

A malária no período gestacional: uma revisão

Gustavo Fernandes Queiroga Moraes¹

Thays Milena Silva Lopes²

Fernanda Dias Maurício³

Thales Luciano Bezerra Santos⁴

Francisco Patricio de Andrade Júnior⁵

Resumo

A malária é uma protozoose ocasionada por diversas espécies do gênero *Plasmodium*, que podem infectar homens e mulheres, em qualquer faixa etária. Contudo, no período gestacional, essa parasitose pode apresentar importantes complicações tanto a saúde de grávidas quanto de seus conceitos. Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o impacto da malária no período gestacional, descrevendo características clínicas, epidemiológicas, diagnóstico e medidas profiláticas e terapêuticas preconizadas. Foi realizada uma revisão da literatura do tipo narrativa, nas bases de dados *Lilacs*, *Medline*, *Pubmed*, *Scielo*, *Science Direct* e de órgãos nacionais e internacionais, entre os anos de 2003 a 2020. A infecção pela malária durante a gravidez pode trazer complicações clínicas tanto para a mãe quanto para o feto, entre elas a anemia, parto prematuro, baixo peso ao nascer e diminuição do perímetro cefálico. Dessa forma, observa-se a necessidade de medidas profiláticas, a qual a vacinação tem grande importância, além disso, pode-se haver a utilização de sulfadoxina-pirimetamina, mosquiteiros, inseticidas e repelentes. Para o tratamento de grávidas infectadas por *Plasmodium vivax* é recomendado o uso de cloroquina, entretanto para infecções ocasionadas pelo *Plasmodium falciparum*, é preconizado as associações entre a quinina e clindamicina, artemeter e lumefantrina e artesunato e mefloquina. Assim, conclui-se que este estudo poderá contribuir com a atualização de profissionais de saúde e fomentar outras pesquisas que apresentem temáticas semelhantes à abordada.

Palavras-chave: Malária; *Plasmodium*; Gravidez.

Abstract

Malaria is a protozosis caused by several species of the genus *Plasmodium*, which can infect men and women, in any age group. However, in the gestational

¹ Graduando do curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande

² Graduanda do curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande

³ Graduanda do curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande

⁴ Graduando do curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande

⁵ Mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela Universidade Federal da Paraíba. E-

juniorfarmacia.ufcg@outlook.com

period, this parasitosis can present important complications both to the health of pregnant women and their babies. Given the above, the present study aimed to conduct a bibliographic review on the impact of malaria in the gestational period, describing clinical, epidemiological, diagnostic and prophylactic and therapeutic measures. Was carried out a review of the narrative-type literature in the databases *Lilacs*, *Medline*, *Pubmed*, *Scielo*, *Science Direct* and national and international bodies, between 2003 and 2020. Malaria infection during pregnancy can cause clinical complications for both the mother and the fetus, including anemia, premature birth, low birth weight and reduced head circumference. Thus, there is a need for prophylactic measures, which vaccination has great importance, in addition, there may be the use of sulfadoxine-pyrimethamine, mosquito nets, insecticides and repellents. For the treatment of pregnant women infected with *Plasmodium vivax*, the use of chloroquine is recommended, however for infections caused by *Plasmodium falciparum*, associations between quinine and clindamycin, artemeter and lumefantrine and artesunate and mefloquine are recommended. Thus, it was concluded that this study may contribute to the updating of health professionals and encourage other research that presents themes similar to the one addressed.

Keywords: Malaria; *Plasmodium*; Pregnancy.

Introdução

A gravidez é um processo de intensa transformação na mulher, levando a mudanças em seu organismo e maiores necessidades nutricionais que devem ser supridas com nutrientes essenciais como proteínas, vitaminas (ácido fólico, tiamina, vitamina C) e minerais (ferro, zinco, cobre, magnésio) (COUTINHO et al., 2014).

A prática de exercícios físicos também merece uma atenção especial, pois pode ser benéfica ou maléfica de acordo com a intensidade. Dentre os malefícios estão o risco de hipoglicemia, hipertermia, diminuição do fluxo sanguíneo para a placenta e lesões músculo-esqueléticas; os benefícios são relacionados a melhoria no controle da gordura corporal, favorecimento das interações psicossociais e a facilitação do trabalho de parto (COUTINHO et al., 2014).

Além disso, podem ocorrer alterações no sistema imunológico das gestantes, como resultado da exposição a aloantígenos ocorrendo, dessa forma, maior tolerância por parte do sistema imune para evitar a rejeição do feto, tornando as gestantes mais susceptíveis as infecções por parasitas. Estas

infecções podem ser ocasionadas inicialmente a nível materno, ou se desenvolver e acometer a placenta e/ou feto, estando diretamente ligadas a hábitos culturais e higiênicos, assim como, condições socioeconômicas e local/região de moradia (WATANABE et al., 2014; SUDRÉ et al., 2015).

Dentre as possíveis parasitoses que podem ser adquiridas durante a gestação, é possível destacar a malária, que se apresenta como uma doença parasitária e um importante problema de saúde pública, em diversos países, incluindo o Brasil e outros membros da América do Sul (SILVA et al, 2016; PENNA-COUTINHO; AGUIAR; KRETTLI, 2018).

Esta protozoose apresenta mosquitos do gênero *Anopheles* como vetores, sendo atualmente identificadas 6 espécies do gênero *Plasmodium* causadores de malária em humanos, correspondentes as espécies: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale curtisi*, *Plasmodium ovale wallikeri*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium knowlesi*, entretanto *P. falciparum* e *P. vivax* são os principais agentes etiológicos do ponto de vista clínico-epidemiológico (WHO, 2014; PLEWES et al, 2019).

Grande número de gestantes estão expostas ao risco de malária, podendo assim levar a complicações durante a gravidez, no qual os sintomas e complicações variam de acordo com a intensidade de transmissão e o nível de imunidade adquirida (MARCHESINI, COSTA, MARINHO, 2014). Entretanto, mesmo levando em consideração a importância de estudos que tratem acerca da malária no período gestacional, nota-se escassez literária sobre essa temática.

Assim, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o impacto da malária no período gestacional, descrevendo características clínicas e epidemiológicas desta infecção, assim como, suas principais complicações, diagnóstico, medidas profiláticas e terapêuticas preconizadas.

Metodologia

Os artigos de revisão correspondem a um método de pesquisa pelo qual se utilizam fontes de informações eletrônicas ou literárias para o alcance de resultados de pesquisas relativos a outros autores, com o intuito de teoricamente fundamentar um determinado objetivo (ROTHER, 2007).

Foi realizada uma revisão da literatura do tipo narrativa, nas bases de dados Lilacs, *Medline*, *Pubmed*, *Scielo*, *Science Direct* e de órgãos nacionais e internacionais, tais como o Ministério da Saúde, Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) dos artigos publicados nos anos de 2003 a 2020 abordando sobre a malária no período da gravidez. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) *Plasmodium falciparum*; 2) *Plasmodium vivax*; 3) Malária; 4) *Malaria*; 5) Gravidez; 6) *Pregnancy*; 7) Epidemiologia; 8) *Epidemiology*; 9) Diagnóstico; 10) *Diagnosis*; 11) Medidas preventivas; 12) *Preventive measures*; 13) Tratamento; 14) *Treatment*; 15) Transmissão vertical; 16) *Vertical transmission*; 17) Fármacos antimaláricos; 18) *antimalarial drugs*.

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa. Foram incluídos estudos que trouxessem informações a respeito da malária e seu impacto na gravidez, manifestações clínicas, patogênese, epidemiologia e dos tratamentos para a referida enfermidade, sendo excluídos os estudos pelos quais não abordaram a temática proposta nos objetivos.

Revisão de literatura

Epidemiologia

Geograficamente, a epidemiologia da malária varia conforme a intensidade da transmissão local ou da classe de endemicidade (NKUMAMA;

O'MEARA; OSIER, 2017). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2018), foi estimado 219 milhões de casos de malária, no mundo, em 2017. Ainda de acordo com a OMS (2014), estima-se que 182,2 milhões dos casos de malária apresentam *P. falciparum* como agente etiológico. Em relação ao *P. vivax*, este apresentou-se responsável por cerca de 15,8 milhões dos casos clínicos. Nesse contexto, o Brasil, conforme o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (2020) notificou, no ano de 2019, 124 casos de malária causada pelo parasito *P. falciparum*, enquanto que *P. vivax* foi responsável por 369 casos, em que destes, 6 foram confirmados em pacientes gestantes no mesmo ano (BRASIL, 2020).

Campos et al. (2012), observaram a prevalência de *P. falciparum* e seus possíveis fatores de risco em mulheres gestantes que participaram do pré-natal em Luanda no Hospital Geral Especializado Augusto Nganguela localizado em Angola. Dessa maneira, dentre 679 mulheres grávidas, 56 estava infectadas com *P. falciparum*. Mundialmente, estima-se que 125 milhões de gestantes estão localizadas em regiões de alto risco de contrair esta enfermidade. Na África Subsaariana, a maior parte dos casos de malária e seus efeitos adversos na gravidez, são atribuídos ao *P. falciparum*. Divergindo assim do sudeste da Ásia e no Pacífico Ocidental, o qual apresentaram grávidas acometidas, predominantemente, pela coexistência do *P. falciparum* e *P. vivax* (BAUSERMAN et al., 2019).

Os impactos da malária na gravidez

A infecção ocasionada pelo *Plasmodium* spp. corresponde a resultados desfavoráveis ao conceito e a gestante quando adquiridas durante a gravidez, como, por exemplo, o parto prematuro, anemia e baixo peso ao nascer (ASANTE et al., 2013; BEAUDRAP et al., 2013; BÔTTON-MENEZES et al., 2015; YANOW et al., 2016).

A evolução da imunidade frente à malária é lenta e está interligada a frequência e à duração da exposição ao plasmódio. Ademais, devido à placenta ser formada em um local favorável a multiplicação do parasita torna as gestantes

mais susceptíveis a esta enfermidade, com o aumento dos sintomas e maior risco de complicações (CHAGAS et al, 2009), visto que este órgão materno-fetal é o local pelo qual representa um receptáculo para o infectante, protegendo-o de sua destruição frente a mecanismos imunológicos fora do útero. Logo, o abrigo proporcionado pela placenta ao *Plasmodium* spp. é temporário, pois a presença do agente infeccioso estimula a uma resposta imune, a princípio de menor intensidade na primeira gestação, no entanto, a futuras exposições, esta resposta fortifica-se e aumenta (OKOKO et al., 2003; ROGERSON et al., 2018).

O sequestro placentário é frequente em *P. falciparum*, uma vez que ocorre a ligação entre a proteína 1 da membrana eritrocitária do *P. falciparum* (PfEMP1) com o sulfato de condroitina (CSA) presentes nas células placentárias, assim conforme atravessam a placenta, são removidos da circulação (MILNER JÚNIOR., 2018).

O baixo peso ao nascer, propicia uma demora no crescimento intra-uterino, e o parto prematuro equivalem a indicadores da morbidade em crianças. O desenvolvimento cognitivo pobre, a mortalidade infantil e a ocorrência de enfermidades não transmissíveis em idade mais avançada são, geralmente, associados ao baixo peso ao nascer. Tais efeitos adversos no nascimento tem sido amplamente relacionados ao *P. falciparum* durante a gravidez, visto que o *P. vivax* proporciona um menor impacto ao recém-nascido (BARDAJÍ et al., 2011; DOMBROWSKI, 2018). Contudo, Moore et al. (2017) contrapõem estes dados, uma vez que, destacam que ambas espécies podem apresentar-se como ameaça à mãe e ao feto.

Devido ao retardamento de crescimento intrauterino, os fetos e recém nascidos expostos in útero aos parasitas da malária parecem estar mais propensos a diminuição do perímetro cefálico. Tal associação teve grande prevalência em mulheres grávidas infectadas com *P. falciparum*, já gestantes infectadas com *P. vivax* não se encontrou nenhuma relação. A diminuição do crescimento da cabeça fetal pode corresponder ao processo inflamatório em combate a infecção por *P. falciparum*, podendo levar a hipóxia ou isquemia mudando o transporte tanto de nutrientes quanto oxigênio para o feto levando então a malformação craniana (DOMBROWSKI et al., 2019).

Em seus estudos Wanyonyi et al. (2018), descreveram que a malária é uma enfermidade hematológica a qual promove profundas modificações nos parâmetros sanguíneos entre os indivíduos acometidos, incluindo anemia, resultando de diversos mecanismos patogênicos do parasito. A anemia pode surgir como consequência da lise dos glóbulos vermelhos em decorrência à invasão direta do parasita, hemólise intravascular induzida e eritropoiese reduzida em pacientes infectados. A depuração esplênica elevadas de hemácias infectadas e alteradas em pacientes com malária pode aumentar a anemia. Além disso, a espécie mais difundida e letal é o *P. falciparum*, por estar associado à ruptura e perda dos glóbulos vermelhos durante o estágio hematológico, o que favorece o déficit de hemoglobina e anemia (FRIED; DUFF, 2017; WANYONYI, 2018).

Quando esses pacientes são gestantes co-infectadas com geohelminhos (*Trichuris trichura* e ancilostomídeos) o risco, em relação ao desenvolvimento de anemia, é quatro vezes maior quando comparado com grávidas que possuem somente uma das afecções parasitárias. Estes resultados estão de acordo com um estudo realizado em Gana, pela qual mostrou que a co-infecção entre a geohelmintíase e a malária aumentou significativamente a possibilidade de anemia na gestação. Tal observação pode ser explicada aos efeitos aditivos nos mecanismos patogênicos, sobretudo espoliativos e mecânicos, e as espécies de parasitas envolvidas na concentração total de hemoglobina (YATICH et al., 2010; WANYONYI, 2018).

Logo, os efeitos causados pelo *P. falciparum* são de maior gravidade que o *P. vivax*, tendo em vista o mesmo pode invadir todos os eritrócitos, enquanto que *P. vivax* parasita apenas eritrócitos jovens. Então, a parasitemia relacionada ao *P. falciparum* será maior quando comparado ao *P. vivax* (FERNANDES; LOPES; FILHO, 2010; MCLEAN et al., 2015).

A malária placentária, por sua vez, proveniente de infecções por *P. falciparum* ou *P. vivax*, resulta em efeitos histopatológicos. Estes incluem depósitos de pigmento da malária e aumento de células inflamatórias nas vilosidades e espaço interviloso. Outros parâmetros placentários, como o atamento sincicial, aumento da espessura da barreira placentária e a presença

de células mononucleares, especificamente correlacionadas com múltiplas infecções por *P. vivax* durante a gravidez. Em nível molecular, a infecção placentária está associada à regulação positiva de marcadores de hipóxia e dano tecidual (YANOW et al., 2016).

Diagnóstico da malária no período gestacional

O diagnóstico clínico durante o período gestacional, é complexo devido a diversos fatores, como o sequestro esplênico e placentário do parasito, elevação da susceptibilidade a enfermidades graves, distintas complicações obstétricas, várias formas de anemia e apresentações do paciente diferenciada. Com isso, a elaboração e o aperfeiçoamento de um diagnóstico preciso e rápido é um relevante objetivo na pesquisa do agente etiológico da malária em pacientes grávidas (SOHAIL et al, 2015).

Deste modo, a elucidação da malária dá-se mediante a obtenção do histórico de viagens (deslocamentos recentes as regiões tropicais e subtropicais, as quais são endêmicas, aumentariam a suspeita ao acometimento pela doença), sintomas (inespecíficos e confundíveis com outras enfermidades) e realização do exame físico (dependendo do grau da enfermidade, os achados físicos não são específicos). Portanto, um diagnóstico clínico não possui o nível de confiabilidade adequada, uma vez que os médicos não conseguem diferenciar a malária de outras afecções (GERSTENLAUER, 2019).

Assim, como método de confirmação referente à impressão clínica, a OMS preconiza a realização dos exames laboratoriais (WHO, 2015), sendo os mais utilizados o exame microscópico de filmes de sangue manchados e a detecção de antígeno ou ácido nucleico do parasita (MATHISON; PRITT, 2017).

De acordo com Ashley, Phy e Woodrow (2018), o que permanece como padrão ouro para o diagnóstico da malária é a microscopia de luz de filmes sanguíneos corados, filmes grossos proporcionando sensibilidade e filmes finos que permitem a especiação e a quantificação. No entanto, como investigação de primeira linha ainda se tem os testes de diagnóstico rápido, com uma variedade de dispositivos disponíveis.

Os testes rápidos, por sua vez, foram produzidos com a finalidade de propiciar o aperfeiçoamento do diagnóstico em áreas com altos índices da enfermidade. Entretanto, esta técnica apresenta limitações, as quais correspondem à baixa sensibilidade em relação à identificação de *Plasmodium* que não seja da espécie *P.falciparum* e a impossibilidade de detecção da infecção quando contém mais de uma espécie de *Plasmodium*. Por conseguinte, é necessário a combinação dos testes rápidos ao exame de microscopia de luz de filmes sanguíneos corados (ENANE et al., 2019).

Medidas preventivas

O uso de sulfadoxina-pirimetamina, mosquiteiros, inseticidas e repelentes de forma profilática são medidas preconizadas pela OMS, pelo fato da sulfadoxina-pirimetamina apresentar uma meia-vida de ação prolongada (4-7 semanas), além de ser mais acessível pelo seu custo. Através do uso do fármaco foi verificado a diminuição de problemas como: infecção placentária ativa, anemia fetal, ocorrência de malária durante a gravidez e até mesmo a morte, devido redução da parasitemia (KOVACS; RIJKEN; STERGACHIS, 2015; HEALY, et al., 2019).

Nesse sentido, a sulfadoxina, um análogo estrutural dos ácidos p-aminobenzóicos, atua inibindo a enzima diidropteroato sintase e a pirimetamina age na inibição da enzima diidrofolato redutase, ambas promovendo a inibição da síntese do ácido fólico, impedindo, portanto a síntese de DNA (ácido desoxirribonucleico) e proteínas (CUNICO et al., 2008). Tais princípios ativos são administrados simultaneamente objetivando o efeito sinérgico da ação farmacológica, com o propósito de diminuir a possibilidade do patógeno em desenvolver a resistência e aumentar a eficácia da terapêutica (TIBON; NG; CHEONG, 2020).

Apesar disso, a resistência do parasita à sulfadoxina-pirimetamina tem aumentado de forma contínua em algumas regiões no mundo, como por exemplo, na África (PONS-DURAN et al., 2018). Segundo o estudo de Conrad e Rosenthal (2019), a diminuição da sensibilidade em relação aos antifolatos

ocorre, mediante, a mutações que acontecem nos genes alvo *pfdhfr* e *pfdhps*. Logo, na maior parte do território africano, cinco mutações (*pfdhfr* Asn51Ile, Cys59Arg, Ser108Thr ou Ser108Asn; *pfdhps* Ala437Gly, Lys540Glu) são prevalentes, os quais promovem uma resistência de nível intermediário que compromete a ação dos fármacos. Além disso, em regiões do leste da África, são bastante comuns mutações nos genes *pfdhfr* Ile164Leu e *pfdhps* Ala581Gly, prejudicando ainda mais a atividade da sulfadoxina-pirimetamina. Deste modo, a mutação *pfdhps* Ala581Gly tem sido relacionada com a redução da atividade preventiva dos referidos antifolatos em grávidas.

Para a prevenção da malária em Ruanda, África, foi utilizado inseticidas, de longa duração e pulverização residual interna, diminuindo o contato entre o transmissor e o ser humano (ASINGIZWE, et al., 2018).

Dessa forma, o uso de mosquiteiros contendo permetrina é eficiente e não esta associada à toxicidade crônica ou apresenta potencial teratogênico, mutagênico ou carcinogênico, a menos que este fármaco seja ingerido. Assim, o uso desse tipo de mosquiteiro se torna mais seguro do que a aplicação de repelentes, visto que sua absorção transcutânea é muito baixa, portanto não se tem limitação de uso (LEBLANC, et al., 2019).

Com base na terapia gênica, inicialmente utilizada para substituição de genes defeituosos, surgiu a imunoprofilaxia vetorial, que é mediada por anticorpos sem a necessidade de vacinação. Nesta, células geneticamente transduzidas dos hospedeiros podem montar e secretar o anticorpo inteiro, a qual vai atacar o patógeno invasor. No caso da Malária, o vírus adeno-associado é injetado por via intramuscular. Em seguida, grandes quantidades de anticorpos serão secretadas pelas células transduzidas causando a neutralização dos esporozoítos e prevenção a infecção dos hepatócitos (RODRIGUES; SOARES, 2014).

Segundo Mordmüller et al. (2019), as mulheres podem ser protegidas através da vacinação, por meio da administração da vacina PAMVAC, antes da primeira gravidez, devido ao maior tempo de quimioprofilaxia.

Outra vacina em estudo é a RTS, S / AS01, sendo assim a mais, abrangentemente, testada para profilaxia da malária ocasionada por *P.*

falciparum, a qual atua induzindo a respostas imunológicas contra a principal proteína circunsporozoíta (PfCSP), presente sobre a superfície do parasito no estágio esporozoíta. Ademais, é importante mencionar que não existe ainda um produto licenciado destinado à vacinação desta doença (DRAPER et al., 2018).

Tratamentos

Sobre as infecções por malária na gravidez todas devem ser prontamente tratadas com medicamentos antipalúdicos seguros e eficazes para prevenir efeitos nocivos sobre a mãe e o feto. As preocupações sobre o potencial de danos dos novos tratamentos antimaláricos em mulheres grávidas ou no feto levaram à sua sistemática exclusão de ensaios clínicos, resultando em escassez de dados para sua farmacocinética, segurança e eficácia durante a gravidez, particularmente para o primeiro trimestre (D’ALESSANDRO et al., 2018).

É recomendado pelo Ministério da Saúde (MS) para o tratamento da malária em grávidas infectadas por *P. vivax*, a utilização apenas da cloroquina, possuindo, deste modo, a pimaquina contra indicação nos casos de maior risco de hemólise. De maneira distinta, para os casos de *P. falciparum*, a terapêutica preconizada no 1º trimestre da gestação, a associação entre quinina e clindamicina e no 2º e 3º trimestres, a combinação de artemeter e lumefantrina ou artesunato e mefloquina, apresentando como objetivo primordial evitar que a gestante morra (BRASIL, 2010).

Dessa forma, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), baseado na evidência de que a infecção por malária ao longo do período gestacional pode ocasionar em complicações maternas e fetais graves, emitiu uma nova atualização das recomendações preconizadas ao tratamento da Malária em 2018, recomendando o uso de artemeter-lumefantrina como uma segunda opção terapêutica a tal doença, aumentando as possibilidades de escolha caso haja resistência aos fármacos para a malária ou outras opções de tratamentos não forem disponíveis (BALLARD et al., 2018).

Conclusão

Diante do exposto foi constatado que a infecção pela malária durante a gravidez pode trazer complicações clínicas tanto para a mãe quanto para o feto, entre elas a anemia, parto prematuro, baixo peso ao nascer e diminuição do perímetro cefálico. Dessa forma, observa-se a necessidade de medidas profiláticas, a qual a vacinação tem grande importância, além da utilização de sulfadoxina-pirimetamina, mosquiteiros, inseticidas e repelentes.

Para o tratamento de grávidas infectadas por *Plasmodium vivax* é recomendado o uso de cloroquina, entretanto para infecções ocasionadas pelo *Plasmodium falciparum*, é preconizado as associações entre a quinina e clindamicina, artemeter e lumefantrina, artesunato e mefloquina.

Nesse contexto, tais informações apresentam importante relevância, para que essas ações possam ser realizadas em gestante, já que as complicações não são favoráveis. Além disso, as infecções parasitárias são consideradas, pelos profissionais de saúde, uma barreira importante devido, sobretudo, devido à escassez de informações recentes, sendo assim, este estudo poderá contribuir com a atualização desse tipo de profissional e fomentar outras pesquisas que apresentem temáticas semelhantes à abordada.

Referências

ASANTE, K. P.; OWUSU-AGYEI, S.; CHANDRAMOHAN, D. Placental malaria and the risk of malaria in infants in a high malaria transmission area in Ghana: A prospective cohort study. **Journal of Infectious Diseases**, v. 208, n. 9, p. 1504-1513, 2013;

ASHLEY, E. A.; PHYO, A. P.; WOODROW, C. J. Malaria. **The Lancet**, v. 391, n. 10130, p. 1608-1621, 2018;

ASINGIZWE, D.; POORTVLIET, P. M.; KOENRAADT, C. J. M.; VLIET, A. J. H. V.; MURINDAHABI, M. M.; INGABIRE, C.; MUTESA, L.; FEINDT, P. H. Applying citizen science for malaria prevention in Rwanda: An integrated conceptual framework. **NJAS - Wageningen Journal of Life Sciences**, v. 86-87, p. 111-122, 2018;

BALLARD, S. B.; SALINGER, A.; ARGUIN, P. M.; DESAI, M.; TAM, K. R. Updated CDC Recommendations for using artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated malaria in pregnant women in the United States. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 67, n. 14, p. 424-431, 2018;

BARDAJÍ, A.; SIGAUQUE, B.; MENÉNDEZ, C. Impact of malaria at the end of pregnancy on infant mortality and morbidity. **Journal of Infectious Diseases**, v. 203, n. 5, p. 691-699, 2011;

BAUSERMAN, M.; CONROY, A. C.; NORTH, K.; PATTERSON, J.; BOSE, C.; MESHNICK, S. An overview of malaria in pregnancy. **Seminars in Perinatology**, 2019;

BEAUDRAP, P.; TURYAKIRA, E.; WHITE, L. J.; NABASUMBA, C.; TUMWEBAZE, B.; MUEHLENBACHS, A.; GUÉRIN, P. J.; BOUM, Y.; MCGREADY, R.; PIOLA, P. Impact of malaria during pregnancy on pregnancy outcomes in a Ugandan prospective cohort with intensive malaria screening and prompt treatment. **Malaria Journal**, v. 12, n. 139, p. 1-11, 2013;

BÔTTO-MENEZES, C.; SANTOS, M. C. S.; MARTÍNEZ-ESPINOSA, E. *Plasmodium vivax* malaria in pregnant women in the Brazilian Amazon and the risk factors associated with prematurity and low birth weight: A descriptive study. **PLOS ONE**, v. 10, n. 12, 2015;

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010 (Série A. Normas e Manuais Técnicos);

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. 2020. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/malabr.def>>. Acesso em: 27 de Março de 2020 às 12:23.

CAMPOS, P. A.; VALENTE, B.; CAMPOS, R. B.; GONÇALVES, L.; ROSÁRIO, V. E.; VARANDAS, L.; SILVEIRA, H. *Plasmodium falciparum* infection in pregnant women attending antenatal care in Luanda, Angola. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 3, p. 369-374, 2012;

CHAGAS, E. C. S.; NASCIMENTO, C. T.; SANTANA FILHO, F. S.; BÔTTO-MENEZES, C. H.; MARTINEZ-ESPINOSA, F. E. Malária durante a gravidez: efeito sobre o curso da gestação na região amazônica. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 26, n. 3, p. 203-208, 2009;

COUTINHO, E. C.; SILVA, C. B.; CHAVES, C. M. B.; NELAS, P. A. B.; PARREIRA, V. B. C.; AMARAL, M. O.; DUARTE, J. C. Gravidez e parto: O que muda no estilo de vida das mulheres que se tornam mães?. **Revista Escola de Enfermagem da USP**, v. 48, n. 2, p. 17-24, 2014;

CONRAD, M. D.; ROSENTHAL, P. J. Antimalarial drug resistance in Africa: the calm before the storm?. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, p. e338-e351, 2019;

CUNICO, W.; CARVALHO, S. A.; GOMES, C. R. B.; MARQUES, G. H. Fármacos antimalariais - história e perspectivas. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, n. 1, p. 49-55, 2008;

D'ALESSANDRO, U.; HILL, J.; TARNING, J.; PELL, C.; WEBSTER, J.; GUTMAN, J.; SEVENE, E. Tratamento de malária sem complicações e grave durante a gravidez. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 4, p.133-146, 2018;

DOMBROWSKI, J. G.; SILVA, N. R. M.; BARATEIRA, A.; EPIPHANIO, S.; GONÇALVES, L. A.; MARINHO, C. R. F. Malaria during pregnancy and newborn outcome in an unstable transmission area in Brazil: A population-based record linkage study. **PLOS ONE**, v. 13, n. 6, p. 1-16, 2018;

DOMBROWSKI, J. G.; SOUZA, R. M.; LIMA, F. A.; BANDEIRA, C. L.; MURILLO, O.; COSTA, D. S.; PEIXOTO, E. P. M.; CUNHA, M. P.; ZANOTTO, P. M. A.; BAVILACQUA, E.; GRISOTTO, M. A. G.; LIMA, A. C. P.; SINGER, J. M.; CAMPINO, S.; CLARK, T. G.; EPIPHANIO, S.; GONÇALVES, L. A.; MARINHO, C. R. F. Association of malaria infection during pregnancy with head circumference of newborns in the brazilian Amazon. **JAMA Network Open**, v. 2, n. 5, 2019;

DRAPER, S. J.; SACK, B. K.; KING, C. R.; NIELSEN, C. M.; RAYNER, J. C.; HIGGINS, M. K.; LONG, C. A.; SEDER, R. A. Malaria vaccines: Recent advances and new horizons. **Cell Host & Microb**, v. 24, n. 1, p. 43-56, 2018;

ENANE, L. A.; SULLIVAN, K. V.; SPYRIDAKIS, E.; FEEMSTER, K. A. Clinical impact of malaria rapid diagnostic testing at a us children's hospital. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, p. 1-7, 2019;

FERNANDES, F. B.; LOPES, R. G. C.; FILHO, S. P. M. M. Malária grave em gestantes. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 32, n. 12, p. 579-83, 2010;

FRIED, M.; DUFFY, P. E. Malaria during Pregnancy. **Cold Spring Harb Perspectives in Medicine**, v. 7, p. 1-24, 2017;

GERSTENLAUER, C. Recognition and management of malaria. **Nursing Clinics of North America**, v. 54, n. 2, p. 245-260, 2019;

HEALY, S. A.; FRIED, M.; RICHIE, T.; BOK, K.; LITTLE, M.; AUGUST, A.; RILEY, L.; SWAMY, G. K.; WYLIE, B. J.; MENENDEZ, C.; MUEHLENBACHS, A.; DOUMBO, O.; GREENWOOD, B.; BILLINGSLEY, P. F.; HOFFMAN, S. L.;

DUFFY, P. E. Malaria vaccine trials in pregnant women: An imperative without precedent. **Vaccine**, v. 37, n. 6, p. 763-770, 2019;

KOVACS, S. D.; RIJKEN, M. J.; STERGACHIS, A. Treating severe malaria in pregnancy: a review of the evidence. **Drug Safety**, v. 38, p. 165-181, 2015;

LEBLANC, C.; VASSE, C.; MINODIER, P.; MORNAND, P.; NAUDIN, J.; QUINET, B.; SIRIEZ, J. Y.; SORGE, F.; SUREMAIN, N.; THELLIER, M.; KENDJO, E.; FAYE, A.; IMBERT, P. Management and prevention of imported malaria in children. 2019 update of the French guidelines. **Médecine et Maladies Infectieuses**, 2019;

MARCHESINI, P.; COSTA, F. T. M.; MARINHO, C. R. F. A decade of malaria during pregnancy in Brazil: what has been done concerning prevention and management. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 5, p. 706-708, 2014;

MATHISON, B. A.; PRITT, B. S. Update on malaria diagnostics and test utilization. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 55, n. 7, p. 2009-2017, 2017;

MILNER JR., D. A. Malaria pathogenesis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 8, n. 1, p. 1-11, 2018;

MCLEAN, A. R. D.; ATAIDE, R.; SIMPSON, J. A.; BEESON, J. G.; FOWKES, F. J. I. Malaria and immunity during pregnancy and postpartum: a tale of two species. **Parasitology**, v. 142, p. 999-1015, 2015;

MOORE, K. A.; FOWKES, F. J. I.; WILADPHAINGERN, J.; WAI, N. S.; PATA, M. K.; PIMANPANARAK, M.; CARRARA, V. I.; RAKSUANSAK, J.; SIMPSON, J. A.; WHITE, N. J.; NOSTEN, F.; MCGREADY, R. Mediação do efeito da malária na gravidez sobre a morte fetal e neonatal em uma área de baixa transmissão: análise de dados observacionais. **BMC Medicine**, v. 15, n. 1, p. 1-11, 2017;

MORDMÜLLER, B.; SULYOK, M.; EGGER-ADAM, D.; RESENDE, M.; DE JONGH, W. A.; JENSEN, M. H.; SMEDEGAARD, H. H.; DITLEV, S. B.; SOEGAARD, M.; POULSEN, L.; DYRING, C.; CALLE, C. L.; KNOBLICH, A.; IBÁÑEZ, J.; ESEN, M.; DELORON, P.; NDAM, N.; ISSIFOU, S.; HOUARD, S.; HOWARD, R.; REED, S. G.; LEROY, O.; LUTY, A. J. F.; THEANDER, T. G.; KREMSNER, P. G.; SALANTI, A.; NIELSEN, M. A. First-in-human, randomized, double-blind clinical trial of differentially adjuvanted PAMVAC, a vaccine candidate to prevent pregnancy-associated malaria. **Clinical Infectious Diseases**, 2019;

NKUMAMA, I. N.; O'MEARA, W. P.; OSIER, F. H. A. Changes in malaria epidemiology in Africa and new challenges for elimination. **Trends in Parasitology**, v. 33, n. 2, p. 128-140, 2017;

OKOKO, B. J.; ENWERE, G.; OTA, M. O. C. The epidemiology and consequences of maternal malaria: a review of immunological basis. **Acta Tropica**, v. 87, p. 193-205, 2003;

PENNA-COUTINHO, J.; AGUIAR, A. C. C.; KRETTLI, A. U. Commercial grugs containing flavonoids are active in micewith malária and *in vitro* against chloroquine- resistant *Plasmodium falciparum*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 12, e180279, 2018;

PLEWES, K; LEOPOPOLD, S. J.; KINGSTON, H. W. F.; DONDORP, A. M. Malaria: What's News in the management of malaria?. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 33, n. 1, p. 39-60, 2019;

PONS-DURAN, C.; PIQUERAS, M.; GONZÁLEZ, R. Mefloquine for preventing malaria in pregnant women, **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2018, n. 11, 2018;

RODRIGUES, M. M.; SOARES, I. S. Gene-therapy for malaria prevention. **Trends in Parasitology**, v. 30, n. 11, p. 511-513, 2014;

ROGERSON, S. J.; DESAI, M.; MAYOR, A.; SICURI, E.; TAYLOR, S. M.; EJK, A. M. Burden, pathology, and costs of malaria in pregnancy: new developments for an old problem. **The Lancet Infectious Diseases**, v.18, n. 4, p. e107-e118, 2018;

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 2, 2007;

SILVA, G. L.; PEREIRA, T. N.; FERLA, N. J.; SILVA, O. S. The impact of insecticides management linked with resistance expression in *Anopheles* spp. populations. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 7, p. 2179-2188, 2016;

SOHAIL, M.; SHAKEEL, S.; KUMARI, S.; BHARTI, A.; ZAHID, F.; ANWAR, S.; SINGH, K. P.; ISLAM, M.; SHARMA, A. K.; LATA, S.; ALI, V.; ADAK, T.; DAS, P.; RAZIUDDIN, M. Prevalence of malaria infection and risk factors associated with anaemia among pregnant women in semiurban community of Hazaribag, Jharkhand, India. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1-16, 2015;

SUDRÉ, A. P.; SANTOS, D. C.; PAULICS, J. G.; ROSENTAL, R.; FONSECA, A. B. M.; MILLAR, P. R. Knowledge about parasite infections Among pregnant and postpartum women Who attended a university hospital in Niteroi, Rio de Janeiro, Brazil. **Revista Patologia Tropical**, v. 44, n. 4, p. 465-477, 2015;

TIBON, N. S.; NG, C. H.; CHEONG, L. Current progress in antimalarial pharmacotherapy and multi-target drug discovery. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 188, p. 1-65, 2020;

WANYONYI, W. A.; MULAMBALAH, C. S.; MULAMA, D. H.; OMUKUNDA, E.; SITETI, D. I. Malaria and geohelminthiasis coinfections in expectant women: effect on maternal health and birth outcomes in a malaria endemic region in Kenya. **Journal of Parasitology Research**, 2018;

WATANABE, M. A. E.; DUARTE-GARCIA, E. C.; CARVALHO, G. G.; MATSUBARA, N. K.; FERREIRA, A. C. V.; ZANLUQUI, N. G.; OLIVEIRA, G. G. Gestação: Um desafio imunológico. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 35, n. 2, p.147-162, 2014;

World Health Organization. **World Malaria Report**. U. S., 2014;

World Health Organization. **World Malaria Report**. U. S., 2018;

World Health Organization. **Guidelines for the treatment of malaria**. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2015;

YANOW, S. K.; GAVINA, K.; GNIDEHOU, S.; MAESTRE, A. Impact of malaria in pregnancy as latin america approaches elimination. **Trends in Parasitology**, v. 32, ed. 5, p. 416-427, 2016;

YATICH, N. J.; JOLLY, P. E.; FUNKHOUSER, E.; AGBENYEGA, T.; RAYNER, J. C.; EHIRI, J. E.; TURPIN, A.; STILES, J. K.; ELLIS, W. O.; JIANG, Y.; WILLIAMS, J. H. the effect of malaria and intestinal helminth coinfection on birth outcomes in Kumasi, Ghana. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 82, n. 1, p. 28-34, 2010.