hipersensibilidade retardada e pela citotoxicidade mediada por células NK, está diminuída durante a gestação e a resposta Th2, responsável pela reação imune mediada por anticorpos contra patógenos extracelulares é estimulada pelo progesterona durante uma gestação normal (Lea & Calder 1997, Luppi 2003).

A concentração de progesterona passa de 40ng/ml no primeiro semestre a 200ng/ml no último e dos estrogênios, o estradiol atinge cem vezes a concentração da não grávida enquanto o estriol na gravidez ao termo é até mil vezes maior (Rezende & Montenegro 1995).

A gestação é incompatível com uma resposta placentária tipo Th1 porquanto essa desencadeia necrose do trofoblasto precipitando a perda fetal (Raghupathy 1997, Lea & Calder 1997, Reid 1998). A placenta modula liberação no ambiente de interleucinas características de resposta Th2 privilegiando a transferência de anticorpos para o feto (Smith 1996).

A produção de anticorpos parece estar conservada o que se desprende do efeito pós-vacinal. Os títulos de IgG diminuem progressivamente na medida que a gestação avança o que pode explicar-se parcialmente pela hemodiluição e pela transferência transplacentária à circulação fetal (Menendez 1995).

O cortisol, hormônio importante para a maturação de vários sistemas enzimáticos e no determinismo do parto, produzido no córtice supra-renal fetal e a α 2 glicoproteína, inibem a transformação de linfócitos, a quimiotaxe e a fagocitose (McGregor 1984).

2.3.1.1 Susceptibilidade infecciosa durante a gestação

Embora faltem dados comparativos controlados por idade entre gestantes e não gestantes, tem sido observado nas grávidas um maior risco de infecção disseminada por *Coccidioides immitis*, de paralisia por poliomielite, de mortalidade por sarampo, de gravidade na infecção por *Clamídia psittaci*, malária e Hepatite E, de toxoplasmose, lepra e do complexo de doenças associado a HIV , assim como de algumas infecções virais como os poliomavirus BK e JC e pelo vírus EB que reativam durante a gestação convertendo a gestante em uma secretora assintomática (Brabin 1985, Lea & Calder 1997, Reid 1998).

A barreira placentária é a primeira linha de defesa contra a infecção. Linfócitos maternos e citocinas associadas estão concentradas no espaço intervilo na interface materno-placentária determinando a evolução da infecção e facilitando ou prevenindo a transmissão ao feto. Se um microrganismo atinge o espaço intervilo encontra macrófagos placentários que, sob a influencia de citocinas desempenham importante papel na defesa. Assim na tuberculose, na malária e na tripanossomíase, embora os macrófagos apareçam repletos de parasitas, pode não existir infecção congênita, mas por outro lado, a infecção ascendente desencadeia produção de citocinas que podem induzir o parto e produzir parto prematuro (Reid 1998).

O desvio Th2 estabelecido durante a gestação normal, pode comprometer a efetiva imunidade contra o parasita que requer uma forte resposta Th1 para combater a infecção. Por outro lado, uma resposta curativa Th1 contra o parasita pode superar a concentração de citocinas Th2 necessárias para proteger a gestação e resultar em perda fetal (Lea & Calder 1997, Luppi 2003).

2.3.2 Mecanismos da resposta imune na malária

Para adquirir proteção contra as espécies de *Plasmodium spp.*, é necessária a participação da imunidade mediada por células e da mediada por anticorpos. A imunidade inata é responsável pela depuração parasitária no hospedeiro. A maior parte desse processo é liderado por macrófagos e acontece no baço sob circunstâncias normais, porém alternativamente o fígado pode exercer essa função. Ambos os mecanismos da resposta inata, celulares e humorais, participam na eliminação do parasita e são dependentes dos linfócitos CD4⁺, cujos subsets (Th1 e Th2) têm funções regulatórias na resposta contra a malária, as duas sendo requeridas para o controle da infecção mas precisando ser adequadamente sintonizadas em tempo e intensidade (Ângulo & Fresno 2002).

Antes dos esporozoítas invadirem hepatócitos, podem ser neutralizados pela IL-12 e o INF- γ , que impedem seu crescimento ativando células de Kupffer (Reid 1998). Durante a replicação parasitária nas células hepáticas, células citotóxicas e INF- γ promovem a eliminação parasitária e a proteção mediada por linfócitos CD8⁺ com participação de citocinas e óxido nítrico (Good & Doolan 1999). Depois da esquizogonia hepática a proteção contra as formas eritrocitárias é parcialmente alcançada mediante anticorpos mas a produção de INF- γ e a proliferação das células T, também estão associadas com proteção (Plebanski & Hill 2000).

Para a eliminação dos parasitas no sangue, se requer intervenção de células TCD4⁺: classe Th1 para controlar a parasitemia e classe Th2 para produzir anticorpos necessários à depuração parasitária (Reid 1998). Mecanismos inespecíficos (oxigênio reativo e produtos intermediários de nitrogênio) que geralmente estão ligados à resposta Th1, são importantes para o controle da

infecção aguda, mas uma vez que se adquire imunidade, esses tem menor importância. A resistência adquirida depende dos títulos dos isotipos de anticorpos IgG1 e IgG3 específicos cuja produção é induzida pela IL-10 (perfil Th2) e que são responsáveis pela capacidade protetora do soro. Estudos sugerem que para que a resposta mude de Th1 para Th2 é necessário um número não interrompido de exposições como as sofridas por um adolescente ou um adulto ao longo da vida o que explica o porque o estado de premunicação é particular a áreas hiperendêmicas ou holoendêmicas (Smith 1996, Daniel-Ribeiro & Ferreira-da-Cruz 2000).

2.3.3 Susceptibilidade à malária durante a gestação

A cada gestação, a placenta e a circulação útero-placenta, são tecidos sem desafio prévio à infecção malárica, portanto sem imunidade específica local. Quando antígenos são apresentados apropriadamente, células imunes no útero respondem à infecção, a medida que a gestação progride a resposta local torna-se mais efetiva limitando a replicação e possibilitando a destruição parasitária. Esse mecanismo pode não ser muito competente na primeira gestação, mas torna-se progressivamente mais eficiente com desafios e gestações sucessivas (McGregor 1984).

Os fatores imunossupressores sintetizados na placenta por estímulo estrogênico, podem comprometer a capacidade de resposta local e contribuir para o incremento da susceptibilidade à malária na gestante. A resistência adquirida em mulheres de alta paridade e o desenvolvimento de imunidade dependente da idade mostra tendência à diminuição das infecções com o curso da gestação. Observações feitas em gestantes da Quênia ocidental mostram

que o padrão de susceptibilidade de primigestas é similar ao observado em crianças em idade pré-escolar enquanto que o observado em múltiparas é parecido com o exibido por crianças em idade escolar; é como se a mãe perdesse a imunidade adquirida ao longo da vida no início da gestação e voltasse a adquiri-la no decurso dessa . Um incremento na imunidade gestacional se observa com o incremento da paridade (Brabin 1983).

2.3.4 A placenta malárica

As moléculas de adesão são receptores que facilitam a interação célula – célula. O *P. falciparum* se diferencia das outras espécies de plasmódios que fazem do homem seu hospedeiro pela capacidade de aderência. Existem três diferentes processos de aderência: citoaderência, rosetas e aglutinação. A citoaderência é a união de eritrócitos infectados com o endotélio microvascular, as rosetas se formam por adesão de eritrócitos infectados com eritrócitos não infectados e a aglutinação, pela união entre eritrócitos infectados. O processo melhor estudado é a citoaderência sendo descritos uma variedade ampla de receptores. Em termos da população, estudos de união estática tem mostrado que cerca de 30% dos isolados parasitários aderem a CD36 enquanto 2-3% aderem a ICAM-1 (molécula de adesão intercelular 1). O percentual que adere a outros receptores como E-selectina e VCAM-1(molécula de adesão vascular 1) é muito pequeno o que significa que in vitro mais do 60% não adere a nenhum receptor (Ho & White 1999).

Os fatores de aderência parasitária são indispensáveis para o desencadeamento de uma série de eventos associados à gravidade do quadro clínico da infecção por *P. falciparum*. A citoaderência oferece duas vantagens

para a sobrevivência do parasita: o ambiente microaerófilo das vênulas pós-capilares favorável à maturação e a imobilização no endotélio que lhe permite escapar ao filtro esplênico e a opsonização por anticorpos ou por complemento (Ho & White 1999). A placenta é um local privilegiado para o acúmulo parasitário, mas à observação microscópica tal fenômeno parece acontecer também na ausência de aderência, já que eritrócitos infectados podem se encontrar livres no espaço intervilloso. Embora o CD36 apareça como o mais importante fator de aderência ao endotélio venoso, os parasitas obtidos diretamente das placentas humanas aderem ao sulfato de Condroitin A (CSA) expressado no sinciciotrofoblasto (Ho & White 1999). As características de adesão na placenta guardam padrão diferencial. Todos os isolados obtidos de placentas infectadas, aderem uniformemente ao CSA e não a outras moléculas de glicosaminoglicanos. O CSA solúvel, inibe por competição a união dos parasitas com o CSA fixo demonstrando especificidade nessa união. Existem evidências demonstrando que a placenta seleciona parasitas que aderem ao CSA e não a outros receptores o que leva a pensar que o parasita placentário é realmente uma sub-população de *P. falciparum*. Devido a que indivíduos expostos não gestantes não seriam parasitados por essa sub-população não haveria experiência imune contra essa até o momento de uma gravidez o que explica a marcada susceptibilidade da primigestante em locais altamente endêmicos, mas com sucessivas infecções durante sucessivas gestações ela adquire imunidade progressivamente. Mulheres multigrávidas apresentam anticorpos que bloqueiam a união de hemácias infectadas com receptores de CSA da placenta. Já que o cordão umbilical não possui receptores e portanto não faz aderência, isto explicaria porque ainda que se encontre parasitas na

placenta ou no sangue periférico materno, a infecção congênita é um evento raro (Fried & Duffy 1998)

2.3.5 A gestante como fonte de infecção para o vetor

Que uma mulher gestante infectada faça com maior frequência doença ou complicações pode ser atribuído às alterações do sistema imunológico, mas porque a gestante se infecta mais do que outras pessoas igualmente expostas? Um estudo na Gâmbia, mostrou que gestantes atraem duas vezes mais o *Anopheles gambiae* (principal vetor de malária na África) e espécies de *Mansonia* spp que mulheres sem essa condição (Lindsay et al. 2000). Grávidas são fonte de alimento mais atraente para mosquitos que outras por varias razões: desde adaptações fisiológicas até por modificações de conduta que incrementam a intensidade de exposição. O fluxo sanguíneo periférico aumenta a partir da semana 24 especialmente para braços com diminuição da resistência vascular periférica; por essa razão ocorre um aumento na liberação de substancias voláteis que são detectadas pelas mosquitos fêmeas; adicionalmente os níveis elevados de progesterona produzem acréscimo na ventilação pulmonar (chegando a ser 40% maior no fim da gravidez), cujos componentes também são usados por mosquitos para detectar o hospedeiro. Com o transcorrer da gravidez aumenta a hiperventilação (Rezende & Montenegro 1995) . Outra mudança importante causada pela progesterona é o aumento da filtração glomerular em 50% com efeito natriurético que associado à diminuição da capacidade da bexiga pelo aumento gradativo útero, obriga a gestante a sair do mosquiteiro com maior frequência durante a noite.

Uma mulher previamente imune quando gestante se torna mais vulnerável à infecção malárica que as demais mulheres com as mesmas características, devido à placenta que oferece ao parasita um local ideal para a replicação com uma superfície de 10 a 15 m² equivalente à superfície de absorção do intestino delgado. Na face materna se encontram ao redor de 50 milhões de vilosidades, uma estrutura ricamente vascularizada que, se colocada uma seguida da outra teria um comprimento total de 40 a 55 km e uma espessura que varia de 25 μ na vilosidade jovem a duas a 6μ na vilosidade perto do termo (Rezende & Montenegro 1995). É nos espaços intervilosos que a placenta alberga o parasita e o protege da destruição por fatores extra-uterinos, permitindo a sua replicação em tecidos profundos graças ao seqüestro mecânico dos eritrócitos infectados e à presença abundante de CSA no trofoblasto placentário agindo como fator de aderência específico.

2.4 ASPECTOS CLÍNICOS

2.4.1 O efeito da gestação na apresentação clínica da malária

Em condições de alta estabilidade de transmissão, existe um nível de concentração parasitário necessário para fazer diagnóstico hemoscópico de infecção, um outro para desencadear sintomas e um maior ainda para produzir letalidade. Toda vez que o percentual de hemácias parasitadas é proporcional à gravidade do quadro clínico, os hospedeiros com menor número de hemácias (crianças, gestantes), tem maior risco de gravidade.

2.4.1.1 Anemia

A anemia é a mais freqüente complicação da malária na gestante, é de origem multifatorial e se soma à anemia própria da gestação.

Durante a gravidez, o hematócrito (Hto) cai alcançando nível mínimo normal de 30% com elevação discreta no termo. A hemoglobina (Hb) tem queda aparente desde os primeiros três meses atingindo os seus níveis mais baixos perto da semana 25 quando o valor mínimo normal é de 10g%, para depois aumentar no 3º trimestre até atingir os números da gravidez inicial. Os níveis pré-gravídicos só são atingidos seis semanas após o parto. Na gravidez aumentam as necessidades de ferro levando a anemia ferropriva (Hb menor de 11g/dl, ferro sérico menor que 30 µg%, capacidade total de saturação de transferrina maior que 400µg%, microcitose, hipocromia no sangue periférico e ausência de ferro na medula óssea). O incremento da demanda de ácido fólico leva à anemia megaloblástica. O volume das hemácias aumenta 350ml (no termo), porém sua concentração no sangue cai de 4,5 milhões/mm³ para 3,7

milhões/mm³ (número médio entre 34 – 38 semanas). Há ligeira trombocitopenia (75 – 320 mil/mm³) e os leucócitos (especialmente os neutrófilos) se aumentam de 5mil a 10mil/ mm³ para 8-12 mil/ mm³ e podem atingir 25.000/ mm³ no momento do parto para normalizar-se seis dias depois. O volume globular aumenta 25% o que só se reflete no hematócrito e na taxa de hemoglobina a partir do 6^o mês (anemia fisiológica da gestação, Rezende & Montenegro 1995). A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a anemia grave da malária como a concentração de hemoglobina (Hb) inferior a 5g/dl ou o hematócrito (Hto) menor que 15% na presença de 10 mil formas parasitárias de *Plasmodium falciparum*/μl de sangue e eritrócitos de forma e tamanho normal no esfregaço sangüíneo (WHO 2000). Essa definição é pouco apropriada para áreas com condições de transmissão diferentes das africanas, por isso considera-se anemia da malária quando há redução da Hb ou do Hto abaixo dos níveis esperados por idade, sexo e condição na presença de plasmódio de qualquer espécie com qualquer densidade parasitária em áreas de transmissão. A fisiopatologia está associada a incremento na destruição das hemácias (por ruptura de eritrócitos infectados, fagocitose, hiperesplenismo, hemólise autoimune ou febre negra) ou por diminuição da sua produção (por hipoplasia eritróide, supressão na síntese de eritropoietina, diseritropoiese, alteração na produção de interleucinas e co-infecções) mas também pelo uso de medicamentos inibidores dos folatos no tratamento da malária (Menendez et al. 2000).

2.4.1.2 Hipoglicemia

A hipoglicemia aparece como complicação da malária em três situações que podem ocorrer simultaneamente: pacientes gestantes, em tratamento com quinino e com malária complicada.

O conceito é um consumidor de glicose que obriga à gestante a modificar o seu metabolismo objetivando aumentar a produção e diminuir o consumo para suprir os requerimentos fetais. Em condições normais, o tecido pancreático produz insulina por um mecanismo de retro-alimentação que estimula a produção em presença de hiperglicemia e a diminui quando a concentração de glicose no soro cai. Durante o primeiro trimestre da gestação (semanas 0 a 12 - 14) em condições basais, as concentrações de glicemia e insulina estão baixas; em condições pós-prandiais, o tecido pancreático perde 40% de sensibilidade aos níveis de insulina, e mantém a produção elevada agravando a hipoglicemia. Do segundo trimestre em diante durante o jejum, há um aumento de 30% da produção de glicose hepática e aumento na concentração de insulina, atingindo após a ingesta três a quatro vezes os níveis pré-gestacionais mas com perda de 50% de sensibilidade do tecido pancreático à insulina. Com o progredir da gravidez a mãe diminui a utilização periférica de glicose devido à ação de hormônios contra-insulares (hLP, estrógenos, progesterona e cortisol). O hLP tem efeito contra-insulínico e lipolítico, o que permite a passagem através da placenta de nutrientes maternos, suprimento permanente de glicose e aminoácidos que o feto requer para o seu crescimento. Os ácidos graxos não atravessam a placenta e o conceito não obtém energia do metabolismo das gorduras. Como a glicose é disponibilizada para o feto e o sistema nervoso materno, há um aumento no catabolismo das

gorduras e nos ácidos graxos plasmáticos pela ação da adrenalina, hormônio de crescimento, glucagon e lactogênio placentário humano. A insulina facilita o transporte de aminoácidos para dentro da célula mas o hormônio lactogênio placentário além de ter ação contra-insulínica tem ação lipolítica diminuindo a utilização de glicose pela célula.

O *Plasmodium falciparum* estimula a liberação de insulina assim como consome glicose, demanda que está incrementada durante o período febril, está associada à parasitemia periférica materna e à acidose láctica. Pode ser assintomática ou apresentar-se com sintomas clássicos como sudorese, alterações do estado de consciência e convulsões. Pode também produzir bradicardia fetal e outros sinais de sofrimento fetal. Contribui para a redução do peso do recém-nascido. Quando associada ao tratamento com Quinino pode ainda persistir por vários dias após o parto (WHO 2000).

No decurso do ciclo gestacional os níveis de aminoácidos no plasma materno são menores que os existentes na mulher não grávida e no feto; as proteínas aumentam em valores absolutos mas pela hemodiluição sua concentração plasmática diminui, especialmente a albumina.

2.4.1.3 Edema pulmonar

Mulheres gestantes com malária grave têm tendência a evoluir com edema pulmonar agudo que pode instaurar-se no início ou aparecer repentinamente durante o tratamento, freqüentemente aparece durante o pós-parto imediato o que é potencializado pelas modificações hidroelectrolíticas que acompanham o fim da gestação (WHO 2000).

O aumento de água na gestante sem edema é de 7,5 litros (1,7 litro está nos tecidos). Para manter a osmolaridade é preciso reter cloreto de sódio proporcional ao suplemento adicional. O volume plasmático aumenta 50% no curso da prenhez iniciando na semana seis e atingindo o máximo com 34 semanas estabilizando-se até o termo. O trabalho do coração aumenta e durante o parto é de 15 a 30% maior a cada contração, momento em que mais ou menos 500ml de sangue são empurrados para a circulação sistêmica. Imediatamente após o parto, o útero se contrai firmemente e há autotransfusão sangüínea (mais ou menos 300ml) aumentando o débito cardíaco em 60% em relação aos valores pré-gravídicos (Rezende & Montenegro 1995).

2.4.1.4 Coagulação intravascular disseminada

Durante a gestação os níveis de fibrinogênio aumentam 50%, como também aumenta a capacidade de produzir fibrina e diminui a fibrinolise. A gravidez é então um estado crônico de coagulação intravascular disseminada onde a síntese supera o consumo. A placenta é local de consumo e filtro. No pós parto a exaltação do sistema de coagulação sem o filtro placentário pode determinar complicação tromboembólica (Rezende & Montenegro 1995).

2.4.2 O efeito da malária no curso da gestação

2.4.2.1 Aborto

Em mulheres não imunes a malária causa aborto e natimorto. A morte fetal pode vir como conseqüência da interferência na transferência de nutrientes através da placenta, da hiperpirexia que estimula contrações uterinas ou da

hipóxia intraparto secundária a anemia severa (Brabin 1983, Menendez 1995, Menendez 1999, Okoko et al. 2003).

2.4.3 O efeito da malária no conceito

2.4.3.1 Baixo peso ao nascer (BPN)

Um efeito comum em todas as áreas de transmissão, é a associação entre a malária e redução do peso ao nascer, a diferença está em que o retardo de crescimento intra-uterino como consequência do comprometimento da placenta impedindo a transferência de nutrientes e oxigênio para o feto, é mais característica de mulheres imunes enquanto que o parto prematuro caracteriza o baixo peso dos filhos de mães não imunes. Existe também associação comum entre baixo peso e anemia materna o que também traz um alto risco de mortalidade infantil. Crianças com crescimento intra-uterino retardado (CIUR), freqüentemente apresentam imunidade celular comprometida (Menendez 1995). Em áreas de transmissão instável, tem sido demonstrado que o *P. vivax*, produz aborto e BPN em forma similar ao *P. falciparum* (Martínez-Espinosa 1998, Nosten et al. 1999).

2.4.3.2 Infecção congênita

É considerada como pouco freqüente ainda quando a prevalência de infecção placentária é elevada e isso pode ser em decorrência da efetiva atividade fagocítica local conseguindo limitar a infecção à face materna, da imunidade adquirida pela mãe que é passivamente transferida ao feto e que pode protegê-lo contra a infecção ou controlar a mesma e da ativação do sistema imunológico fetal por eritrócitos maternos infectados (Menendez 1995).

2.5 TRATAMENTO E MEDIDAS DE CONTROLE

2.5.1 Tratamento

A gestante tem maior dificuldade para lidar com a infecção e para depurar os parasitas. Os esquemas recomendados pela FUNASA são: na infecção por *Plasmodium vivax* o tratamento com cloroquina durante três dias; na infecção por *Plasmodium falciparum* o tratamento com quinino durante sete dias ou com Mefloquina se estiver do segundo trimestre em diante (FUNASA 2001).

2.5.2 Quimioprofilaxia

Alguns países de regiões hiper-endêmicas têm implementado como políticas de saúde pública esquemas de quimioprofilaxia e o uso de tratamento preventivo intermitente, com o objetivo de diminuir a densidade parasitária na placenta e o BPN. Os esquemas regularmente usados são Cloroquina 5mg/kg/semana – 300mg como dose máxima- em áreas de *P. falciparum* cloroquina-sensível e Sulphadoxina-pirimetamina uma vez durante o segundo trimestre e uma ou duas vezes durante o último trimestre, em regiões cloroquina-resistentes.

Para efeitos de aconselhamento aos viajantes as áreas endêmicas classificam-se em: áreas de exclusiva transmissão por *P. vivax*, áreas cloroquina sensíveis, cloroquina resistentes e cloroquina e mefloquina resistentes.

No caso de gestantes procedentes de áreas não endêmicas, a viagem para áreas de transmissão é desaconselhada mas se essa é inevitável recomenda-se evitar o contato com o vetor e o uso do esquema de quimioprofilaxia prescritível para o nível de classificação do seu destino. A cloroquina é conhecida como segura durante a gestação e é o medicamento de eleição em

áreas cloroquino-sensíveis, os dados disponíveis consideram que a Mefloquina é segura a partir do segundo trimestre da gestação e pode ser usada em áreas cloroquino-resistentes. A cloroquina associada ao Proguanil é mais efetiva do que a cloroquina isolada mas menos do que a Mefloquina em áreas cloroquino-resistentes. Doxiciclina e Primaquina estão formalmente contra-indicadas durante a gestação. (WHO 2001)

No Brasil, a recomendação da FUNASA é centrada apenas no uso de medidas de proteção individual e especificamente quando necessário, o uso de quimioprofilaxia com cloroquina está dirigido a aqueles pacientes com risco de recaídas por *P. vivax* devido a contra-indicação do uso de primaquina, são esses gestantes e menores de dois anos (FUNASA 2001).

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Determinar a freqüência de infecção por parasitas do gênero *Plasmodium* em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari, Amazonas; área de transmissão instável de malária na Amazônia Brasileira.

Objetivos Específicos

- Comparar prevalência de infecção por espécies em mulheres gestantes e não gestantes.
- Descrever fatores associados à lâmina positiva em exame de gota espessa coletado nas mulheres do estudo durante inquérito domiciliar.
- Estimar sensibilidade e especificidade dos sintomas típicos do paroxismo malárico no diagnóstico de infecção por espécies do gênero *Plasmodium* no sangue periférico.

4. CASUÍSTICA E METODOLOGIA

“Sr. Ministro.

Venho apresentar hoje os resultados colhidos nos estudos que V. Ex. quis confiar á minha direcção e relativos á determinação das condições medico-sanitarias do valle do Amazonas...

...Coary...nesta localidade, situada a tres dias de viagem de Manaós, parámos algumas horas. Coary é uma cidade de 600 habitantes que na occasião das cheias recebe grande numero de seringueiros, os quaes para alli vêm depois da colheita da borracha, elevando-se então a população, segundo nos informaram, a duas ou tres mil pessoas. A população de borracha no Município de Coary é bastante elevada, havendo alguns rios bastante ricos. O povoado fica situado em uma enseada do Solimões, em um alto barranco e não é attingida pelas grandes enchentes. Atravessa a cidade um igarapé de margens baixas, parecendo ser a fonte de anophelinas.

Em torno da cidade há matas, não tendo havido o cuidado de abrir ahi um espaço maior, de modo a collocar as casas em uma clareira de sufficiente largura. Não nos foi possivel encontrar, devido a época pouco favoravel, os depósitos de larvas de culicideos. Elles porém, ficam sem duvida nas margens do igarapé e nas épocas das cheias serão encontrados em qualquer ponto da cidade.

Examinando grande parte da população de Coary, ficamos surpresos diante do elevadíssimo indice endemico, relativamente ao impaludismo. Todas as crianças examinadas em numero de 80 a 100, apresentavam consideravel esplenomegalia e mostravam-se definhadas, a maioria dellas em franca cachexia palustre. Nenhuma criança encontrámos sem augmento consideravel do baço. Em adultos tivemos tambem oportunidade de verificar infecções

chronicas e outras agudas pelo impaludismo, causando-nos grande admiração alguns casos de consideravel esplenomegalia, entre elles, em uma mulher, cujo baço cahira no hypogastrio, onde se encontrava com dimensões consideraveis e em um homem, cujo baço tomava todo o abdomen...

Rio, 9 de setembro de 1913.

Dr. Oswaldo Gonçalves Cruz”.

4.1 ÁREA DE ESTUDO

4.1.1 Definição da área de estudo.

O estudo foi realizado em áreas urbana e rural do Município de Coari, às margens do médio Rio Solimões no Estado do Amazonas, escolhido devido ao tamanho da população fonte (mulheres com ciclo menstrual), intensidade da transmissão malárica, presença de infra-estrutura para diagnóstico e tratamento de infecção malárica, funcionamento do programa de agentes de saúde comunitário e aceitação da comunidade.

4.1.2 Aspectos históricos do Município de Coari

Coari foi fundada em princípios do século XVIII pelo jesuíta Samuel Fritz, para ser uma aldeia indígena. Em 1759, é elevada à categoria de Lugar com o nome de ALVELOS. Em 1833 é elevada à categoria de Freguesia e em 1854 à Vila. Foi em 1 de maio de 1874 que foi criado o Município de Coari inicialmente subordinado ao Distrito de Tefé; o 2 de agosto de 1932, Coari é elevada à categoria de Cidade.

4.1.3 Descrição geográfica do Município de Coari

O Município de Coari pertence a 7ª Sub-região Rio Negro-Solimões, localizado a 363 km em linha reta e 463 Km por via fluvial de Manaus, estando as margens do Rio Solimões. Possui 57.278 km² de área territorial, sendo a Sexta maior do Estado do Amazonas. Limita-se ao Norte com Barcelos, ao Sul/Sudeste com Tapauá, ao Nordeste com Codajás, a Sudoeste com Tefé e a Leste com Anori (figura 1 e 2). Conta com 234 comunidades distribuídas em 8 áreas: a) do Rio Copea Baixo e Alto; b) do Alto Solimões; c) do Médio Solimões; d) do Lago de Coari, Coari Grande e Urucú ; e) do Lago do Mamiá; f) do Codajás Mirim; g) do Rio Piorini. O clima Equatorial (tropical chuvoso e úmido) é predominante em Coari; com umidade relativa do ar sempre alta, em especial nos meses de maior incidência de chuvas. A taxa pluviométrica anual está em torno de 2.500mm³. A temperatura média anual oscila entre 31°C e 35°C. Está a 40 metros acima do nível do mar e com relevo de platôs baixos e dissecados em colinas e cristas, contendo planície aluvial sujeita a inundações. A Cidade de Coari, que recebeu o nome do Lago às margens do que foi fundada, está situada a 4° 6' 22" de latitude sul e a 63° 3' 21" de longitude oeste de Greenwich. Coari vem das palavras indígenas "Coaya Cory" (rio de ouro) ou "Huary-yu" (rio dos deuses); está distribuída em 13 bairros e banhada pelo Rio Solimões, o Lago de Coari e seus Igarapés afluentes: Pêra, Perinha e Espírito Santo (figura 3).

4.1.4 Descrição demográfica de Coari.

Segundo dados do Ministério da saúde para o ano 2002, o Município de Coari possuía 73.075 habitantes, sendo assim distribuídos por faixa etária: 25.268 (34,6%) menores de 11 anos, 39.362 (53,9%) estando entre 11 e 44 anos e 8.445 (11,5%) maiores de 45 anos; 36.873 (50,5%) homens e 36.202 (49,5%) mulheres (figura 4); 58,8% da população mora em área urbana e 41,2% em área rural. A população de estimada de gestantes para o mesmo período foi de 2.203. Os dados de mortalidade são incompletos e devem se considerar subestimados porquanto existe sub-registro no atestado de óbito.

4.1.5 Morbi-mortalidade em Coari

As principais endemias da região são: doença diarréica aguda, parasitismo intestinal, hepatite e malária; e as dez primeiras causas de consulta

ambulatorial são: parasitismo intestinal, anemia, infecção intestinal, amebíase, escabiose, cefaléia, dermatite, infecção urinária, diarreia.

4.1.6 Malária em Coari

Nos últimos anos, Coari vem registrando um grande número de casos de malária permanecendo como uma das casuísticas mais elevadas do Estado de Amazonas, a segunda em números absolutos depois de Manaus, com índices parasitários anuais (IPA) que a classificam como área de alto risco de transmissão (figuras 5, 6 e 7). O percentual de *P. falciparum* variou entre 6,3% e 40,1% no período de 1992 a 2000 (figura 7). Tratando-se de uma endemia, os casos de malária são relatados ao longo do ano na região, porém existe uma notória sazonalidade com incremento no número de casos durante o segundo período do ano. Consideramos, baseados nos dados dos últimos dois anos, que os meses de alta transmissão são os compreendidos entre maio e outubro, inclusive, e os de baixa os que vão de novembro a abril (figura 8). Malária atinge mais homens que mulheres em todas as faixas etárias (figura 9). Segundo o Sismal, durante o ano 2000 houve 134 lâminas positivas em mulheres gestantes.

4.1.6.1 Estabilidade de transmissão

Deve ser considerada uma área endêmica de malária instável onde a população está em risco mais ou menos permanente de transmissão mas em circunstâncias em que existem períodos prolongados entre uma infecção e outra que podem chegar a ser de vários anos, o que tem implicações em termos de doença e imunidade.

4.1.7 Posto Avançado da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMT-AM) em Coari

A Fundação de Medicina Tropical mantém uma representação no município desde julho de 2001, quando foi criado um núcleo de extensão em pesquisa da Gerência de Malária, convergindo com as necessidades locais de apoio especializado no diagnóstico e manejo clínico da endemia frente ao número expressivo de casos. O estabelecimento da FMT-AM viabilizou a realização de estudos multicêntricos de resistência *in vivo* do *Plasmodium falciparum*, duas teses de doutorado, a capacitação de pessoal local da área de saúde (nível médio e superior) em malária. Assim mesmo foi possível a implantação da **RAVREDA** - Rede Amazônica de Vigilância da Resistência às Drogas Antimaláricas - no Brasil (OPAS/FUNASA), a seleção de áreas para o estudo do efeito da administração de co-artemeter na transmissão de malária em

comunidades da Bacia Amazônica - **COARTEM** (OMS/FUNASA) e o início de um estudo experimental do uso de testes diagnósticos imunocromatográficos (testes rápidos) no campo, objeto de estudo de tese de mestrado em andamento.

Para o propósito do estudo das mulheres férteis, Coari é de grande importância por ser área de alto risco (IPA elevado), certificado pela FUNASA para o programa de controle da malária; apresentando o diagnóstico microscópico e tratamento descentralizado em postos distribuídos na zona rural e urbana, sob a responsabilidade da Gerência Municipal de Endemias, valendo-se do suporte do PSF (Programa de Saúde da Família) e do PACS (Programa de Agentes Comunitários de Saúde).

A Prefeitura da cidade mostrou-se receptiva ao desenvolvimento do estudo e através da sua Secretaria de Saúde concedeu espaço físico e disponibilidade de profissionais técnicos em microscopia que foram qualificados nas atividades de pesquisa.

4.1.8 Treinamento de Microscopistas

Durante os meses de junho e julho de 2001 foi desenvolvido um programa de treinamento de novos microscopistas e re-treinamento dos antigos por Técnicos experientes da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas com o objetivo de implantar núcleos de diagnóstico de malária na zona rural, em parceria com a Gerência Municipal de Endemias.

4.1.9 Treinamento dos Agentes Comunitários de Saúde

Ao redor de 65.000 habitantes (96,9%) teriam acesso ao sistema de saúde no Município, graças ao Programa de saúde da Família (PSF) e à figura do Agente de Saúde Comunitário (ACS). Existem diferenças marcantes no perfil do ACS da área urbana e da área rural especialmente no nível escolar o que está diretamente relacionado ao sucesso da sua função, isto associado ao fato de que os agentes da área rural não contam com a presença de um médico ou enfermeiro cotidianamente pelo que não recebem treinamento permanente como acontece com os ACS da área urbana. Essa situação preocupa toda vez que é precisamente nas áreas rurais onde se concentram fatores de risco para o agravamento das diferentes endemias pelos diagnósticos tardios, tratamentos inapropriados ou incompletos e dificuldade de acesso aos diferentes programas de prevenção e promoção da saúde, etc. A sistemática de visita domiciliar nos pareceu uma estratégia apropriada para o desenvolvimento do estudo, toda vez que nos permitia explorar a integração do ACS com sua comunidade; mecanismo que oferece uma grande oportunidade de levar educação em saúde e de servir de ponte entre a comunidade e as políticas públicas de saúde (Health 1998). A contrapartida recebida pela comunidade e pelo PSF, para o desenvolvimento do projeto no Município foi o treinamento no diagnóstico e tratamento apropriado dos casos de malária em todos os níveis de atenção com o atendimento aos infectados e doentes de todas as origens, idades e sexos.

O Programa de Saúde da Família (PSF) foi criado em 1994 pelo Ministério da Saúde com o objetivo de estimular as ações de prevenção, promoção e

recuperação da saúde na população. Tem como unidade básica uma equipe composta por um médico, um enfermeiro, auxiliares de Enfermagem e de quatro a seis Agentes Comunitários de Saúde, - numero que pode variar segundo as necessidades-, visando garantir o acesso de todos aos serviços de saúde e recomendando-se que cada equipe dê cobertura a cerca de 4.500 pessoas. O Programa de Agentes comunitários de saúde na realidade precedeu ao PSF embora hoje seja parte desse último. Ele criado em 1991 enfocado basicamente no Programa Materno Infantil, hoje com atividades mais amplas no Plano de Atendimento Básico. O Ministério da Saúde recomenda que cada agente dê cobertura a uma média de 575 pessoas visitando cada domicilio pelo menos uma vez por mês a partir do mapeamento da área e do cadastramento das famílias. Para ser agente comunitário de saúde (ACS) se requer ter idade mínima de 18 anos, saber ler e escrever, residir na comunidade há pelo menos dois anos e trabalhar em tempo integral. (Saúde 2001). Em 2001 estavam cadastrados no programa de Coari, 57 agentes para a área urbana e 111 para a área rural. Em media cada agente urbano tinha sob sua responsabilidade 105 famílias e cada agente rural 25, com uma estimativa de uma mulher fértil por família.

Todos os agentes foram treinados na coleta de lâminas de malária e no preenchimento do SISMAL sendo avaliados no pré e pós-treinamento até todos atingirem nível aprobatório. Para o preenchimento da entrevista assim como para a validação da mesma, os agentes entrevistaram uns a outros. Posteriormente todos os agentes urbanos e alguns rurais foram acompanhados no campo com realização de entrevistas em campo nas áreas correspondentes a cada um deles. Para o desenvolvimento do trabalho de pesquisa, os agentes

foram orientados a considerar todas as mulheres entre 11 e 45 anos residentes na sua área de abrangência. A faixa etária da idade fértil, foi definida em decorrência da gestante mais nova e da mais velha a apresentar malária durante o ano 2000. Para estimar o tamanho da população alvo se partiu dos censos que cada agente mantinha de sua área de trabalho e baseado em datas de nascimento se procedeu a realizar uma lista das mulheres que cada um deles deveria entrevistar incluindo também mulheres, que não estando cadastradas nos censos, preenchessem os critérios de inclusão. Por se tratar de ferramentas que tem vários anos de antiguidade tais censos estavam desatualizados com alguns erros e incluindo ainda muitas pessoas que tinham mudado de residência ou ido a óbito. Calculando que 20% da população esteja composta de mulheres em idade fértil (13.420 mulheres), nosso estudo compreendeu ao redor de 50% da população alvo em algum momento durante o período de observação.

Prevalência de malária em mulheres em idade reprodutiva de área de alto risco de transmissão na Amazônia brasileira.

Prevalência de malária em mulheres em idade reprodutiva de área de alto risco de transmissão na Amazônia brasileira.

Prevalência de malária em mulheres em idade reprodutiva de área de alto risco de transmissão na Amazônia brasileira.

Prevalência de malária em mulheres em idade reprodutiva de área de alto risco de transmissão na Amazônia brasileira.

Prevalência de malária em mulheres em idade reprodutiva de área de alto risco de transmissão na Amazônia brasileira.

Prevalência de malária em mulheres em idade reprodutiva de área de alto risco de transmissão na Amazônia brasileira.

Prevalência de malária em mulheres em idade reprodutiva de área de alto risco de transmissão na Amazônia brasileira.

Prevalência de malária em mulheres em idade reprodutiva de área de alto risco de transmissão na Amazônia brasileira.

Prevalência de malária em mulheres em idade reprodutiva de área de alto risco de transmissão na Amazônia brasileira.

4.2 MÉTODO OPERACIONAL

4.2.1 Desenho do Estudo

Estudo Observacional Seccional Cruzado

4.2.2 Coleta de Dados

O levantamento de dados foi realizado em visitas domiciliares que iniciaram no mês de outubro de 2001 (figura 10). Os agentes foram orientados a levar uma seqüência em cada visita, iniciando com a descrição do estudo, apresentação do termo de consentimento para assinatura, no caso das mulheres menores de idade esse foi assinado pelo representante - pai, mãe ou esposo- e a aplicação do questionário. Durante a visita foi transmitida informação sobre malária - modo de transmissão, sintomas, conseqüências na demora de procura por atendimento e seus efeitos durante a gestação -, também foi frisada a importância da procura por atendimento no posto de saúde tanto na suspeita de infecção malárica quanto de gestação- e finalmente sobre o estudo - duração, objetivos, importância - Em toda mulher foi coletada uma lâmina para gota espessa durante a visita e toda gestante foi encaminhada ao controle pré-natal.

Prevalência de malária em mulheres em idade reprodutiva de área de alto risco de transmissão na Amazônia brasileira.

4.2.3 Critérios de Inclusão (aplicados pelos ACS)

- Mulher.
- Moradia permanente em local coberto pelo PACS e PSF.
- 11 a 45 anos de idade.
- Assinar termo de consentimento pós-informação.

4.2.4 Critérios de Exclusão (aplicados pela pesquisadora)

- Homem erradamente listado como mulher.
- Com o objetivo de cada mulher poder estar incluída na coorte por um período não menor a seis meses sem sair da faixa etária considerada no critério de inclusão, foram excluídas todas as mulheres nascidas antes do 01 de abril de 1956 ou depois do 31 de março de 1991.
- Não ter apresentado menarca ou ter apresentado menopausa.
- Recusa a participar do estudo.

4.2.5 Avaliação das mulheres com gota espessa positiva

4.2.5.1..Diagnóstico

A gota espessa foi considerada padrão ouro para o diagnóstico de malária, em toda paciente com suspeita da infecção. Também foi usada para detectar parasitas em todas as participantes do estudo mesmo nas assintomáticas, nas gestantes durante o controle pré-natal, e na sala de partos. Foi processada pelo corpo técnico do Posto Avançado da FMT-AM e no Laboratório da FUNASA, após seca à temperatura ambiente, e desmembrada com solução isotônica de azul de metileno para posteriormente ser corada com GIEMSA. A lâmina foi lida em óleo de imersão com uma ampliação de 750x, sendo avaliados 200 campos, antes de ser considerada como negativa. A leitura seguiu a rotina do PROGRAMA DE CONTROLE DA MALÁRIA da FUNASA/SUS, com os seguintes resultados possíveis:

- Negativo
- *P. falciparum*

- *P. falciparum* + gametócitos (Fg)
- *P. vivax*
- Malária Mista
- *P. vivax* + Fg
- Fg
- *P. maláriae*

O controle de qualidade foi feito por microscopistas da Fundação de Medicina Tropical

4.2.5.2 Esfregaço de sangue periférico

Foi feita para determinar densidade parasitária estabelecendo número de trofozoitas em 100 leucócitos.

4.2.5.3 Seguimento

As pacientes com malária foram acompanhadas clinicamente até o fim dos sintomas e com gota espessa até a depuração parasitária; as gestantes com malária tiveram adicionalmente uma avaliação mensal até o momento do parto.

4.2.5.4 Esquemas de Tratamento

Infecção por *P. vivax*

As pacientes não gestantes, com qualquer nível de parasitemia por *P. vivax*, receberam tratamento com Cloroquina e Primaquina, segundo o esquema preconizado pela FMT-AM, abaixo mencionado.

CLOROQUINA	1º. dia -----10mg/kg peso
	2º. dia ----- 7,5mg/kg peso
	3º. dia ----- 7,5mg/kg peso

PRIMAQUINA

Foi administrado um comprimido (15 mg) 12/12 horas por 7 dias, **excetuando-se as pacientes gestantes.**

Nos casos de intolerância ou resistência a Cloroquina, foi administrado Quinino como medicamento alternativo

Infecção por *P. falciparum*

O tratamento de escolha para mulheres não gestantes foi:

QUININO: 30 mg/kg peso/dia, VO, dividido em três doses por três dias.

DOXICICLINA: três mg/Kg peso/dia por cincodias.

Nas pacientes gestantes:

QUININO: 30 mg/kg peso/dia, VO, dividido em três doses por 7 dias.

Ou a associação de,

QUININO: 30mg/kg peso/dia, VO, dividido em três doses por três dias e

CLINDAMICINA: 20mg/kg peso/dia, VO ou EV, dividido em duas doses por 7 dias.

4.2.5.5 Quimioprofilaxia

Só foi indicada em pacientes gestantes com malária por *P. vivax*, que apresentaram pelo menos uma recidiva ou re-infecção e naquelas que não poderiam contar com observação estreita por morarem em locais mais distantes. Receberam o esquema recomendado pela OMS (1995) com Cloroquina 5mg por kg de peso (dose máxima: 300mg), administrado por via oral uma vez por semana durante toda a gestação.

4.2.6 Avaliação das pacientes gestantes

As pacientes gestantes foram encaminhadas a controle pré-natal e aquelas que fizeram pelo menos um episódio de malária foram observadas até a depuração

da lâmina e posteriormente pelo menos uma vez por semana durante o primeiro mês seguido de uma avaliação mensal até o parto.

4.2.6.1 Idade da gestação

Foi estimada usando os seguintes parâmetros:

- Amenorréia (semanas)
- Altura uterina
 - Retrospectivamente pelo método de Capurro (1978), que foi considerado o mais confiável.

4.2.7 Definição de Termos

- ◆ Aborto: perda fetal desde a concepção até a 20 – 22^a semana de gestação (140 - 154 dias) ou extração de feto ou embrião que pese menos de 500 g.
- ◆ Adolescentes: mulheres com menos de 20 anos de idade.
- ◆ Anemia: Hb < 11,0 g/dl ou Hto < 33%.
- ◆ Baixo peso ao nascer (BPN): recém-nascido com peso <2.500g, medido até 12 horas depois do nascimento. Peso muito baixo ao nascer: recém-nascido com peso <1.500g, medido até 12 horas depois do nascimento.
- ◆ Infecção por Plasmódios: presença de formas assexuadas no sangue periférico em ausência de sinais ou sintomas.
- ◆ Malária materna: presença de formas assexuadas de parasitas do gênero *Plasmodium* no sangue periférico da mãe associada a sinais e/ou sintomas.
- ◆ Malária complicada: para fins do presente estudo, foi usada a classificação de gravidade da malária que aparece na tabela abaixo; malária grave como definido pela OMS (2000), malária moderada foi considerada toda alteração laboratorial não compatível com malária grave e como malária leve aquela que não alterou parâmetros laboratoriais.

- ◆ Mulher em idade fértil: toda mulher da população fonte com idade entre 11 e 45 anos e ciclo menstrual.
- ◆ Morte neonatal precoce: morte do concepto em algum momento, desde o nascimento até o 7º dia de vida.
- ◆ Morte neonatal tardia: morte do concepto em algum momento após o 7º dia e antes do 28º dia de vida .
- ◆ Natimorto: feto com mais de 180 dias que nasceu morto tendo a morte acontecido *in utero* .
- ◆ Parto durante o evento agudo: parto na vigência de formas assexuadas parasitárias no sangue periférico materno.
- ◆ Parto pré-termo: parto depois da 20ª e antes de completar a 37ª semana de gestação (259 dias).
- ◆ Prevalência de infecção malárica: número de casos de infecção malárica diagnosticados durante o estudo em corte transversal na população fonte.
- ◆ Procedência: entende-se como o local provável de infecção malárica.
- ◆ Recidiva: Reaparecimento de formas assexuadas de parasitas do gênero *Plasmodium* em menos de quatro semanas após tratamento adequadamente administrado, surgidas a partir de formas teciduais; aplica-se por tanto somente a *P. vivax*.
- ◆ Recrudescência: Reaparecimento de formas assexuadas de parasitas do gênero *Plasmodium* antes de quatro semanas após tratamento adequadamente administrado, devidas a formas parasitárias eritrocíticas persistentes por diminuição na depuração parasitária .
- ◆ Reinfecção: Presença de formas assexuadas de parasitas do gênero *Plasmodium* no sangue periférico após quatro semanas de tratamento

adequado da infecção primária e sem evidência de resistência a antimaláricos, em pacientes procedentes de área de transmissão.

- ◆ Retardo de crescimento intra-uterino (RCIU): peso menor que o esperado para idade calculada de gestação, segundo Lubchenco.
- ◆ Susceptibilidade: Incidência de infecção malárica nas mulheres da população fonte durante o período de duração do estudo.
- ◆ Vulnerabilidade: Incidência de malária complicada nas pacientes com diagnóstico de malária da população fonte durante o período de duração do estudo.

4.2.8 Manuseio dos Dados e Análise estatístico

Foi montado um banco de dados no programa EPI-INFO versão 6.04. Durante a análise, foram usados os testes de **Qui-quadrado** com **correção de Yates** para proporções e o teste **t de Student** para comparação das médias. Também, foi estimado Risco Relativo por Odds Ratio no estudo de prevalência usando intervalo de confiança para medir a força de associação entre duas variáveis. Foi considerado um nível de significância estatística menor ou igual a 5% para rejeitar a hipótese nula.

4.2.9 Fontes secundárias de informação

Para validar a informação obstétrica das mulheres foram gerados bancos de dados auxiliares a partir da informação de nascidos vivos, cadastro de

mulheres em controle pré-natal por Posto de Saúde e Livro de ingresso e egresso da maternidade da Unidade Mista de Coari.

Para validar a informação referente a malária obtida das mulheres foram gerados bancos de dados auxiliares a partir das fichas do SISMAL preenchidas com ocasião da coleta de lâmina, do banco de dados que contem informação por indivíduo das pacientes atendidas no Posto Avançado da FMT-AM em Coari e do consolidado do SISMAL (Maldmovi).

4.2.10 Comitê de ética

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas identificado com o Registro No.54/2001, Processo: 2500/2001-FMT recebendo parecer APROVADO em 25/09/2001.

5. RESULTADOS

No trabalho desenvolvido em Coari de outubro de 2001 a outubro de 2002 foram realizadas três abordagens: a primeira foi um estudo seccional cruzado para conhecer as características epidemiológicas gerais das mulheres em idade reprodutiva; seus antecedentes obstétricos, presença ou ausência de gestação e o uso do sistema de saúde na ocasião da gravidez e do parto. Em relação à infecção malárica, esse estudo nos permitiu determinar o número de episódios passados, o uso de medicamentos que poderiam mascarar os sintomas clássicos da doença ou dificultar o diagnóstico por gota espessa realizada no momento da visita, determinar a frequência de infecção por espécies e o que era muito importante, determinar a sensibilidade desses sintomas clássicos do paroxismo malárico no diagnóstico da infecção.

Uma segunda abordagem teve como objetivo estabelecer a incidência de gestação (suspeitada pela amenorréia, confirmada pelo acompanhamento no controle pré-natal ou com ocasião do parto na maternidade e cuja duração foi estimada pela amenorréia e confirmada com a avaliação do grau de maturidade do recém-nascido) e/ou de casos de malária (suspeitados pela presença de sintomas e confirmados pela gota espessa).

A terceira abordagem foi a determinação da prevalência de infecção materna na sala de partos e sua associação com parâmetros antropométricos do recém-nascido. As três abordagens tiveram curso simultâneo e foram realizadas no período compreendido entre o mês de outubro de 2001 e o mesmo mês do ano 2002, no entanto, no presente trabalho discutiremos somente os achados da primeira abordagem.

5.1 DESCRIÇÃO DA CASUÍSTICA

Com base nos censos dos Agentes Comunitários de Saúde (ACS), foram cadastrados 12.031 nomes de mulheres, potenciais candidatas a fazer parte do estudo. Foram entrevistadas 7.144 mulheres, têm sido excluídas 445 (6,2%) por não terem apresentado menarca, 12 (0,2%) por já estarem na menopausa, 51 (0,7%) por estarem com idade acima ou abaixo da estipulada nos critérios de inclusão, 16 (0,2%) por terem-se recusado a participar do estudo, 214 (3,0%) estavam multiplamente cadastradas e quatro que tinham ido a óbito. As restantes 4.823 não foram entrevistadas por não mais morar no endereço em que estavam registradas ou porque os agentes da sua área não participaram do treinamento (um ACS da área urbana e 24 da área rural não fizeram parte do estudo e outros 13 da área urbana realizaram menos de 60% das visitas previstas para cada um deles).

Foram incluídas, para fazer parte do estudo, 6.402 mulheres que foram entrevistadas ao longo de 13 meses, sendo que na maior parte das vezes a primeira visita domiciliar foi realizada entre os meses de abril e julho de 2002, período do ano em que há um maior número de casos de malária (figura 11). As características do local de moradia e pessoais das mulheres entrevistadas estão nas tabelas 1 e 2, respectivamente.

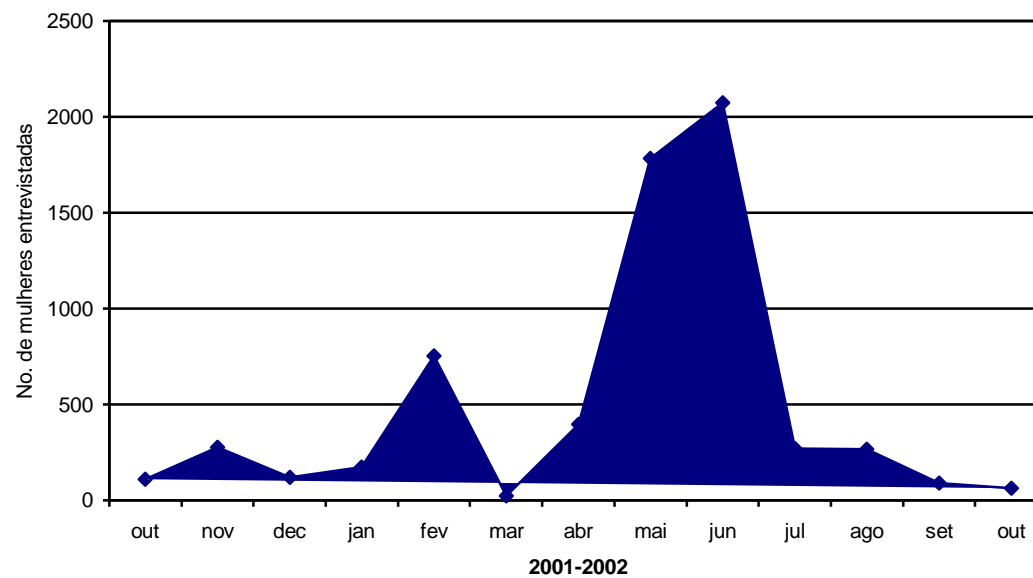


Figura 10. Distribuição temporal da primeira visita domiciliar em mulheres férteis do Município de Coari. Out/01-Out/02.

Tabela 1

Época da primeira visita domiciliar e características do local de moradia em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari. Out/01-Out/02

Características	N	%
Período da primeira visita		
Alta transmissão	3.628	56,7
Baixa transmissão	2.774	43,3
Área de Moradia		
Urbana e rural	51	0,8
Rural	1.907	29,8
Urbana	4.444	69,4
Risco de transmissão de malária no local de moradia		
Alto	2.678	41,8
Meio	1.514	23,6
Baixo	2.210	34,5

Tabela 2

Características pessoais de mulheres em idade reprodutiva em visita domiciliar no Município de Coari. Out/01-Out/02

Características	N	%
Estado civil		
Solteira	3.748	58,5
Casada / vida conjugal estável	2.475	38,7
Desquitada	16	0,2
Viúva	25	0,4
Estado civil não estabelecido	138	2,2
Ocupação		
Administrativa	109	1,7
Agricultura	1.642	25,6
Doméstica	2.093	32,7
Estudante	1.721	26,9
Professora	196	3,1
Área da saúde	101	1,6
Serviços gerais	133	2,1
Outras ocupações	407	6,3
Analfabetismo		
Sim	623	9,7
Não	5.160	80,6
Indeterminado	619	9,6

5.1.1 Local de moradia

A maior parte das mulheres entrevistadas moram em área urbana e um pequeno percentual (0,8%) refere ter domicílio tanto na área urbana quanto na área rural (Tabela 1). Segundo o IPA do local de moradia (índice parasitário anual -baseado no comportamento da endemia no ano 2001-), em números absolutos, são maioria as mulheres que moram em áreas de alto risco (figura 12 e Tabela 1); o tempo de moradia no mesmo local é em média de $10,3 \pm 8,7$ anos.

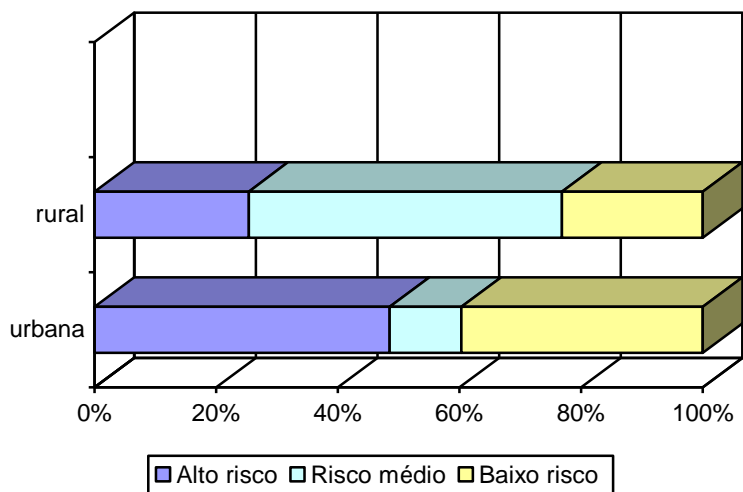


Figura 12. Distribuição das mulheres em idade fértil segundo intensidade de transmissão de malária no local de moradia. Município de Coari. Out/01-Out/02.

Alto risco: IPA >50 casos/1.000 expostos.
Risco Médio: IPA 10 a 50 casos/1000 expostos.
Baixo risco: IPA <10 casos/1000 expostos.
Sem risco: IPA = 0 casos/1000 expostos.

Não houve diferenças estatisticamente significativas no período em que as entrevistas foram realizadas nas áreas urbana e rural (Tabela 3), também não foi diferente a média de idade de quem mora na cidade ou no interior do Município, entre tanto, quem mora na área rural tem em média, menos tempo de estudo, mais tempo de moradia no mesmo local, início mais precoce da vida sexual, o primeiro filho mais cedo, um filho a mais e já teve mais malária do que as mulheres que moram na cidade. Por outro lado, há uma associação negativa entre morar na área rural e ter assistido ao controle pré-natal durante a primeira gravidez ou ter tido parto intra-hospitalar, naquela oportunidade (tabela 4).

Tabela 3

Distribuição de características epidemiológicas das mulheres em idade reprodutiva do Município de Coari, segundo local de moradia. Out/01-Out/02.

	Rural	Urbana	OR	IC	<i>p</i> valor
Período da entrevista					
Alto	1.089	2539	1,0	0,9-1,1	0,7
Baixo	818	1956			
Intensidade da transmissão de malária no local de moradia					
Alta	483	2.195	0,36	0,3-0,4	< 0,0001
Média ou baixa	1.424	2.300			
Média de tempo de moradia em anos	14,5 ± 10,1	8,6 ± 7,5			< 0,01

Tabela 4

Distribuição de características pessoais das mulheres em idade reprodutiva do Município de Coari, segundo local de moradia. Out/01-Out/02.

	Rural	Urbana	OR	IC	p valor
Tempo de estudo	3,1 ± 2,3	6,2 ± 3,4			<0,0001
Analfabetas	362	261	3,9	3,3-4,6	<0,0001
Alfabetizadas	1.359	3.801			
Idade	24,5±8,7	24,7±8,7			0,4
Adolescentes	727	1.667	1,0	0,9-1,2	0,45
≥ 20 anos	1.180	2.828			
Idade de início da vida sexual	15,6±2,3	16,1±2,5			<0,0001
Idade do Primeiro Parto	18,0±3,1	18,8±3,4			<0,0001
Paridade	3,7±3,6	2,6 ± 2,9			< 0,001
Gravidez					
Sim	255	462	1,4	1,2-1,6	< 0,005
Não	1.580	3.931			
CPN* na primeira gravidez					
Não	696	699	3,7	3,2-4,3	< 0,001
Sim	552	2.057			
Local do primeiro parto					
Extra-hospitalar	741	637	4,5	3,9-5,2	< 0,001
Intra-hospitalar	549	2.112			
Episódios de malária na vida	1,5 ± 2,7	0,6 ± 1,4			0,001
Episódios de malária no último ano	0,3 ± 0,8	0,1 ± 0,5			0,0001

*CPN – controle pré-natal.

5.1.2 Intensidade da transmissão

Quando analisada a intensidade de transmissão no local de moradia, observamos que mora em locais de alto risco de transmissão quase a metade das mulheres entrevistadas na área urbana, uma quarta parte das mulheres da área rural, a metade das gestantes, 60% das mulheres que referiram ter tido algum episódio de malária alguma vez, 73% das que referiram ter apresentado um episódio no último ano e 72,6% das que foram encontradas com lâmina positiva ao momento da visita. A distribuição por faixas etárias é proporcionalmente muito similar em áreas de diferente risco de transmissão (Tabela 5).

Tabela 5

Distribuição das características epidemiológicas em mulheres em idade reprodutiva do Município de Coari segundo a intensidade da transmissão de malária no local de moradia. Out/01-Out/02

	Intensidade da transmissão de malária			
	Alto risco N (%)	Risco Meio N (%)	Baixo Risco N (%)	Total N (%)
	2.678 (41,8)	1.514 (23,6)	2.210 (34,5)	6402 (100,0)
Urbana	2.157 (48,5)	524 (11,8)	1.763 (39,7)	4.444 (100,0)
Rural	483 (25,3)	982 (51,5)	442 (23,2)	1.907 (100,0)
Rural & Urbana	38 (74,5)	8 (15,7)	5 (9,8)	51 (100,0)
< 20 anos	1.020 (42,6)	578 (24,1)	796 (33,2)	2.394 (100,0)
> 20 anos	1.658 (41,4)	936 (23,4)	1.414 (35,3)	4.008 (100,0)
Gestantes	373 (52,0)	162 (22,6)	182 (25,4)	717 (100,0)
Não gestantes	2.235 (40,6)	1.302 (23,6)	1.974 (35,8)	5.511 (100,0)
Já teve malária	1.250 (59,2)	401 (19,0)	462 (21,9)	2.113 (100,0)
Nunca teve malária	1.355 (32,7)	1.081 (26,1)	1.708 (41,2)	4.144 (100,0)
Malária no ultimo ano	528 (73,0)	84 (11,6)	111 (15,4)	723 (100,0)
Não teve malária no ultimo ano	2.126 (37,8)	1.411 (25,1)	2.083 (37,1)	5.620 (100,0)
Lâmina positiva	53 (72,6)	13 (17,8)	7 (9,6)	73 (100,0)
Lâmina negativa	2.436 (41,0)	1.417 (23,9)	2.082 (35,1)	5935 (100,0)

5.1.3 Idade

A media de idade das mulheres entrevistadas foi de $24,6 \pm 8,7$ anos sendo que 2.394 mulheres (37,4%) eram menores de 20 anos (figura 13). A curva de densidade etária é assimétrica à esquerda o que indica o predomínio de mulheres férteis abaixo da média populacional.

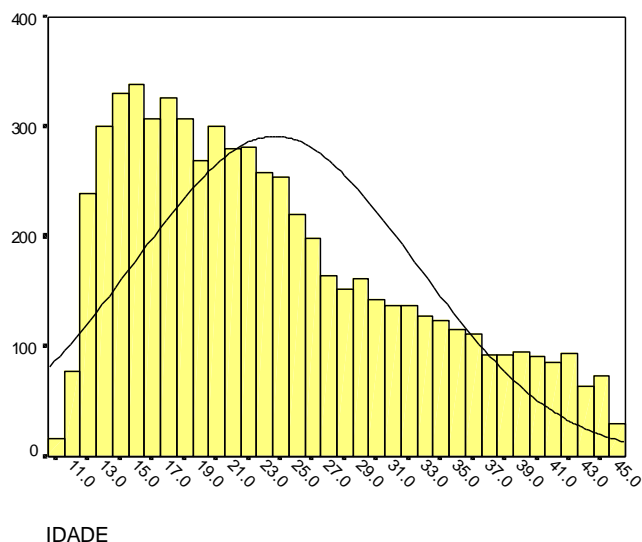


Figura 13. Distribuição da Idade das mulheres férteis na primeira visita domiciliar no Município de Coari

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na distribuição das mulheres por idade e a localização rural ou urbana da sua moradia ou a intensidade de transmissão de malária na mesma. No grupo das adolescentes predomina a ocupação estudante, elas têm uma média maior de tempo de estudo, 88,0% menos analfabetismo, um maior percentual de mulheres que ainda não iniciaram vida sexual e 25% menos grávidas. As mulheres com 20 anos ou mais desenvolvem com maior freqüência atividades domésticas ou de agricultura, têm morado por um tempo maior no local em que se encontram, proporcionalmente tem sofrido mais episódios de malária ao longo da vida e durante o último ano. Não foi evidenciada associação entre a idade e prevalência de infecção malárica no momento da visita (Tabela 6).

Tabela 6

Distribuição das características epidemiológicas das mulheres em idade reprodutiva do Município de Coari, segundo a idade. Out/01-Out/02.

	< 20 anos	≥ 20 anos	P valor
Local de moradia			
Urbana	1.648 (68,8)	2.796 (69,8)	0,7
Rural	727 (30,4)	1.180 (29,4)	
Urbana & rural	19 (0,8)	32 (0,8)	
Intensidade de transmissão			
Alta	1.020 (42,6)	1.658 (41,4)	0,34
Outra	1.374 (57,4)	2.350 (58,6)	
Ocupação			
Estudantes	1.502 (62,7)	219 (5,5)	0,00001
Doméstica	418 (17,5)	1.675 (41,8)	
Agricultura	396 (16,5)	1.246 (31,1)	
Tempo de estudo			
Analfabetas	83 (3,5)	540 (13,5)	0,00001
Alfabetizadas	2.114 (88,3)	3.046 (76,0)	
Virgens			
Grávidas	227 (9,5)	490 (12,2)	0,00001
Malária no ultimo ano			
Lâmina positiva na visita	0,16 ± 0,6	0,2 ± 0,6	0,002
	28 (1,2)	45 (1,1)	0.96

5.1.4 Escolaridade

A média de tempo de estudo foi de $5,3 \pm 3,4$ anos para todas as mulheres, mas chama a atenção que a proporção de mulheres que referem não saber ler nem escrever é maior que a daquelas que nunca foi na escola (9,7% e 6,8%, respectivamente). As mulheres analfabetas foram em média 7 anos mais velhas, tem em média quatro filhos a mais, moram especialmente na área rural e não fizeram controle pré-natal nem tiveram parto intra-hospitalar com a mesma frequência que as mulheres alfabetizadas (tabela 7).

Tabela 7.

Distribuição de características epidemiológicas em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari. Out/01-Out/02.

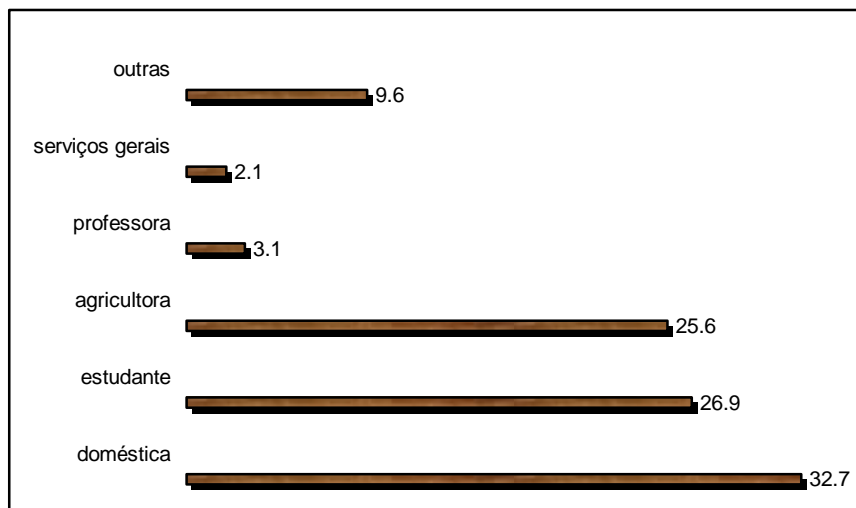
	Analfabetas	Alfabetizadas	OR	IC	p valor
Idade	30,4 ± 8,5	23,7 ± 8,3			0,00001
Paridade	6,2 ± 4,1	2,4 ± 2,7			0,00001
Idade ao primeiro parto	18,0 ± 3,5	18,7 ± 3,3			0,00001
Moradia Rural	362	1.359	4,0	3,4-4,8	0,00001
Moradia Urbana	251	3.769			
CPN na primeira gravidez					
Não	378	796	7,0	5,7-8,6	0,00001
Sim	152	2.240			
Parto extra-hospitalar na primeira gravidez					
Sim	358	798	5,6	4,6-6,9	0,00001
Não	180	2.253			

5.1.5 Estado Civil e Ocupação

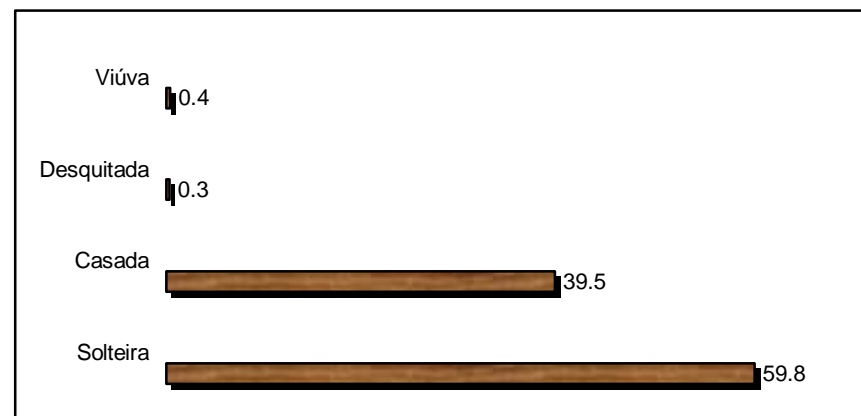
A maior parte das mulheres são solteiras ou sem relação marital estável, ocupam-se principalmente das atividades domésticas, mas é importante a proporção de estudantes e de agricultoras. Também é considerável a quantidade de mulheres dedicadas a atividades administrativas entre elas: 115 (1,8%) são funcionárias públicas, 109 (1,7%) são auxiliares de escritório ou relacionados e 101 (1,6%) pertencem à área da saúde, entre outras atividades (figura 14).

5.1.6 Resumo da descrição da casuística

Foram entrevistadas 6.402 mulheres em idade reprodutiva do Município de Coari, sendo que 56,7% das entrevistas ocorreram na época do ano de alta transmissão de malária na região. Prevaleram as mulheres moradoras de área urbana (69,4%) e de locais de alto risco de transmissão (41,8%). Elas eram predominantemente solteiras (58,5%) e alfabetizadas em 80% dos casos. Estavam distribuídas por faixa etária em forma equilibrada tanto na área urbana como rural predominando entre as adolescentes a ocupação estudante, entre as mais velhas da área urbana a ocupação doméstica e na área rural a ocupação agricultura. O analfabetismo esteve mais ligado a mulheres acima dos 20 anos, de moradia rural e nelas foram observadas com maior frequência altas paridades. Morar no interior do Município esteve associado ao início precoce da vida sexualmente ativa, à baixa escolaridade, ao analfabetismo, à alta paridade, à falta de comparecimento ao controle pré-natal e ao parto extra-hospitalar na primeira e última gravidez assim como a uma média maior de episódios de malária.



* dados em percentuais



* dados em percentuais

Figura 14. Distribuição das mulheres em idade reprodutiva do Município de Coari por estado civil – à esquerda - e por ocupação –à direita-. Out/01-Out/02

5.2 ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

5.2.1 Início da vida sexual

A média da idade de menarca é $13,0 \pm 1,3$ ano. Das entrevistadas, 1.214 (19,0%) referiram nunca terem tido relações sexuais; em 35 mulheres o início da vida sexualmente ativa não pode ser estabelecido. As restantes 5.153 (80,5%) admitiram ter iniciado vida sexual, sendo a média de idade da primeira relação de $16 \pm 2,4$ anos para as 4.778 mulheres com esse dado (figura 15). Antes de completar 15 anos de idade, 1.228 (25,7%) já tinham tido a primeira relação sexual. Em 783 meninas com 14 anos ou menos, 156 (19,9%) referiram já ter iniciado vida sexual sendo que 17 (10,1%) estavam grávidas ao momento da primeira visita e outras 17 (10,1%) já tinham tido pelo menos um parto.

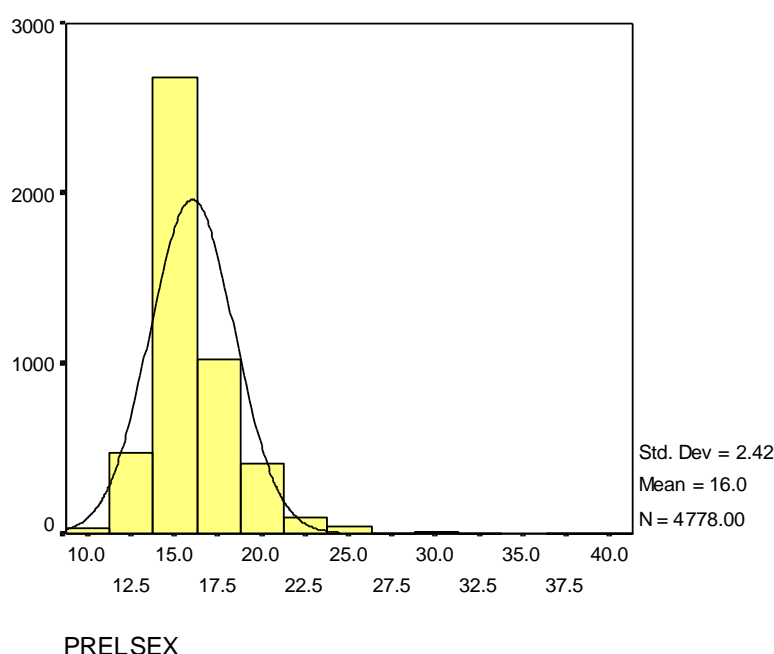


Figura 15. Distribuição das mulheres em idade reprodutiva do Município de Coari, segundo Idade da primeira relação sexual. Out/01-Out/02.

5.2.2 Início da maternidade

A média de idade materna ao momento do primeiro parto foi de 18,6 anos \pm 3,3 anos. Em 3.930 mulheres que já haviam tido pelo menos um parto, a média de idade no primeiro filho foi de 16,1 \pm 2,4 anos (figura 16).

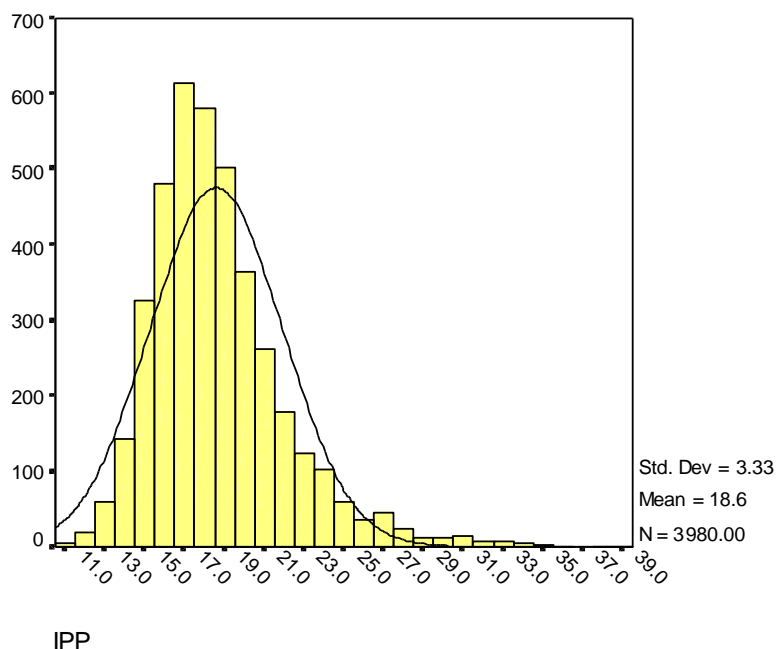


Figura 16. Distribuição da Idade materna no momento do primeiro parto, em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari. Out/01-Out/02

5.2.3 Paridade

Das sexualmente ativas, 730 (14,2%) são nulíparas , 821 (15,9%) estão grávidas pela primeira vez ou já tiveram o primeiro filho, 740 (14,4) são secundigestantes ou secundíparas, 680 (13,2%) estão gerando o terceiro ou tem três filhos e 2.174 (42,3%) estão gerando do quarto filho em diante ou tem mais de três filhos (figura 17). Entre as mulheres que já estiveram grávidas alguma vez, a media de gestações é de $3,6 \pm 3,2$; e de 4.225 (82,1%) que já tiveram pelo menos um parto a media deles é de $3,2 \pm 2,9$. A media de filhos vivos é de $2,9 \pm 2,6$. Existe uma relação positiva entre idade e paridade, (figura 18) e negativa entre tempo de estudo e paridade (figura 19).

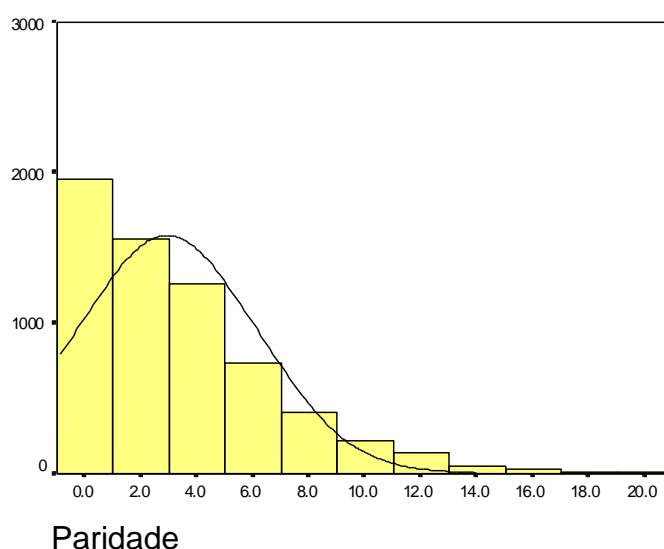


Figura 17. Paridade das mulheres em idade fértil de Coari ao momento da primeira visita domiciliar.

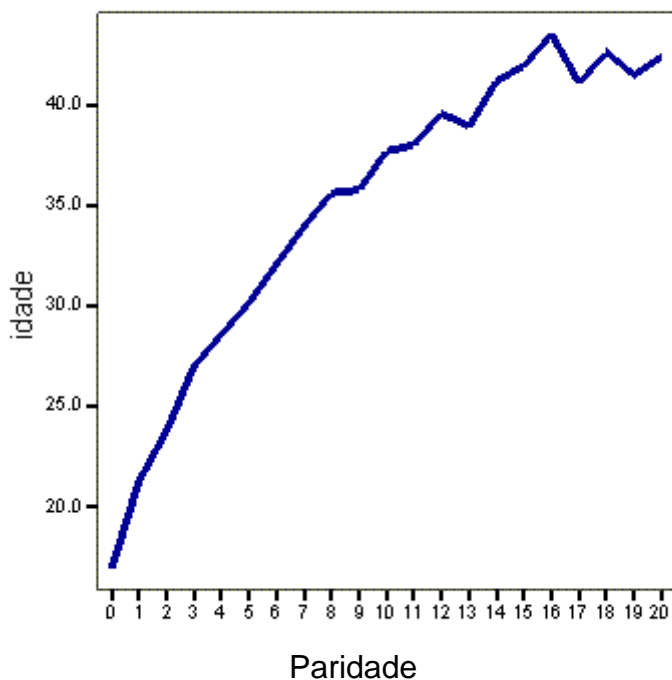


Figura 18. Relação entre idade e paridade em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari. Out/01-Out/02.

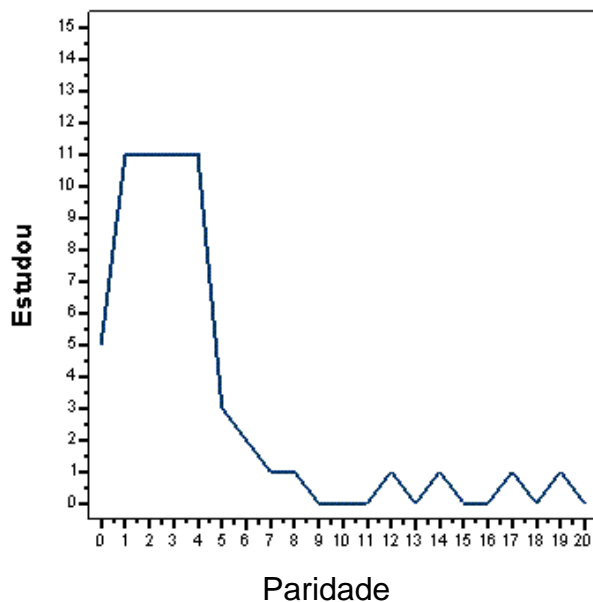


Figura 19. Relação entre anos de estudo e paridade em mulheres de idade reprodutiva do Município de Coari. Out/01-Out/02.

5.2.4 Assistência ao CPN

De 4.225 mulheres que já tiveram pelo menos um parto, 2.597 (61,5%) submeteram-se a controle pré-natal durante sua primeira gravidez. Das 3.309 que já tinham pelo menos dois partos, 2.330 (70,4%) fizeram controle pré-natal na última gravidez. Quando avaliadas as mulheres primíparas, encontramos que aquelas que moram em área rural não fizeram CPN com cinco vezes mais freqüência do que aquelas que moram em área urbana (OR=5,1; IC:[3,3-7,8]; $p < 0,00001$), entre as analfabetas a não realização do CPN foi três vezes mais freqüente, (OR= 3,1; [IC:1,5-6,5] ; $p < 0,005$). A idade não mostrou estar associada com o evento.

5.2.5 Local de atendimento do parto

Em 104 (14%) das 866 mulheres que só tinham tido um parto na vida, esse ocorreu em ambiente extra-hospitalar. Em mulheres que já haviam tido mais de um parto, o último deles foi extra-hospitalar* em 716 (29,8%) de 3.309 mulheres. Os fatores mais fortemente associados a parto extra-hospitalar foram: o não comparecimento ao controle pré-natal, domicílio em área rural e analfabetismo (tabelas 8 e 9). O parto extra-domiciliar foi um fator três vezes mais freqüente nas mulheres que têm pelo menos um filho morto (tabela 10).

* Todo tipo de parto não atendido no ambiente hospitalar que vai desde o assistido em casa por parteira até aqueles casos em que a mãe não conseguiu chegar ao hospital.

Tabela 8.

Fatores associados a atendimento de parto extra-hospitalar no primeiro parto em mulheres primíparas em idade reprodutiva no Município de Coari. Out/01-Out/02.

	Parto Extra-hospitalar em primípara		OR	IC	P
	Sim	Não			
Local de moradia					
Rural	76	129	12,9	7,9-21,3	0,0000
Urbana	28	613			
Idade					
< 20 anos	58	302	1,9	1,2-2,9	<0,005
≥ 20 anos	46	443			
Escolaridade					
Analfabeta	17	29	5,0	2,5-9,8	0,0000
Alfabetizada	79	667			
CPN*					
Não	57	55	17,7	10,5-29,7	0,0000
Sim	40	682			

* CPN controle pré-natal

Tabela 9.

Fatores associados a atendimento de parto extra-hospitalar no último parto em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari. Out/01-Out/02.

	Parto Extra-hospitalar		OR	IC	P
	em múltiparas				
	Sim	Não			
Local de moradia					
Rural	412	600	5,8	4,8-7,0	0,00001
Urbana	241	1.775			
Idade					
< 20 anos	53	143	1,3	0,9-1,8	0,18
≥ 20 anos	663	2.258			
Escolaridade					
Analfabeta	225	267	4,1	3,3-5,1	0,00001
Letrado	385	1.863			
Assistência ao CPN					
Não	442	284	13,2	10,8-16,2	0,00001
Sim	245	2.080			

*CPN; controle pré-natal

5.2.6 Mortalidade perinatal e infantil

De 4.412 mulheres que engravidaram pelo menos uma vez, a gravidez terminou em aborto para 1.224 (27,7%) delas, sendo a média de abortos de $1,4 \pm 0,7$ (Tabela 10). De 4.225 mulheres não nulíparas entrevistadas, 973 (23,0%) já perderam, pelo menos, um filho durante o primeiro ano de vida sendo a média de filhos perdidos entre elas de $1,5 \pm 0,9$ (Tabela 11).

Tabela 10.**Antecedente de aborto em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari, Amazonas. Out/01-Out/02.**

Local de Moradia	Antecedente de Aborto				
	Sim	Não	OR	IC	p valor
Rural	396	995	1,1	0,9-1,2	0,45
Urbana	815	2.168			
Intensidade de transmissão					
Alto risco	553	1351	1,1	1,0-1,3	0,1
Outro risco	671	1837			
Idade					
< 20 anos	88	651	0,3	0,2-0,4	0,0001
≥ 20 anos	1.136	2.537			
Escolaridade					
Analfabeta	219	363	1,8	1,5-2,2	0,0001
Alfabetizada	836	2507			
Episódios prévios de malária na vida					
Sim	490	1.176	1,2	1,0-1,3	<0,05
Não	703	1.949			
malária no último ano					
Sim	168	407	1,1	0,9-1,3	0,4
Não	1.047	2.767			
CPN					
Sim	467	924	1,5	1,2-1,7	0,00001
Não	662	1.943			

Tabela 11.**Antecedente de mortalidade infantil em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari, Amazonas. Out/01-Out/02.**

Antecedente de filho morto antes de completar um ano de vida					
	Sim	Não	OR	IC	p valor
Moradia Rural	392	953	1,6	1,4-1,9	0,00001
Moradia Urbana	570	2.275			
Alto risco de transmissão	456	1.363	1,2	1,1-1,4	<0,01
Outro risco de transmissão	517	1.889			
< 20 anos	48	566	0,25	0,2-0,3	<0,01
≥ 20 anos	925	2.686			
Analfabeta	234	338	3,1	2,6-3,8	0,0001
Alfabetizada	583	2.603			
Malária na vida					
Sim	447	1.158	1,6	1,3-1,8	0,0001
Não	501	2.027			
Malária no último ano					
Sim	164	383	1,5	1,2-1,9	0,0001
Não	803	2.852			
CPN no primeiro parto					
Não	507	883	3,1	2,6-3,6	0,0001
Sim	412	2.185			
Local do primeiro parto					
Extra-hospitalar	511	861	3,2	2,7-3,7	0,00001
Intra-hospitalar	417	2236			

5.2.7 Descrição das mulheres gestantes

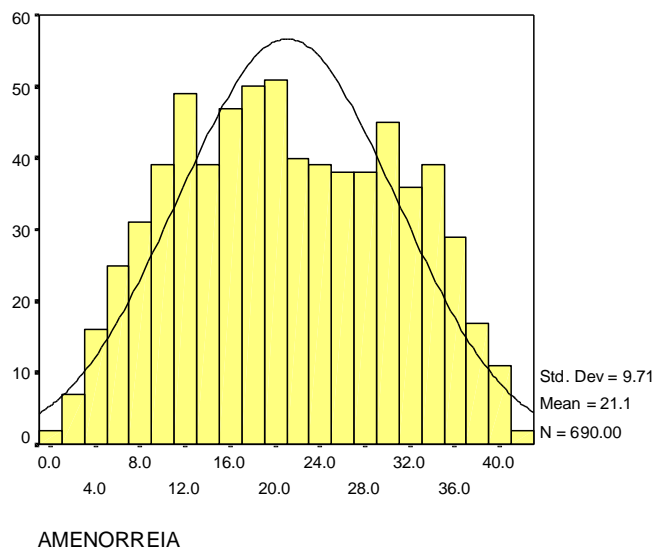


Figura 20. Histograma das semanas de amenorréia em mulheres gestantes do Município de Coari, durante a primeira visita domiciliar.Out/01-Out/02.

Durante a primeira visita foi constatado que 717 (11,2%) das 6.402 mulheres estavam grávidas. Em 174 mulheres (2,7%) esse diagnóstico não pode ser estabelecido. O estado de gravidez foi suspeitado pela amenorréia, mas provado posteriormente no controle pré-natal ou pelo parto. De fato, a entrevista em alguns casos foi realizada bem no início da gestação quando as vezes nem a própria mulher sabia do seu estado. A média de tempo de amenorréia entre as grávidas foi de $21,1 \pm 9,7$ semanas (figura 20). No momento da entrevista, 177 (24,7%) das grávidas estavam no primeiro trimestre, 290 (40,4%) no segundo trimestre e 223 (31,1%) no terceiro trimestre. Em 27 mulheres (3,8%) a idade da gestação não pode ser

estabelecida. Das grávidas 142 (19,8%) eram primigestas, 149 (20,8%) eram secundigestas, 108 (15,1%) estavam grávidas pela terceira vez e 316 (44,2%) eram multigestas, em duas gestantes a paridade não pode ser estabelecida.

A prevalência de infecção malárica ao momento da visita foi cinco vezes maior em mulheres grávidas do que em mulheres sem essa condição, e sempre foi maior em mulheres com esta condição mesmo quando analisada por cada um dos fatores epidemiológicos abordados (ver adiante no capítulo de malária).

5.2.8 Planejamento familiar

De 5.188 mulheres que já tinham iniciado vida sexual 1.811 (34,9%) revelaram estar empregando algum método de planejamento familiar, sendo estes: laqueadura em 643 (35,5%), preservativo em 521(28,8%), anticoncepcional oral em 370 (20,4%), anticoncepcional injetável em 170 (9,4%), tabelinha em 17 (0,9%) entre outros como: coitos interruptos, chás de andiroba, copaiba e carapanatuba e outros remédios caseiros.

5.2.9..Resumo de antecedentes obstétricos da casuística

Encontramos uma prevalência de gestação de 11,2% ao momento da visita, a maior parte das grávidas estava no segundo trimestre da gestação. A falta de comparecimento ao CPN esteve ligada a fatores tais como analfabetismo e área rural de moradia; o parto extra-hospitalar esteve associado aos mesmos fatores além de justamente, o não comparecimento ao CPN. As mesmas associações prevaleceram nos casos de antecedente de mortalidade infantil e aborto.

5.3 MALÁRIA

Estudar a prevalência de malária por cada uma das espécies de *Plasmodium* em mulheres em idade fértil no Município de Coari foi na verdade o objetivo principal do nosso trabalho, no entanto apresentaremos alguns dados também em relação à malária necessários à discussão.

5.3.1 Antecedentes de malária

De 6.402 mulheres, 4.144 (64,7%) negaram ter apresentado algum episódio de malária em algum momento de suas vidas, 965 (15,1%) referiram ter tido um episódio, 420 (6,6%) referiram ter apresentado dois episódios, 257 (4,0%) tiveram três episódios e 471 (7,3%) referiram ter apresentado quatro ou mais episódios; em 145 (2,3%) o número de episódios não pode ser estabelecido. A média de episódios por pessoa entre as mulheres entrevistadas foi de $0,9 \pm 2,0$ e entre as que tinham tido malária alguma vez foi de $2,7 \pm 2,6$ episódios. Quando perguntadas se tinha apresentado algum episódio de malária no ano precedente à entrevista, 5.620 (87,8%) responderam que não apresentaram nenhum episódio, 489 (7,6%) referiram ter apresentado um, 131 (2,0%) referiram ter apresentado dois, 72 (1,1%) afirmaram ter apresentado três episódios e 31 (0,5%) referiram ter apresentado quatro ou mais episódios de malária no último ano. Em 59 mulheres (0,9%) essa informação não pode ser estabelecida. A média de episódios de malária no último ano foi de $0,2 \pm 0,61$ para todas as mulheres e de $1,6 \pm 1,0$ entre as que tiveram malária no ano precedente.

5.3.2 Prevalência de Infecção malárica e distribuição por espécies

Das 6.402 mulheres entrevistadas, 6.008 (93,8%) fizeram lâmina para diagnóstico de malária ao momento da entrevista. O resultado foi negativo em 5.932 (98,7%) e positivo para formas assexuadas do plasmódio em 73 (1,2%) delas. Três mulheres apresentaram só formas gametócitas, o que foi desconsiderado como diagnóstico de infecção por parasitas do gênero *Plasmodium*, para efeitos do presente trabalho.

Houve 27 lâminas positivas em 670 gestantes examinadas (4,0%) e 43 lâminas positivas em 5.177 mulheres férteis não gestantes (0,8%). Os fatores mais fortemente associados à parasitemia periférica ao momento da visita foram: ter apresentado algum episódio de malária alguma vez na vida ou durante o ano precedente, presença de gravidez, morar em área urbana e em locais de alto risco de transmissão (tabelas 12, 14 e 15).

Tabela 12

Fatores locais associados à parasitemia periférica em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari, Out/01 – Out/02.

	malária	Não infectadas	OR	IC	p valor
Período					
N = 6008					
Alta transmissão	46	3.464	1,2	0,7 - 2,0	0,5
Baixa transmissão	27	2.471			
Área					
N = 6.008					
Rural	41	1.665	3,3	2,0 – 5,4	<0,0001
Urbana	32	4.270			
Intensidade de transmissão no local de moradia					
N = 6.0					
Alto risco	53	2.436	3,8	2,2 – 6,6	<0,0001
Risco médio ou baixo	20	3.499			
Adolescente					
N = 6.008					
Sim	28	2.219	1,0	0,63 – 1,7	= 0,96
Não	45	3.716			

Em relação à infecção malárica, as mulheres analfabetas tem tido mais episódios de malária na vida e no último ano que as alfabetizadas. Nelas também foi mais freqüente a lâmina positiva no momento da visita.

Tabela 13.

Distribuição dos antecedentes de malária em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari, segundo nível de escolaridade. Out/01-Out/02.

	Analfabetas	Alfabetizadas	OR	IC	p valor
Malária na vida					
Sim	318	1.513	2,6	2,2-3,1	0,00001
Não	288	3.551			
Média de episódios	1,6 ± 2,6	0,8 ± 1,8			0,00001
Malária no último ano					
Sim	112	496	2,1	1,7-2,6	0,00001
Não	505	4.629			
Média de episódios	0,3 ± 0,7	0,2 ± 0,6			0,00001
Lâmina positiva ao momento da visita					
Sim	14	44	2,9	1,5-5,4	0,001
Não	539	4.825			

A distribuição por espécies foi de 49 (67,9%) casos de infecção por *P. vivax* e 24 (32,9%) casos de infecção por *P. falciparum* em todas as mulheres pesquisadas mas entre as gestantes houve 13 casos de infecção por *P. vivax* (48,1%) versus 14 casos de infecção por *P. falciparum* (51,9%) e nas não gestantes essa distribuição foi de 76,7% e 23,3% respectivamente, similar ao referido na população geral do Município.

Portanto a frequência de malária em gestantes foi 5 vezes maior do que a encontrada em mulheres não gestantes (Tabela 14), sendo que a prevalência de *P. falciparum* foi 10,5 vezes maior (2,1% versus 0,2%) (Tabela 17) e a frequência de infecção por *P. vivax* foi 3,1 vezes maior (Tabela 19) (2,0% versus 0,6%) em gestantes do que a encontrada em mulheres não gestantes.

Assim nas mulheres com malária do Município de Coari, a relação da infecção *P. falciparum*:*P. vivax* é de uma em 0,9 se estiver grávida e de uma em 3,3 se não estiver nessa condição.

Tabela 14

Fatores obstétricos associados à parasitemia periférica em mulheres em idade reprodutiva do Município de Coari, Out/01 – Out/02.

	malária	Não infectadas	OR	IC	p valor
Gravidez					
N = 5.847					
Sim	27	643	5,0	2,3 – 8,4	< 0,001
Não	43	5.134			
Idade da Gestação*					
N = 644					
1º. Trimestre	2	165	0,2	0,04-0,97	< 0,05
2º. Trimestre	12	258	1,2	0,5 – 2,8	= 0,8
3º. Trimestre	12	195	1,9	0,8 – 4,4	< 0,2
Paridade**					
N= 4.142					
G1	11	774	0,9	0,5 – 1,8	= 0,9
G1 + G2	20	1.462	0,9	0,5 – 1,5	= 0,7
G1 + G2 + G3	29	2.104	0,8	0,5 – 1,4	= 0,5

* O grupo de comparação são as gestantes em outro trimestre gestacional.

** Faz referencia unicamente as mulheres que estão grávidas ou que já tiveram pelo menos um parto. Em todos os casos, o grupo de comparação foi o de mulheres com paridade maior que a avaliada.

Tabela 15

Antecedentes pessoais de malária associados à parasitemia periférica em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari, Out/01 – Out/02.

	malária	Não infectadas	OR	IC	p valor
Malária na vida					
N= 5.876					
Sim	60	1.927	24,2	9,3 – 68,4	< 0,0001
não	5	3.884			
Malária no ultimo ano					
N= 5.957					
Sim	46	625	15,5	9,2 – 26,0	< 0,0001
Não	25	5261			

Na infecção por espécies observamos que os fatores mais fortemente associados à infecção por *P. falciparum* foram em sua ordem: ter apresentado malária durante o último ano, analfabetismo, gravidez e morar em área rural (tabelas 16 e 17). Já no caso do *P. vivax* esses foram: ter feito algum episódio de malária na vida ou no último ano, morar em área de alto risco de transmissão, presença de gravidez e moradia em área rural (tabelas 18 e 19). Não houve associação entre paridade materna e infecção malárica quando analisadas todas as mulheres gestantes.

Tabela 16

Fatores locais associados à parasitemia periférica por *P. falciparum*, em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari. Out/01-Out/02.

	<i>P. falciparum</i>	Não infectadas	OR	IC	p valor
Período					
N = 6008					
Alta transmissão	20	3.464	3,6	1,2-12,3	< 0,05
Baixa transmissão	4	2.471			
Área					
N = 6.008					
Rural	18	1.665	9,2	3,2-28,4	<0,0001
Urbana	5	4.270			
Intensidade					
N = 6.008					
Alto risco	16	2.436	2,9	1,2-7,3	< 0,05
Outro risco	8	3.499			

Tabela 17

Fatores pessoais associados à parasitemia periférica por *P. falciparum*, em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari. Out/01-Out/02.

	<i>P. falciparum</i>	Não infectadas	OR	IC	p valor
Analfabetismo					
N = 5.457					
Sim	10	539	12,9	4,5-37,6	<0,0001
Não	7	4.857			
Adolescente					
N = 6.008					
Sim	11	2.219	1,4	0,6-3,4	0,5
Não	13	3.716			
Gravidez					
N = 5.847					
Sim	14	643	11,2	4,7-27,2	<0,0001
Não	10	5.134			
Malária na vida					
N= 5.876					
Sim	19	1.927	-	-	-
Não	0	3.884			
Malária último ano					
N= 5.957					
Sim	15	625	18,1	6,9-48,9	<0,0001
Não	7	5261			

Tabela 18

Fatores locais associados à parasitemia periférica por *P. vivax* em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari. Out/01-Out/02.

	<i>P. vivax</i>	Não infectadas	OR	IC	p valor
Período					
N = 6008					
Alta transmissão	26	3.464	0,8	0,4-1,5	0,6
Baixa transmissão	23	2.471			
Área					
N = 6.008					
Rural	23	1.665	2,5	1,3-4,5	<0,005
Urbana	24	4.270			
Intensidade					
N = 6.008					
Alto risco	37	2.436	4,4	2,2-9,0	<0,0001
Risco médio ou baixo	12	3.499			

Tabela 19

Fatores pessoais associados à parasitemia periférica por *P. vivax* em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari. Out/01-Out/02.

	<i>P. vivax</i>	Não infectadas	OR	IC	p valor
Analfabetismo					
N = 5.457					
Sim	4	539	1,0	0,3-2,9	1,0
Não	37	4.857			
Adolescente					
N = 6.008					
Sim	17	2.219	1,4	0,6-3,4	0,5
Não	32	3.716			
Gravidez					
N = 5.847					
Sim	13	643	3,2	1,6-6,2	<0,001
Não	33	5.134			
Malária na vida					
N= 5.876					
Sim	41	1.927	16,5	6,3-47,6	<0,0001
não	5	3.884			
Malária no ultimo ano					
N= 5.957					
Sim	31	625	14,5	7,8-27,2	<0,0001
Não	18	5261			

5.3.3 Gestação e prevalência de parasitemia

A associação positiva entre presença de gestação e infecção malárica manteve-se mesmo quando controlada por fatores locais de transmissão, características pessoais das entrevistadas inclusive as ligadas a antecedentes obstétricos e de malária (tabelas 20, 21, 22 e 23). Mesmo não se encontrando evidências de que a paridade possa influenciar positivamente a associação com a infecção por *Plasmodium* em todas as mulheres, observou-se que as primigestantes tem uma associação 11 vezes maior de infecção malárica do que as primíparas não gestantes (tabela 22).

Tabela 20

Gestação e infecção malárica em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari, segundo época da entrevista e local de moradia. Out/01-Out/02.

	Gestantes		Não gestantes		OR	IC	p valor
	infectadas	Não infectadas	Infectadas	Não infectadas			
Período							
Alta transmissão	19	363	26	3.026	6,1	3,2-11,5	<0,0000
Baixa transmissão	8	280	17	2.108	3,5	1,4-8,8	<0,01
Moradia							
Rural	14	219	24	1.386	3,7	1,8-7,6	<0,001
Urbana	13	424	19	3.748	6,1	2,8-13,0	<0,0001
Alto risco	19	324	33	2.049	3,6	2,0-6,7	<0,0001
Outro risco	8	319	10	3.085	7,7	2,8-21,4	<0,0001
Tempo de moradia							
Anos ± dp	7,1±8,6	9,3±8,9	7,6±9,0	10,4±8,6			

dp= desvio padrão

Tabela 21

Gestação e infecção malárica em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari, Amazonas, segundo idade e escolaridade. Out/01-Out/02.

	Gestantes		Não Gestantes		OR	IC	P
	Infectadas	Não infectadas	Infectadas	Não infectadas			
Idade materna							
N	27	643	43	5.134	5,0	3,0-8,4	<0,0001
Média ± dp	22,6±6,6	23,5±6,0	25±8,0	24,7±9,0			
< 20 anos	12	204	16	1.964	7,2	3,2-16,4	<0,0001
> 20 anos	15	439	27	3.170	4,0	2,0-7,9	<0,0001
Escolaridade							
Média de tempo de estudo	3,3±3,2	4,5±3,2	4,0±2,7	5,4±3,4			
Analfabetismo	7 (25,9)	70 (19,9)	6 (14,0)	458 (8,9)	7,6	2,2-26,5	<0,001

dp= desvio padrão

Tabela 22

Gestação e infecção malárica em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari, Amazonas, segundo ocupação e paridade. Out/01-Out/02.

	gestantes		Não gestantes		OR	IC	p valor
	infectadas	Não infectadas	infectadas	Não infectadas			
Ocupação							
Agricultura	15	214	17	1.181	4,9	2,3-10,4	<0,0001
Doméstica	9	289	14	1.641	3,7	1,4-9,1	<0,01
Estudante	0	80	9	1.507	-	-	-
Professora	1	15	2	163	5,4	0,0-84,1	= 0,6
Paridade							
G1 (762)	7 (0,9)	131 (17,2)	3 (0,4)	621 (81,5)	11,1	2,5-54,7	<0,001
G2 (685)	4 (0,6)	138 (20,1)	5 (0,7)	538 (78,5)	3,1	0,7-13,6	<0,09
G3 (632)	3 (0,5)	101 (16,0)	6 (0,9)	522 (82,6)	2,6	0,5-11,9	<0,17
≥ G4 (1.953)	13 (0,7)	271 (13,9)	18 (0,9)	1.651 (84,5)	4,4	2,0-9,6	<0,0001

Tabela 23

Gestação e infecção malárica em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari, segundo antecedentes pessoais de malária. Out/01-Out/02.

	gestantes		Não gestantes		OR	IC	p valor
	infectadas	Não infectadas	infectadas	Não infectadas			
Malária alguma vez na vida	23	252	34	1.625	4,4	2,4-7,8	<0,001
Malária durante o último ano	19	100	24	507	4,0	2,0-8,0	<0,0001

5.3.4 Sintomatologia nos últimos 30 dias

Quanto aos sintomas apresentados nos 30 dias precedentes à entrevista, 841 mulheres (13,1%) referiram ter apresentado febre, 931 (14,5%) admitiram ter apresentado calafrio e 3.244 (50,7%) afirmaram ter apresentado cefaléia. Em todos os casos em menos de 1% das mulheres os sintomas não puderam ser estabelecidos. Em 1.301 (20,3%) das mulheres houve uso de medicamento nos 30 dias precedentes a entrevista, sendo que 147 tinham tomado algum tipo de antibiótico, 283 referiram ter tomado analgésicos, 45 referiram ter tomado algum antipirético e 54 admitiram ter usado antimaláricos, entre outros medicamentos. Quatro (5,5%) de 73 mulheres infectadas, não referiram nenhum dos sintomas clássicos da tríade nos 30 dias precedentes ao diagnóstico, três delas apresentaram infecção por *P. vivax* e uma por *P. falciparum*, porém uma delas estava usando analgésicos, e as outras tinham apresentado episódios sintomáticos recentes, tendo sido em uma delas determinada resistência à primaquina.

Tabela 24

Associação, Sensibilidade e Especificidade dos sintomas da tríade clássica do paroxismo malárico para o diagnóstico da infecção por Plasmodios em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari. Out/01-Out/02.

Sintomas	Lâmina Positiva	Lâmina negativa	OR	IC	P valor	S	E
Febre							
Sim	64	740	49,7	23,6-108,1	<0,000	87,7%	87,5%
não	9	5.171					
Calafrio							
Sim	63	818	39,2	19,2-82,1	<0,000	86,3%	85,1%
não	10	5.091					
Cefaléia							
Sim	69	3.000	16,7	5,8–54,4	<0,000	94,5	49,2
Não	4	2.910					
Tríade							
Sim	60	441	57,2	30,2–	<0,000	82,2	92,5
Não	13	5468		110,3			

A cefaléia foi o sintoma mais sensível para se suspeitar da infecção malárica, no entanto, foi o menos específico, já o menos sensível dos sintomas isolados foi o calafrio. A tríade completa teve uma elevada sensibilidade e foi a mais específica no diagnóstico da infecção.

Tabela 25

Descrição de mulheres em idade reprodutiva com lâmina positiva e sem nenhum dos sintomas da tríade clássica do paroxismo malárico em visita domiciliar.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Visita em período de transmissão	alto	Alto	baixo	Baixo
Área de moradia	urbana	rural	rural	Rural
Risco de transmissão	alto	Alto	alto	Alto
Idade (anos)	29	16	25	19
Tempo de moradia no local (anos)	5	15	6	8
Ocupação	Prof.	Agric.	Agric.	Estud.
Gravidez	não	Sim	sim	Não
Malária na vida	4	3	4	1
Malária no último ano	4	1	1	0
Uso de medicamentos	não	Não	não	Analges.
Espécie de plasmódio	<i>P. v</i>	<i>P. f</i>	<i>P. v</i>	<i>P. v</i>

5.3.5 Resumo de achados relacionados à prevalência de malária

A frequência de malária em gestantes foi cinco vezes maior do que a encontrada em mulheres não gestantes, mas por espécies foi 10,5 vezes maior para *P. falciparum* e 3,1 vezes maior para *P. vivax* em gestantes do que a observada em mulheres não gestantes.

Em todos os casos, as gestantes estiveram mais frequentemente ligadas a prevalência de parasitemia, porém essa associação foi mais forte em presença de fatores como entrevista realizada em período de elevada transmissão, adolescência e primeira gravidez, entre outros.

O sintoma mais sensível para detecção de infecção malárica foi a cefaléia embora fosse também o menos específico, já o mais específico isoladamente foi o calafrio; mas a tríade – cefaléia, calafrio e febre- teve especificidade de 94,5%.

6. DISCUSSÃO

6.1. PREVALÊNCIA DE MALÁRIA

Devido a este trabalho ter sido realizado com o objetivo de estudar a frequência de infecção malárica em mulheres de idade fértil para comparar gestantes com não gestantes, centraremos a discussão neste tópico e no final faremos alguns comentários adicionais aos outros achados.

O binômio malária e gestação têm sido abordado quase sempre sob o mesmo contexto epidemiológico: áreas de intensa transmissão onde predominam as infecções pelo *P. falciparum*, onde têm sido evidenciadas altas taxas de prevalência de infecção durante a gravidez (especialmente em primigestantes) com conseqüências deletérias para mãe e concepto. Os conhecimentos epidemiológicos obtidos de tais estudos tem sido fundamentais para determinar os grupos de maior risco, desenhar estratégias de controle e melhorar a distribuição dos escassos recursos disponíveis. Não obstante, existe consenso que estudos de base populacional em regiões com outras características de transmissão faltam na literatura (Steketee et al. 2001) o que talvez seja devido à carência de grupos de pesquisa envolvidos no assunto. Embora existam alguns estudos isolados nas Américas, não abundam aqueles com observações de campo prolongadas, impedindo comparações com locais de diferentes características de transmissão. O principal objetivo do presente estudo foi dar início a uma serie de observações sobre o tema, inclusive aquelas consideradas indiscutíveis como a susceptibilidade da gestante à infecção por Plasmódios, à malária e às formas complicadas da doença.

6.1.1 Gestação e parasitemia

Na malária da gestante existem alguns conceitos que são comumente aceitos. O primeiro é que durante a gravidez a mulher é mais **suscetível** do que ela mesma antes da gestação, do que mulheres da sua mesma idade e local de moradia e do que seus próprios parceiros.

O segundo, que susceptibilidade à infecção e gravidade da doença são consequência do grau de **imunidade adquirida antes da gravidez**; de tal forma que nas mulheres de áreas hiperendêmicas que têm sofrido um maior número de infecções antes da primeira gestação, a imunidade adquirida faz com que os efeitos sobre mãe e concepto sejam menos graves. Em contraste, as mulheres não imunes de áreas hipoendêmicas/ instáveis ou de baixa intensidade de transmissão, não acumulam durante os primeiros anos de vida, resistência necessária para evitar a infecção ou seus efeitos devastadores sobre elas e sobre o feto ou o recém nascido.

Um terceiro fator é a **paridade**; mulheres com resistência previa seriam mais susceptíveis aos efeitos da malária durante sua primeira gestação mas no decurso dessa e em sucessivas gestações, pelo reiterado contato com o parasita, tornar-se-iam resistentes à infecção e doença; pelo contrario, as mulheres não imunes, seriam igualmente suscetíveis em todas as gestações e em qualquer época dessa (Menendez 1995).

Encontramos uma prevalência de gestação de 11,2% ao momento da visita, a maior parte das grávidas estava no segundo trimestre da gestação.

6.1.1.1 Susceptibilidade à malária

Talvez como resultado do balanço entre a potencialidade virulenta do parasito e o grau de resistência natural ou adquirida do hospedeiro a ser parasitado, nem sempre exposição transforma-se em infecção nem infecção em doença, como manifestado por Marsh (1992).

A prevalência de parasitemia encontrada por nós (5,0%) em mulheres gestantes –especialmente no terceiro trimestre- é pequena se comparada com a referida por outros estudos desenvolvidos em áreas de transmissão diferente; como em Dielmo de 57,8% (Diagne et al. 1997), em Malawi, de 45% (Steketee et al. 1996), na fronteira ocidental da Tailândia estimada em 37,2% (Nosten et al. 1991) ou em Gâmbia estimada em 31,8% (McGregor 1984), mas é cinco vezes maior à encontrada em mulheres não gestantes da mesma população.

É inegável que a elevada freqüência do binômio envolve mecanismos mais complexos do que a imunodepressão associada à gravidez que já alguns autores assinalavam desde os primeiros relatos (Blacklock & Gordon 1925, McGregor et al. 1983). Embora a maior parte das mulheres não apresentem episódios de malária durante a gravidez, o risco de desenvolver um episódio aumenta consideravelmente nesse período tanto nas primíparas como nas multíparas (Diagne et al. 1997, Steketee et al. 1996).

Estudos recentes de áreas endêmicas mostram que as características de citoaderência dos parasitas que infectam a placenta podem ser a explicação para esse processo. Sendo a placenta um local preferencial ao seqüestro de eritrócitos infectados, que pode atingir densidades parasitárias elevadas enquanto as do sangue periférico podem passar despercebidas, existem nesse órgão receptores expressados abundantemente no endotélio do sistema

vascular: no caso específico da placenta o sulfato de condroitin A (CSA, Fried & Duffy 1996, Rogerson & Brown 1997, Fried & Duffy 1998, Duffy 1999, Duffy 2003). Os autores sugerem que populações de *Plasmodium falciparum* que se ligam exclusivamente ao CSA seriam potencialmente as causadoras da malária gestacional.

- Susceptibilidade por espécies

Brabin (1983) sugeriu que a incidência da infecção por espécies plasmodiais em mulheres grávidas depende provavelmente da freqüência com que cada Plasmódio é transmitido no local. É geralmente aceito que estudos feitos em áreas de transmissão por outras espécies são muito escassos (Steketee et al. 2001) o que levaria a supor que a maior freqüência de infecção por *P. falciparum* encontrada durante a gestação em diferentes series se devem a ser essa a espécie mais prevalente nos locais estudados.

A cada ano ocorrem de 70 a 80 milhões de casos de malária por *P. vivax* estimando-se que entre 10% e 15% ocorram nas Américas afetando pessoas de todas as idades. Embora o *P. vivax* não seja o causador da maior mortalidade por malária, ele afeta o bem-estar das pessoas, o crescimento, o desenvolvimento e a capacidade econômica das comunidades (Mendis et al. 2001). Estudos dos efeitos dessa espécie parasitária nas gestantes são escassos mas já mostram que ela exerce grande impacto sobre as gestantes, o curso da gestação e o concepto (Martínez-Espinosa 1998, Nosten et al. 1999). Na Amazônia brasileira em torno de 75,4% dos casos de malária são devidos a essa espécie parasitária (Passos & Fialho 1998, Tauil & Daniel-Ribeiro 1998).

Na nossa casuística, todos os fatores associados à malária foram comuns às duas espécies de plasmódios mas a associação sempre foi mais forte em relação ao *Plasmodium falciparum*.

O presente estudo é o primeiro de base populacional, realizado em uma área onde aproximadamente 80% da transmissão é devida a *P. vivax*, que mostre uma prevalência acima de dez vezes maior de malária por *P. falciparum* e três vezes maior para *P. vivax* em grávidas que a observada em mulheres não grávidas.

No Brasil, em um estudo realizado em uma maternidade no Estado do Acre Jarude et al. (2003), referem uma distribuição de infecção por *Plasmodium falciparum* de 43,8%, por *P. vivax* de 52,8% e malária mista de 3,4% em 445 gestantes com diagnóstico de malária internadas ao longo de seis anos. Entretanto, esse estudo não refere a formula parasitária encontrada na população geral durante o mesmo período. Em outro estudo realizado em um hospital de referência em Manaus (Martínez-Espinosa 1998, Martinez-Espinosa et al. 2000, Alecrim et al. 2000) encontramos uma freqüência de infecção por *P. falciparum* acima de duas vezes superior em gestantes à observada em mulheres sem essa condição. Os referidos estudos foram realizados em população hospitalar o que não descartava que o incremento nos casos de *falciparum* estivesse associado às complicações que essa espécie produz e que fariam necessário o acompanhamento em internação hospitalar.

Os achados do presente estudo confirmam a maior susceptibilidade da gestante à infecção por parasitas do gênero *Plasmodium* mas relatam pela primeira vez na literatura mundial, que a mencionada susceptibilidade é diferente para cada espécie sendo maior para o *Plasmodium falciparum* do que

para o *Plasmodium vivax*. Tais observações sugerem que os fatores que impedem a transformação de exposição em infecção e de infecção em doença além de serem menos efetivos na grávida, estão ainda mais incapacitados de controlar infecção e malária por *Plasmodium falciparum*.

6.1.1.2. Imunidade adquirida antes da gestação

Não obstante ser Coari depois de Manaus, o Município do Amazonas que mais casos de malária relata, 64,7% das mulheres entrevistadas afirmou nunca ter apresentado um episódio de malária, o que pode ser atribuído tanto ao fato de ser o Município área de transmissão instável de malária onde o contato do vetor com o hospedeiro suscetível é mais esporádico como à menor participação de população rural na nossa casuística.

No entanto o fator mais fortemente associado à prevalência de infecção ao momento da visita foi ter apresentado malária alguma vez na vida ou no ano precedente. Somente cinco de 60 (8,3%) mulheres com malária eram primoinfectadas o que sugere que, pelo menos nesse caso, a endemia se perpetua sobre as mesmas vítimas. Se bem algum grau de imunidade seja esperado nas pessoas com antecedente de infecções anteriores, o achado contrário da nossa população sugere que as pacientes com malária estão submetidas a uma elevada intensidade de transmissão o que, se lhes assegura algum grau de resistência às formas graves da doença, não o faz contra a infecção.

6.1.1.3. O efeito da paridade

Não foi possível demonstrar na nossa casuística associação entre paridade e prevalência de infecção. No entanto a prevalência de infecção entre as primigestantes foi 11 vezes maior que a prevalência encontrada nas primíparas não grávidas, sem que isso permita concluir que as primogestantes sejam mais susceptíveis que gestantes de outra paridade. Desde sempre a primigestante foi identificada como um hospedeiro com risco adicional apresentando prevalências de infecção elevadas na Gâmbia -64%-(McGregor 1984), em Quênia -85,7% (Brabin 1983) ou na Tailândia -47,5%-(Nosten et al. 1991). Nosso estudo encontrou uma prevalência de 5,1%, entre as primigestantes, como a encontrada por Clark em 1915 na zona do canal de Panamá (Clark 1915), similar à prevalência encontrada nas gestantes como um todo. A associação entre primeira gestação e malária foi explicada por McGregor assim: “a gestação oferece dentro de um já efetivo hospedeiro, um órgão extremamente vascularizado que escuda o parasita da destruição pelos fatores imunes extra-uterinos e que permite sua replicação. No entanto, esse abrigo é temporário e eventualmente a presença do parasita na vasculatura uterina e placentária induz uma resposta local que efetivamente restringe a replicação e promove a destruição parasitária. essa resposta imune uterina é menos efetiva na primeira gestação, mas se fortalece e incrementa em efetividade com o renovado contato parasitário em gestações subseqüentes” (1984).

Posteriormente têm surgido explicações adicionais, como a seleção da sub-população de *Plasmodium falciparum* que causa a malária placentária ao aderir-se ao receptor (CSA); tal encontro seria precoce na primeira gravidez sob condições de intensa transmissão. Em áreas de transmissão instável esse

contato poderia não acontecer durante a primeira, nem a segunda gestação pelo que potencialmente a gestante de qualquer paridade seria igualmente suscetível. Por essa razão e por se tratar de área de transmissão instável, esperávamos que a frequência de infecção encontrada por nós fosse similar em todas as paridades. Estudos que determinem o perfil de citoaderência no nosso meio ainda inexistem e a menos que a mulher quando gestante se tornasse refrataria à infecção por outras sub-populações de *Plasmodium falciparum* com características diferentes de citoaderência, não é de se esperar uma maior prevalência de infecção nas nossas primigestantes do que em mulheres com outras paridades.

Uma explicação adicional à susceptibilidade da primigestante é a idade; como geralmente elas têm uma média de idade menor que as multíparas, é possível que a maior prevalência de infecção nas primeiras se deva a ausência de resistência que seria adquirida mais tardiamente, e que as protegeria de infecção e/ou doença.

6.1.2. Sensibilidade dos sintomas no diagnóstico da infecção malárica

Talvez seja na presença ou ausência e na frequência dos diferentes sintomas, que se encontra a maior variação entre os diferentes estudos sobre malária. No nosso estudo encontramos na tríade do paroxismo malárico: Cefaléia, febre, e calafrio, frequências de 94,5%, 87% e 86%, respectivamente. A tríade completa foi referida por 82,2% das pacientes com parasitemia. O sintoma mais sensível para detecção de infecção malárica foi a cefaléia embora fosse também o menos específico, já o mais específico isoladamente foi o calafrio; mas a tríade – cefaléia, calafrio e febre- teve especificidade de 94,5%. A sensibilidade da

cefaléia recomenda a procura de malária em todas as gestantes que apresentem esse sintoma.

Em 37 mulheres com malária grave na Etiópia, foi relatada a freqüência de febre em 94,6%, calafrio em 62,2 e cefaléia em 27,9% dos casos (Endeshaw 1991), em outra série também da Etiópia encontrou-se febre em 76,9% das mulheres com parasitemia (Newman et al. 2003). No Rio Branco, no Acre, em casuística também intra-hospitalar, encontrou-se nas pacientes com *Plasmodium falciparum*: febre em 98,3%, calafrio em 72,9% e cefaléia em 59,4%. Excetuando pela cefaléia que foi referida por 66,1% das mulheres, foram encontradas cifras similares nas infectadas por *P. vivax* (Jarude et al. 2003).

Encontramos na nossa casuística quatro mulheres com parasitemia positiva que negaram ter apresentado qualquer dos sintomas da tríade nos 30 dias precedentes, uma delas uma estudante primoinfectada com baixa parasitemia, que afirmou estar tomando analgésicos o que sugere que não era assintomática. Uma segunda paciente era uma mulher em que se detectou resistência à primaquina tendo sofrido episódios de malária vivax a repetição durante o último ano. Como nosso instrumento de inquérito só abordava a presença ou ausência dos sintomas da tríade, para os quais os Agentes receberam treinamento, não podemos em absoluto considerar que os casos referidos sejam de infecção assintomática. Tem sido cada vez mais freqüente a evidencia de casos de moradores infectados e assintomáticos na Amazônia (Alves et al. 2002) e isso poderia estar acontecendo como conseqüência da convivência obrigatória com o parasito e da conseqüente aquisição de imunidade clinica em locais com baixa cobertura do sistema de saúde.

6.2. OUTROS ACHADOS E COMENTÁRIOS

Uma vez que 58,9% da população mora em área urbana e nossa casuística considerou 69,4% dessa origem, julgamos que todos os eventos associados à moradia nas áreas rurais possam estar subestimados, especialmente no que concerne a características demográficas, educacionais e laborais; em relação à endemia malária, a análise das áreas de alto, médio e baixo risco deve atenuar possíveis alterações.

Quando comparada com a prevalência encontrada na população não gestante em outros locais, como em Dielmo -43,5%- (Diagne et al. 1997), Gâmbia - 25,9% - (McGregor 1984), na fronteira ocidental da Tailândia -10% na população adulta- (Nosten et al. 1991), a prevalência de infecção nas mulheres não gestantes de Coari é pequena (0,8%) e isto é explicável já que ainda no nosso meio a malária pode ser considerada uma infecção de curso agudo, sintomática que motiva consulta e tratamento precoces.

A associação entre analfabetismo e infecção malárica durante a vida, durante o ano precedente e ao momento da entrevista foi constante, na nossa casuística. A malária interfere na educação e posterior possibilidade econômica da população exposta (Greenwood & Mutabingwa 2002), permite a perversa associação de causa e consequência com a pobreza (Sachs & Malaney 2002) e a baixa escolaridade nessas mesmas pessoas permite a perpetuação da transmissão, como mostram nossos resultados.

O treinamento final individual e coletivo dos ACS e dos microscopistas coincidiu com o início da época de alta transmissão razão pela que o maior número de

inclusões foram feitas durante esse período, entre tanto, possíveis distorções atribuíveis a esse fato devem ser superadas com os dados do seguimento não disponíveis nesse trabalho.

A falta de comparecimento ao CPN esteve ligada a fatores tais como analfabetismo e área rural de moradia. O parto extra-hospitalar esteve associado aos mesmos fatores além de justamente, o não comparecimento ao CPN. As mesmas associações prevaleceram nos casos de antecedente de mortalidade infantil e aborto. Sabe-se que os coeficientes de mortalidade materna e infantil, são influenciados pelas condições de assistência ao CPN e ao parto, assim como pelos aspectos biológicos da reprodução e pela presença de doenças provocadas ou agravadas pelo ciclo gravídico-puerperal. A cobertura da assistência pré-natal no Brasil ainda é baixa, as desigualdades ainda persistem e o percentual de mulheres da área rural que não faz CPN ainda é alto, especialmente em algumas regiões. Por outro lado, quando presente esse pode ser inadequado ou insuficiente especialmente se associado à baixa renda familiar, ausência de companheiro, e elevada paridade, mas especialmente, um baixo grau de escolaridade materna. É possível que as múltiparas se sintam mais seguras dando menos importância ao controle pré-natal e ao parto hospitalar e as mais jovens por se sentirem mais inseguras procurem tais atendimentos com maior frequência (Coimbra et al. 2003).

7. CONCLUSÕES

- A prevalência de infecção por parasitas do gênero *Plasmodium* em mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari é baixa (1,2%), o que estaria explicado por se tratar de uma infecção essencialmente de curso agudo em área de transmissão instável de malária
- As mulheres gestantes mostraram-se cinco vezes mais susceptíveis a apresentar infecção malárica do que as mulheres não gestantes, que, por sua vez não mostraram freqüência de infecção diferente da relatada na população geral do Município.
- As mulheres gestantes foram dez vezes e meia mais susceptíveis à infecção por *Plasmodium falciparum* e três vezes mais susceptíveis a infecção por *P. vivax*, do que a população de mulheres não gestantes.
- Entre os fatores mais fortemente associados à positividade da lâmina para o diagnóstico de malária estão: ter apresentado um episódio de malária anteriormente (o que sugere que a transmissão se perpetua na mesma população alvo mas ainda não está associado à imunidade clínica), estar grávida, morar em área de alto risco de transmissão, especialmente da área rural e ser analfabeta.
- A cefaléia é o sintoma mais sensível como indicativo de malária mas consideramos que qualquer um dos sintomas que compõem a tríade do paroxismo malárico: febre, cefaléia e calafrio, é sensível o suficiente para suspeitar a infecção, e em consequência indicamos na sua presença, o exame hemoscópico em moradores e sobretudo em grávidas, com similares características às encontradas nas mulheres em idade reprodutiva no Município de Coari .

8. NOVOS DESAFIOS

Os achados que foram relatados nesse trabalho serão somados aos obtidos durante o seguimento e durante o estudo de prevalência na maternidade (que já foram coletados e estão em processo de montagem do banco de dados), porem são apenas o inicio dos desafios que ainda os estudiosos no assunto tem pela frente. Ainda é necessário em áreas com características epidemiológicas como a nossa:

- Estudar as características de aderência na placenta das variantes locais de *P. falciparum* determinando marcadores genéticos.
- Determinar se mulheres de áreas de transmissão instável também selecionam sub-populações de *P. falciparum* com características de aderência específicas.
- Estudar a resposta imune na gestante com infecção por *P. vivax*, comparativamente com a observada em mulheres não gestantes.
- Determinar quais medidas de intervenção seriam aplicáveis a mulheres gestantes de áreas de transmissão instável.

9. SUMMARY

A cross sectional study was carried out, by residence visit, at the Municipality of Coari, State of Amazonas, between October 2001 and October 2002, to determine malaria prevalence among childbearing-age women.

A total of 6,402 women were interviewed; 69.4% of them living in urban region and 40.1% in high risk malaria transmission areas (urban or rural); 58.5% reported to be single and 80% know to read and write. Most teenagers were students; housewife was the most frequent occupation in the older women from urban area and farming in the rural region. There was an important association between living in rural place and early beginning of sexual life, incapacity to read and write or low education. In the same way, low scholaryty was associated to higher number of gravidities, absence of antenatal care assistance, out hospital delivery, stillbirth and abortion.

There were 717 (11.2%) pregnant women, most of them in the second trimester of pregnancy. Past attacks of malaria were more frequent between rural inhabitants.

We found a frequency of *Plasmodium* infection of 73 (1.2%) in 5,932 studied women; 49 (67.9%) of them infected by *P. vivax* and 24 (32.9%) by *P. falciparum*. The pregnancy was an important factor associated to positive thick smear being the frequency of infection in pregnant women five-fold higher than that recorded among non-pregnant ones. Considering the *Plasmodium* species, the prevalences were different between pregnant and non pregnant women, being 10.5 times higher for *P. falciparum* infection and three times higher for *P. vivax*.

The most sensible although the less specific symptom to detect infection was the headache. The most specific was shivering but the classical malaria-

associated paroxysm signs (fever, headache and shivering) together were 94.5% specific.

The present work shows not only the well known phenomenon of increased susceptibility of pregnant women to malaria but raises a new information, not published before, confirming our previous suspicion that the increased susceptibility to malaria during pregnancy is at least partially due to a specific increased susceptibility to *P. falciparum* infection.

10. BIBLIOGRAFIA

Alecrim WD, Martínez-Espinosa FE, Alecrim MGC 2000. *Plasmodium falciparum* in the pregnant patient. *Infectious Disease Clinics of North America* 14(1): 83-95.

Alves FP, Durlacher RR, Menezes MJ, Krieger H, Silva LHPd, Camargo EP 2002. High prevalence of asymptomatic *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* infections in native Amazonian populations. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 66(6): 641-648.

Angulo I, Fresno M 2002. Cytokines in the Pathogenesis of and Protection against Malária. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 9(6): 1145-1152.

Araujo MOGd 1992. Morfologia placentária associada à infecção malárica da gestante: microscopia óptica, eletrônica e estudo imuno-histológico. *PhD*, Anatomia Patológica, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, M.G., 161 p.

Blacklock B, Gordon RM 1925 (a). Malária Parasites in the Placental Blood. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 19(1): 37-45.

Blacklock DB, Gordon RM 1925 (b). Malária infection as it occurs in late pregnancy; its relationship to labour and early infancy. *Annals Tropical Medicine and Parasitology* 19: 327-365.

Brabin BJ 1983. An analysis of malária in pregnancy in Africa. *Bulletin of the World Health Organization* 61(6): 1005-1016.

Brabin BJ 1985. Epidemiology of Infection in Pregnancy. *Reviews of Infectious Diseases* 7(5): 579-603.

Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia, R 1978. A Simplified Method for Diagnosis of Gestacional Age in the Newborn Infant. *Journal of Pediatrics* 93(1): 120-122.

Carter RM, K. N. 2002. Evolutionary and Historical Aspects of the Burden of Malária. *Clinical Microbiology Reviews* 15(4): 564 - 594.

Clark HC 1915. The diagnostic value of the placental blood film in aestivo-automnal malária. *J. Exp. Med* 22: 427-445.

Coimbra LC, Silva AAM, Mochel EG, Alves MTSSB, Ribeiro VS, Aragão VMF, Belttiol H 2003. Fatores associados à inadequação do uso da assistência pré-natal. *Revista de Saúde Pública* 37(4): 456-462.

Daniel-Ribeiro, C.T. & Ferreira-da-Cruz, M.F. (2000) The new and the old in malaria immunopathology. *Ciência e Cultura*, 52 (4/5), 269-281.

Diagne N, Rogier C, Cisse B, Trape JF 1997. Incidence of clinical malária in pregnant women exposed to intense perennial transmission. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 91: 166-170.

Duffy PE 1999. Malária during pregnancy: parasites, antibodies and chondroitin sulphate A. *Biochemical Society Transactions* 27(4): 478-482.

Duffy PE 2003. Maternal immunization and malária in pregnancy. *Vaccine* 21: 3358-3361.

Endeshaw Y 1991. Malária in pregnancy: clinical features and outcome of treatment. *Ethiop Med J* 29(3): 103-108.

Fernandes da Motta, E 1992. Fatores Determinantes da Situação da Malária na Amazônia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 25(supl. II): 27-32.

Fried M, Duffy P 1998. Maternal malária and parasite adhesion. *Journal of Molecular Medicine* 76: 162-171.

Fried M, Duffy PE 1996. Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulfate A in the human placenta. *Science Wash* 272(5267): 1502-1504.

FUNASA 2001. *Manual de Terapêutica da Malária*,. Ministério da Saúde, Brasília, 104 p.

Good MF, Doolan DL 1999. Immune effector mechanisms in malária. *Current Opinion in Immunology* 11: 412-419.

Greenwood, B, Mutabingwa, T 2002. Malária in 2002. *Nature* 415: 670-672.

Health CoCaA 1998. The role of Home-visitation Programs in Improving Health Outcomes for Children and Families. *Pediatrics* 101(3): 486-489.

Ho M, White NJ 1999. Molecular mechanisms of cytoadherence in malária. *Am. J. Physiol.* 276: C1231-C1242.

Jarude R, Trindade R, Tavares-Neto, J 2003. Malária em Grávidas de uma Maternidade Pública de Rio Branco (Acre, Brasil). *Jornal Brasileiro de Ginecologia e Obstetricia* 25(3): 149-154.

Jellife P 1968. Low Birth-weight and Malárial Infection of the Placenta. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 33: 69-78.

Le van Hung 1951. Paludisme et grossesse à Saigon. *Rev. Paludisme. Med. Trop.*, 83: 75-112.

Lea R, Calder A 1997. The Immunology of pregnancy. *Current Opinion in Infectious Diseases* 10: 171-176.

Lindsay S, Ansell J, Selman C, Cox V, Hamilton K, Walraven G 2000. Effect of pregnancy on exposure to malária mosquitoes. *Lancet* 355(9219): 1972-1975.

Luppi, P 2003. How immune mechanisms are affected by pregnancy. *Vaccine* 21: 3352-3357.

MacDonald, G 1956. Epidemiological Basis of Malária Control. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 15: 613-626.

Marques A, Gutierrez H 1994. Combate À Malária no Brasil: Evolução, Situação Atual e Perspectivas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 27(Supl. III): 91-108.

Marsh, K 1992. Malária_a neglected disease? *Parasitology* 104(Suppl): s59-s69.

Martínez-Espinosa, FE 1998. Malária na gravidez: Estudo de pacientes do Instituto de Medicina Tropical do Amazonas, Brasil, 1990-1997. *Master in Tropical Medicine*, Departamento de Medicina Tropical, Fundação Instituto Oswaldo Cruz FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 141 p.

Martinez-Espinosa FE, Alecrim WD, Daniel-Ribeiro CT 2000. Attraction of mosquitoes to pregnant women. *The Lancet* 356: 685.

Martinez-Espinosa FE, Alecrim WD, Daniel-Ribeiro CT 2003. Malaria during Pregnancy in a Reference Centre from the Brazilian Amazon: Unexpected Increase of *Plasmodium falciparum* Infections. *Mem Inst Oswaldo Cruz* in press.

McGregor, I 1984. Malária--recollections and observations. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 78(1): 1-8.

McGregor, IA 1984. Epidemiology, malária and pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 33(4): 517-525.

McGregor IA, Wilson ME, Billewicz WZ 1983. Malária infection of the placenta in The Gambia, West Africa; its incidence and relationship to stillbirth, birthweight and placental weight. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 77(2): 232-244.

Mendis K, Sina BJ, Marchesini P, Carter R 2001. The Neglected Burden of *Plasmodium vivax* malária. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 64(1,2 supplement): 97-106.

Menendez C 1995. Malária During Pregnancy: A Priority Area of Malária Research and Control. *Parasitology Today* 11: 178-182.

Menendez C 1999. Priority areas for current research on malária during pregnancy. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 93(Supplement 1): s71-s74.

Menendez C, Fleming AF, Alonso PL 2000. Malária-related Anaemia. *Parasitology Today* 16(11): 469-475.

Menon R 1972. Pregnancy and Malária. *Medical Journal of Malaysia* 27(2): 115-119.

Miller L, Smith J 1998. Motherhood and malária. *Nature Medicine* 4(11): 1244-1245.

Newman RD, Hailemariam A, Jimma D, Degifie A, Kebede D, Rietveld AEC, Nahlen BL, Barnwell JW, Steketee R, Parise ME 2003. Burden of Malária during Pregnancy in Areas of Stable and Unstable Transmission in Ethiopia during a Nonepidemic Year. *The Journal of Infectious Diseases* 187: 1765-1772.

Nosten F, McGready R, Simpson JA, Thwai KL, Balkan S, Cho T, Hikirijaroen S, Looareesuwan S, White NJ 1999. Effects of *Plasmodium vivax* malária in pregnancy. *The Lancet* 354: 546-549.

Nosten F, ter Kuile F, Maelankirri L, Decludt B, White, NJ 1991. Malária during pregnancy in an area of unstable endemicity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 85(4): 424-429.

Okoko BJ, Enwere G, Ota MOC 2003. The epidemiology and consequences of maternal malária: a review of immunological basis. *Acta Tropica* 87(2): 193-205.

OPS 1997. Situación de los Programas de Malária en las Américas. XLV INFORME CD40/INF/2(ESP): 1-25.

Passos ADC, Fialho RR 1998. Malária: aspectos epidemiológicos e de controle. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 31(Suplemento II): 93-105.

Plebanski M, Hill AVS 2000. The immunology of malária infection. *Current Opinion in Immunology* 12: 437-441.

Raghupathy R 1997. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunology Today* 18: 478-482.

Reid T 1998. Striking a balance in maternal immune response to infection. *The Lancet* 351: 1670-1672.

Rey L 1991. *Parasitologia*, Rio de Janeiro, 731 p.

Rezende J, Montenegro CAB 1995. Modificações do organismo materno. Metabolismo., 72-74. In G Koogan, *Obstetrícia Fundamental*. Rio de Janeiro.

Rezende J, Montenegro CAB 1995. A mortalidade materna e a perinatal, 629-633. In G Koogan, *Obstetrícia Fundamental*. Rio de Janeiro.

Roberts CW, Walker W, Alexander J 2001. Sex-Associated Hormones and Immunity to Protozoan Parasites. *Clinical Microbiology Reviews* 14(3): 476-488.

Rogerson S, Brown G 1997. Chondroitin Sulphate A as an adherence receptor for *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Parasitology Today* 13(2): 70-74.

Sachs J, Malaney P 2002. The economic and social burden of malária. *Nature* 415: 680-685.

Sacks G, Sargent I, Redman C 1999. An innate view of human pregnancy. *Immunology Today* 20(3): 114-118.

Saúde Md 2001. *Programa Agentes Comunitários de Saúde - PACS* -, Ministério da Saúde, Brasília, 40 p.

Smith N 1996. An Immunological Hypothesis to Explain the Enhanced Susceptibility to Malária during Pregnancy. *Parasitology Today* 12(1): 4-6.

Spitz AJW 1959. Malária infection of the placenta and its influence on the incidence of prematurity in eastern Nigeria. *Bull. W.H.O.* 21: 242-244.

Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C 2001. The Burden of Malária in Pregnancy in Malária-Endemic Areas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 64(1,2): 28-35.

Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Breman JG, Heymann DL 1996. Comparability of treatment groups and risk factors for parasitemia at the first

antenatal clinic visit in a study of malária treatment and prevention in pregnancy in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 55(1 Suppl): 17-23.

Tauil, P.L. & Daniel-Ribeiro, C.T. (1998) Some aspects of epidemiology and control of malaria in Brazil. *Research and Reviews of Parasitology*, 58(3-4), 163-167.

Wegmann T, Lin H, Guilbert L, Mosmann T 1993. Bidirectional cytokine Interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2-phenomenon? *Immunology Today* 14(7): 353-356.

WHO 1995. Management of Uncomplicated Malária and the Use of Antimalarial Drugs for the Protection of Travellers. Geneva, WHO.

WHO 2000. Severe falciparum malária. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 94(Supplement 1): 1-90.

WHO 2001. The use of antimalarial drugs - report of a WHO informal consultation-. Geneva, WHO.

Wickramasuyira GAW 1937. Clinical features of malária in pregnancy, 5-90. In G A W Wickramasuyira, *Malária and Ankylostomiasis in the Pregnant Woman.*, Oxford University Press. London.

11. ANEXOS

INFORMAÇÃO DE MALÁRIA DIRIGIDA À POPULAÇÃO

Que é malária?

A malária é uma doença parasitária que pode causar graves conseqüências e até a morte. No Brasil existem basicamente dois tipos de malária, a vivax e a falciparum. A mais freqüente é a vivax e a mais grave é a falciparum.

Como se adquire a doença?

Alguns carapanã se alimentam de sangue humana, esses carapanãs podem transmitir doenças como malária, dengue e febre amarela. Se um carapanã se alimenta de uma pessoa com malária, ele fica infectado e quando pica uma outra pessoa sadia, faz com que ela pegue malária. É por isso que as pessoas que moram em locais onde há grande quantidade de carapanãs tem mais malária.

O que é um estudo de pesquisa em malária?

Um trabalho de pesquisa é uma atividade que se realiza no local onde há malária e com as pessoas que sofrem o já sofreram da doença, para aprender como e porque essas pessoas ficam doentes e para que ao final possamos ensinar a elas o que devem fazer para evitar que a doença agrave e possa chegar até a matar. O trabalho consiste basicamente em fazer perguntas e em alguns casos fazer exames de sangue.

Como é o nome do estudo que vai ser feito em Coari?

O nosso projeto tem um nome muito comprido: “Susceptibilidade e vulnerabilidade à malária durante a gestação: estudo em uma área de transmissão instável da Amazônia brasileira”

Porque um estudo de malária nas gestantes?

As pessoas que mais sofrem quando pegam malária são as crianças e as mulheres grávidas. Durante a gravidez há alguns medicamentos que uma mulher não pode tomar porque fazem mal para a criança, por isso é necessário ter cuidados muito especiais com elas.

Como será a pesquisa de malária em Coari ?

O estudo de malária que vai ser realizado em Coari, quer ver durante um ano (desde abril desse ano até março do ano que vem), todas as mulheres com mais de 11 anos e menos de 45 anos para ver quem faz malária durante esse tempo.

Como será feito o estudo?

Um agente de saúde comunitário irá a visitar as mulheres em casa e fará algumas perguntas. Das mulheres visitadas em casa, só em algumas que não estejam doentes, serão feitos vários exames de sangue para ver se alguma tem parasitas embora não sintam nada ou se tem anemia.

As mulheres que possam estar com malária, serão vistas por um médico na Unidade Mista, e será feito um exame no dedo para ver se tem parasitas no sangue. Se o parasita for encontrado, elas receberão medicamento e continuarão tendo atendimento até ficarem curadas.

Durante o controle pré-natal, será feito o exame de malária nas grávidas e se alguma delas tem malária, receberá tratamento e atenção especial até que fique curada. Mas é preciso que ela seja vista durante toda a gravidez até o parto, primeiro porque pode ser que a doença volte várias vezes durante a gravidez e também porque a malária pode fazer com que a criança nasça antes de tempo, que nasça de baixo peso ou com muita anemia.

Porque esse estudo vai ser feito em Coari?

Coari é uma cidade grande do interior do Amazonas onde a malária é um dos grandes problemas de saúde, só perde para Manaus. Quando homens ou mulheres tem malária não podem trabalhar, as crianças deixam de ir na escola e ainda o que é pior a malária pode matar. No ano passado, houve 7605 pessoas com malária no Município. Tanto as pessoas que moram na área rural como as que moram na cidade tiveram malária já que há transmissão em todas as localidades. Isso significa algo assim como que uma em cada 10 pessoas pegou malária o ano passado. Houve 270 mulheres grávidas com malária. Nos esperamos que depois desse estudo esse problema fique melhor conhecido pelas pessoas para que elas possam se defender melhor e que aprendamos o que é preciso fazer para que as gestantes não tenham tanto risco da doença.

Quais são os sintomas de malária?

Os sintomas mais freqüentes de malária são: febre, calafrio e dor de cabeça. Mas podem não ser os únicos, por exemplo, nas crianças a diarreia e o vômito são freqüentes. Também pode ocorrer ter a urina muito escura ou a pele amarelada.

Porque a malária pode fazer mal à gestante

A malária é grave na gestante porque a gestante se defende menos de uma infecção, que uma pessoa normal. Malária cerebral ou malária do pulmão são mais freqüentes em mulheres gestantes. Por outro lado a malária causa anemia e a gestação também causa anemia, a malária causa baixa de açúcar no sangue igual do que a gestação. A malária pode causar aborto ou a morte do bebê. Em resumo, a malária faz com que a gravidez tenha mais riscos e a gravidez faz com que a malária fique mais grave.

Porque é importante o controle pré-natal

Uma mulher gestante deve ir ao médico para fazer controle pré-natal no mínimo uma vez por mês. Isso faz com que as chances da criança nascer saudável sejam bem maiores e um filho saudável dá menos trabalho e causa menos preocupação para um pai e uma mãe do que um filho doente. Durante o controle pré-natal se podem detectar problemas que podem ser corrigidos a tempo para evitar que a criança sofra, a mãe toma vacina para evitar o mal dos sete dias no filho, e durante o controle pré-natal é um bom momento para perguntar ao médico ou a enfermeira todas as dúvidas que uma mãe tem com respeito aos filhos.

Porque é importante o parto intra-hospitalar

Hoje em dia, tem parteiras que são muito bem treinadas e tem todos os instrumentos que ajudam a nascer crianças saudáveis. Porém existem várias razões para que seja recomendado que os partos ocorram no hospital. No caso de uma mulher primípara é muito difícil saber se a cabeça da criança vai poder passar sem problemas pelo quadril da mãe. Se houver algum problema e a criança demora para nascer, a falta de oxigênio pode fazer que morra ou que fique com problemas mentais por toda a vida. As vezes pode acontecer um

sangrado materno muito grande depois do parto e só estando na maternidade a mãe pode receber rapidamente a ajuda que precisa. No hospital existem condições de higiene e limpeza que evitam infecções na mãe e no filho, a criança toma vacina e é feita a limpeza dos olhos e do cordão, a mãe aprende como amamentar e ainda por cima sai com seu filho registrado. Ao fim de uma gravidez o que a gente mais quer é que a mãe volte a casa com o filho e que o filho volte a casa com a mãe.

Como saber que está na hora do parto ou que alguma coisa não anda bem?

A mulher grávida deve aprender a reconhecer quando o momento do parto está perto ou quando alguma coisa não anda bem com a gravidez. A grávida deve procurar a Unidade mista quando sinta as dores (contrações uterinas): três em um período de dez minutos e quando rompa a bolsa das águas. É muito importante procurar ajuda quando tiver uma dor de cabeça muito forte, ardor na boca do estômago, uma perda de sangue muito grande ou se para de sentir que o bebê está se mexendo.

SUSCEPTIBILIDADE E VULNERABILIDADE A MALÁRIA NAS MULHERES DE COARI

Registro: _____ Data da visita: ____/____/____

Agente de saúde: _____ Área urbana

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____ ANOS

Local de nascimento: _____

Endereço: RUA _____ No. _____ FAMILIA: _____

Bairro: _____

Faz quanto tempo que mora no mesmo local: _____

Estado civil: _____ Ocupação: _____

Estudou até que série: _____

ANTECEDENTES MÉDICOS

Sofre de alguma doença? _____ Qual? _____

Tem alguém doente na família? _____ de que? _____

ANTECEDENTES GINECOLOGICOS

Que idade tinha quando teve a primeira menstruação: _____

Com quantos anos teve a primeira relação sexual: _____

Quantos filhos nascidos vivos você tem: _____

Algum filho morreu depois de nascer?: _____ quantos: _____

Teve algum aborto: _____ quantos: _____

Você está grávida? _____ Quando foi a ultima menstruação ____/____/____

Está evitando ficar grávida? _____ como? _____

Data do primeiro parto ____/____/____ você fez controle pré-natal? _____

O parto foi em casa ou no hospital? _____

Data do último parto ____/____/____ você fez controle pré-natal? _____

O parto foi em casa ou no hospital? _____

ANTECEDENTES DE MALÁRIA

Quantas vezes já pegou malária na sua vida: _____

Quantas vezes pegou malária no ultimo ano: _____

Tem tomado algum tipo de medicamento no ultimo mês? _____

Para que? _____

Nos últimos 30 dias já teve febre? _____ calafrio _____ dor de cabeça _____

LÂMINA DE MALÁRIA

Foi feita lâmina durante a visita? _____ numero _____ resultado _____

Altura _____ Peso _____ Altura uterina _____

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

Eu _____ declaro que quero participar do estudo: “**Susceptibilidade e vulnerabilidade à malária durante a gestação: estudo em uma área de transmissão instável da Amazônia brasileira**”. Autorizo o uso dos dados obtidos da minha participação só para fins do presente estudo e sempre que se guarde sigilo absoluto sobre a minha pessoa. Declaro que me foi explicado que as informações que eu fornecerei ajudarão no conhecimento de como a malária afeta as mulheres e no caso das grávidas como afeta as crianças. Me foi informado também que minha participação consiste em responder algumas perguntas e que algumas amostras de sangue poderão ser tiradas da minha veia, do meu dedo ou do sangue do cordão do meu bebê recém-nascido, e que alguns pedacinhos da placenta serão guardados para estudos fora de Coari. Sei que posso me negar a fazer parte do estudo a qualquer momento que eu desejar e que em tal caso não sofrerei eu nem minha família nenhum tipo de castigo por isto, também não deixarei de ter atenção médica e terei direito a tratamento se eu chegar a ter malária. Em caso de malária só receberei a medicação que o Ministério da Saúde recomenda para minha idade e minha condição. Minha participação na pesquisa não representara para mim nenhum risco e também não terei nenhum pagamento em dinheiro nem em outra espécie. Sei que em caso de dúvida posso procurar informação e/ou ajuda a qualquer momento na pessoa da Dra **Flor Martínez**, responsável pelo estudo, no Ambulatório de Malária da Unidade Mista de Coari ou em caso de Urgência no telefone 5614687, em Coari.

Assinatura

Responsável (No caso de menores de idade)

Data ___/___/___

MALÁRIA DURANTE A GRAVIDEZ ESTUDO DE PREVALÊNCIA EM MULHERES
FÉRTEIS DE COARI. 2001-2003
Acompanhamento

Registro: _____ Nome do Agente de Saúde: _____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA MULHER FÉRTIL

preencher durante a primeira visita domiciliar

Nome: _____

Data de Nascimento: Dia _____ Mês _____ Ano _____ Idade: _____

Local de residência: Urbana _____ Rural _____

Endereço: _____ Bairro _____

Localidade: _____ Comunidade: _____

ACOMPANHAMENTO

Data da 2a. visita: dia _____ mês _____ ano _____ **(responda sim, não ou não sabe)**

No último mês você teve febre: _____ dor de cabeça: _____ calafrio: _____

Está grávida: _____ Data da última menstruação: dia _____ mês _____ ano _____

Data da 3a. visita: dia _____ mês _____ ano _____ **(responda sim, não ou não sabe)**

No último mês você teve febre: _____ dor de cabeça: _____ calafrio: _____

Está grávida: _____ Data da última menstruação: dia _____ mês _____ ano _____

Data da 4a. visita: dia _____ mês _____ ano _____ **(responda sim, não ou não sabe)**

No último mês você teve febre: _____ dor de cabeça: _____ calafrio: _____

Está grávida: _____ Data da última menstruação: dia _____ mês _____ ano _____

Data da 5a. visita: dia _____ mês _____ ano _____ **(responda sim, não ou não sabe)**

No último mês você teve febre: _____ dor de cabeça: _____ calafrio: _____

Está grávida: _____ Data da última menstruação: dia _____ mês _____ ano _____

Data da 6a. visita: dia _____ mês _____ ano _____ **(responda sim, não ou não sabe)**

No último mês você teve febre: _____ dor de cabeça: _____ calafrio: _____

Está grávida: _____ Data da última menstruação: dia _____ mês _____ ano _____

Data da 7a. visita: dia__ mês__ ano__ **(responda sim, não ou não sabe)**

No último mês você teve febre:___ dor de cabeça: _____ calafrio: _____

Está grávida: ___ Data da última menstruação: dia__ mês__ ano_____

Data da 8a. visita: dia__ mês__ ano__ **(responda sim, não ou não sabe)**

No último mês você teve febre:___ dor de cabeça: _____ calafrio: _____

Está grávida: ___ Data da última menstruação: dia__ mês__ ano_____

Data da 9a. visita: dia__ mês__ ano__ **(responda sim, não ou não sabe)**

No último mês você teve febre:___ dor de cabeça: _____ calafrio: _____

Está grávida: ___ Data da última menstruação: dia__ mês__ ano_____

Data da visita 10: dia__ mês__ ano__ **(responda sim, não ou não sabe)**

No último mês você teve febre:___ dor de cabeça: _____ calafrio: _____

Está grávida: ___ Data da última menstruação: dia__ mês__ ano_____

Data da visita 11: dia__ mês__ ano__ **(responda sim, não ou não sabe)**

No último mês você teve febre:___ dor de cabeça: _____ calafrio: _____

Está grávida: ___ Data da última menstruação: dia__ mês__ ano_____

Data da visita 12: dia__ mês__ ano__ **(responda sim, não ou não sabe)**

No último mês você teve febre:___ dor de cabeça: _____ calafrio: _____

Está grávida: ___ Data da última menstruação: dia__ mês__ ano_____

Para entregar no fim do estudo

florespinosa@gmail.com