

Eficácia e Segurança do Tratamento da Malária em Gestantes: uma revisão integrativa

Efficacy and Safety of Malaria Treatment in Pregnant Women: an integrative review

Caroline Silva Rocha¹, Débora Cavalcante Braz², Adonyas Carlos Santos Neto³, Mário Henrique da Silva Lima⁴, Larissa Cristina Fontenelle⁵

RESUMO

Objetivou-se identificar parâmetros que permitam avaliar a resposta terapêutica frente ao tratamento em gestantes diagnosticadas com malária, assim como seu impacto em gestantes multigestas e primigestas. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura de 1990 a 2020, com buscas nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Embase, Scopus e LILACS. 243 artigos foram obtidos, dos quais 78 foram pré-selecionados para serem lidos na íntegra. Destes, 23 artigos foram aprovados. Observou-se que a parasitemia pós-tratamento e a parasitemia placentária não apresentaram diferença significativa entre si quando comparadas como parâmetros de detecção de malária em gestantes. Os valores de hemoglobina apresentaram elevação média de 0.83 g/dL em pacientes após tratamento. Primigestas apresentaram maior risco de parasitemia pós-tratamento, desenvolvimento de parasitemia placentária e ter filhos com baixo peso ao nascer quando comparadas a multigestas. Nota-se, portanto, que a parasitemia pós-tratamento, a análise de parasitemia placentária e os valores de hemoglobina devem ser consideradas no futuro para acompanhar a eficácia do tratamento nesta população especial.

Palavras-chave: Eficácia terapêutica. Gestantes. Malária. Tratamento farmacológico.

ABSTRACT

The objective was to identify parameters that allow evaluating the therapeutic response to treatment in pregnant women diagnosed with malaria, as well as its impact on multi- and primigravidae pregnant women. An integrative literature review was carried out from 1990 to 2020, with searches in PUBMED, SCIENCE DIRECT, EMBASE, SCOPUS and LILACS databases. 243 articles were obtained, of which 78 were pre-selected to be read in full. Of these, 23 articles were approved. It was observed that post-treatment parasitemia and placental parasitemia did not differ significantly from each other when compared as parameters for detecting malaria in pregnant women. Hemoglobin values showed an average increase of 0.83 g/dL in patients after treatment. Primigravidae had a higher risk of post-treatment parasitemia, development of placental parasitemia and having children with low birth weight when compared to multiparous women. It is noted, therefore, that post-treatment parasitemia, analysis of placental parasitemia and hemoglobin values should be considered in the future to monitor the effectiveness of treatment in this special population.

Keywords: Therapeutic effectiveness. Pregnant women. Malaria. Pharmacological treatment.

¹ Farmacêutica. Graduada pela Universidade Federal do Piauí - UFPI.

E-mail: carolleitesr@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-6720-2585

² Farmacêutica. Doutora em Biotecnologia. Professora do curso de Farmácia da UFPI.
ORCID: 0000-0001-5978-1241

³ Farmacêutico. Graduado pela UFPI.
ORCID: 0009-0001-3008-9355.

⁴ Farmacêutico. Graduado pela UFPI. Residente de Infectologia pela Escola de Saúde Pública do Ceará (ESP-CE).
ORCID: 0009-0007-4446-9758.

⁵ Nutricionista. Mestre e Doutora em Alimentos e Nutrição pela UFPI.
ORCID: 0000-0003-0156-6105.

1. INTRODUÇÃO

A malária, também conhecida como paludismo ou febre terçã, é uma doença causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, do qual quatro espécies parasitam o homem: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*. As manifestações clínicas da doença se caracterizam por uma fase inicial de mal-estar, cefaleia e fadiga, seguidos de febre intermitente, sendo clássica do quadro desta patologia. A transmissão em humanos ocorre por meio da picada da fêmea de mosquitos do gênero Anopheles, e também pode ocorrer via materno-fetal, trazendo consequências de saúde para o feto ou recém-nascido (NEVES, 2016).

Foram numerosos os casos de malária em anos anteriores, como em 2019, no qual houveram cerca de 229 milhões de casos em todo o mundo, resultando em 409.000 mortes (WHO, 2021). No ano seguinte, foram registrados 140.974 casos somente no Brasil (BRASIL, 2021).

Como já citado, a transmissão via materno-fetal pode trazer consequências de saúde para o feto ou recém-nascido. Durante a gestação a mulher passa por uma depressão da resposta imune que favorece o desenvolvimento do parasito no organismo. Isso contribui com a evolução para formas mais graves da doença, durante o segundo e terceiro trimestre de gestação, na qual se pode observar desenvolvimento de anemia grave e até mesmo evolução a óbito. Quando vivem em áreas endêmicas, gestantes devem receber atenção especial, tendo em vista que a infecção, mesmo que assintomática, traz alto risco de abortamento espontâneo, parto prematuro e complicações maternas. Além disso, crianças de mães com malária podem apresentar comprometimento no crescimento intrauterino, e consequentemente, baixo peso ao nascer (AMATO NETO *et al.*, 2011; CHAGAS ET AL., 2009; LUZ *et al.*, 2013; NEVES, 2016; WHO, 2022).

Para se chegar ao diagnóstico de malária, o primeiro indício a ser considerado é a história clínica, com manifestação de sinais e sintomas. A confirmação pode ser feita pelo teste da gota espessa, que permite identificar a presença do protozoário na corrente sanguínea. Feito o diagnóstico, o tratamento deve ser conduzido com base na gravidade da infecção, associado ao estado clínico do paciente e à segurança dos medicamentos disponíveis (MENDONÇA, 2016).

O Guia de tratamento da Malária do Ministério da Saúde (BRASIL, 2020) recomenda a realização de exame de microscopia (lâmina de verificação de cura) para todos os casos da patologia, a fim de verificar a eficácia do tratamento e identificar recidivas. De acordo

com a World Health Organization (2022b), um medicamento antimalárico deve ser recomendado para tratamento a nível nacional somente se sua falha terapêutica (taxa de parasitemia pós tratamento) for igual ou inferior a 10% na população testada, e ser acompanhado de perto em casos de queda de eficácia, para avaliação de uma possível mudança de esquema terapêutico.

O tratamento preconizado para gestantes infectadas pelo *Plasmodium*, de acordo com o Guia de tratamento da Malária, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2020), varia de acordo com a espécie causadora da infecção. Porém, os fármacos para tratamento deste grupo especial ainda são escassos, o que torna necessária a avaliação de parâmetros que permitam identificar esquemas terapêuticos eficazes. Diante do exposto, este estudo teve por objetivo identificar parâmetros de avaliação da resposta terapêutica em gestantes diagnosticadas com malária, assim como o impacto do tratamento em gestantes primigestas (mulheres em sua primeira gravidez) e multigestas (mulheres a partir da segunda gestação).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo é a uma revisão integrativa, guiada pela pergunta de pesquisa: “Os parâmetros para avaliação da eficácia de tratamentos para malária em gestantes são eficientes?”, fundamentada pela estratégia PICO: População – mulheres grávidas com diagnósticos de malária; Intervenção – tratamento farmacológico de malária; Comparação – parâmetros para medir eficácia de tratamentos; Outcome/Desfecho – avaliação da eficácia e segurança materno-fetal do tratamento farmacológico.

Foram incluídos estudos com tratamento farmacológico de gestantes diagnosticadas com malária (*Plasmodium* spp), publicados entre 1990 e 2020, sem delimitação quanto ao idioma. Foram excluídos estudos com animais e *in vitro*, revisões de literatura e teses.

As bases de dados utilizadas para pesquisa de artigos foram PubMed, ScienceDirect, Embase, Scopus e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), utilizando-se os seguintes descritores: “Malaria”, “Plasmodium Infection”, “Remittent Fever”, “Marsh Fever”, “Paludism”, “Plasmodium”, “Pregnant Women”, “Pregnancy”, “Prenatal care”, “Drug Therapy”, “Drug Therapies”, “Chemotherapy”, “Chemotherapies”, “Pharmacotherapy”, “Pharmacotherapies”, “Antimalarials”, “Antimalarial”, “Anti-Malarial”, “Anti Malarial”, “Antimalarial Drugs”, “Anti-Malarials”, “Anti Malarials”, “Antimalarial Agents”, “Antimalarial Drug”, “Antimalarial Agent”, provenientes dos Descritores em Ciências da

Saúde (DeCs) e Medical Subject Headings (MeSH), e utilizados os operadores booleanos “OR” e “AND”.

A triagem dos estudos foi realizada em duas etapas: a primeira foi feita através do aplicativo Rayyan® (Qatar), por três revisores, levando em consideração o título do artigo, palavras-chave, resumo e critérios de inclusão e exclusão. As discordâncias foram avaliadas por um quarto revisor, que determinou a inclusão final. A segunda etapa correspondeu à seleção a partir da leitura do estudo na íntegra.

Foram coletados dos artigos os seguintes dados: tamanho da amostra, idade média das gestantes, continente de origem da publicação, tipo de *Plasmodium*, medicamento(s) utilizados para tratamento, posologia, taxa de falha terapêutica (porcentagem da população testada que passou pelo tratamento e não alcançou a cura), porcentagem de parasitemia placentária (detecção de parasitas no tecido placentário após o parto), peso médio dos recém nascidos e incidência de baixo peso ao nascer (porcentagem de bebês com peso ao nascimento inferior a 2500g), e valores de hemoglobina (Hb) pré e pós-tratamento.

Por se tratar de um estudo cujas informações foram obtidas em materiais já publicados, sem intervenção ou abordagem direta a seres humanos, não houve necessidade de submissão à aprovação junto ao Comitê de Ética em Pesquisa.

Os dados obtidos foram organizados em planilha do programa Excel®, na qual as porcentagens foram convertidas em números absolutos, e os valores de Hb convertidos todos para g/dL, e submetidos à análise estatística, através do programa Review Manager 5.3®. Foi verificada a correlação entre as porcentagens de parasitemia pós tratamento e parasitemia placentária nas gestantes; se havia diferença significativa entre os valores de parasitemia pós-tratamento, parasitemia placentária e incidência (%) de baixo peso ao nascer dos bebês entre gestantes primigestas e multigestas. Foi ainda verificada se havia diferença significativa entre as médias de peso ao nascer dos bebês de gestantes primigestas e multigestas, e entre as médias de hemoglobina pré e pós tratamento das gestantes em geral.

O Teste de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a presença de correlação entre a parasitemia no sangue periférico após o tratamento e a ocorrência de parasitemia placentária, através do programa Bioestat 5.3®.

3. RESULTADOS

Foram encontrados 243 artigos nas buscas em bases de dados, dos quais 23 foram incluídos nesta revisão após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão (Figura 1).

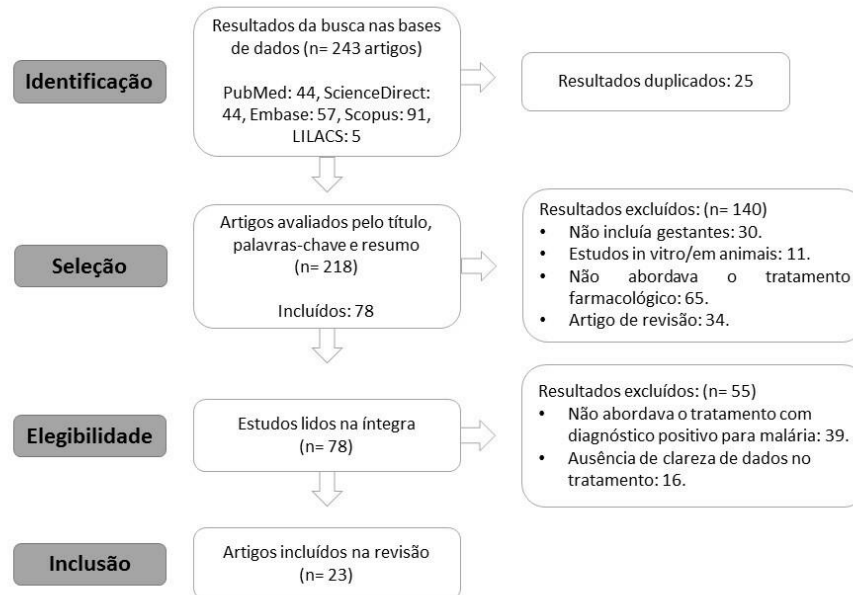


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

A maioria das pesquisas foram publicadas entre 2010 e 2020, realizadas no continente africano em países como Malawi, Quênia, Sudão, Gana, Tânzania, Uganda, Nigéria e Zâmbia. Prevaleram publicações com 7 autores ou mais (Tabela 1).

Tabela 1. Características bibliográficas dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Características	Número de estudos	Porcentagem
Ano de publicação		
1990-1999	3	13,1
2000-2009	7	30,4
2010-2020	13	56,5
Autores por publicação		
≤3	4	17,4
4-6	6	26,1
≥7	13	56,5
Continente de origem		
África	16	69,6
América	2	8,7
Ásia	4	17,4
Europa	1	4,3
TOTAL	23	100

A maior parte dos estudos selecionados possuíam amostras entre 101 a 499 gestantes com idades entre 18 e 23 anos. O *P. falciparum* foi a espécie predominante, e os

tratamentos aplicados duraram em média entre 2 a 4 dias. No total, foram contabilizados 39 esquemas terapêuticos diferentes testados nas pesquisas (Tabela 2).

Tabela 2. Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Características	N	%
Tamanho da amostra		
≤100	8	34,8
101 a 499	11	47,8
≥500	4	17,4
Faixa etária gestantes (anos)		
18 a 23	14	60,9
24 a 29	9	39,1
≥30	0	0
Tipo de Plasmodium		
<i>Falciparum</i>	18	78,3
<i>Falciparum e Vivax</i>	2	8,8
<i>Falciparum e Malariae</i>	1	4,3
<i>Vivax</i>	1	4,3
Sem identificação	1	4,3
Esquemas terapêuticos	39	-
Duração do tratamento		
Um dia - dose única	7	-
2 a 4 dias	28	-
5 a 14 dias	4	-
Técnicas de avaliação da resposta terapêutica		
Contagem de parasitas em lâmina	20	-

Legenda: n = número de estudos; % = porcentagem.

Na Figura 2, o valor de $P=0.76$ (*Test for overall effect*) não significativo visualizado no gráfico forest plot representado ao lado mostra o não favorecimento a nenhuma das variáveis. Com isso, a parasitemia pós-tratamento em gestantes e a parasitemia placentária apresentaram um padrão semelhante quanto à avaliação da carga parasitária.

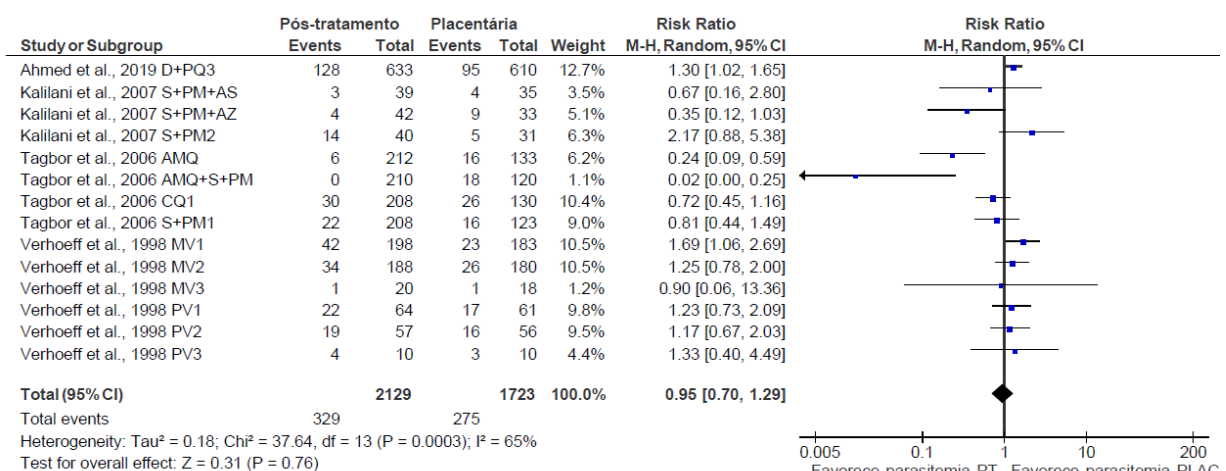


Figura 2. Parasitemia pós-tratamento e parasitemia placentária em gestantes.

A análise dos valores de parasitemia pós-tratamento e placentária mostrou correlação positiva significativa, com $p = 0.0298$ e $R = 0.6517$ (Figura 3), corroborando o resultado obtido na Figura 2. Os resultados sugerem que a presença de parasitemia no sangue periférico após o tratamento pode indicar a presença de parasitemia placentária.

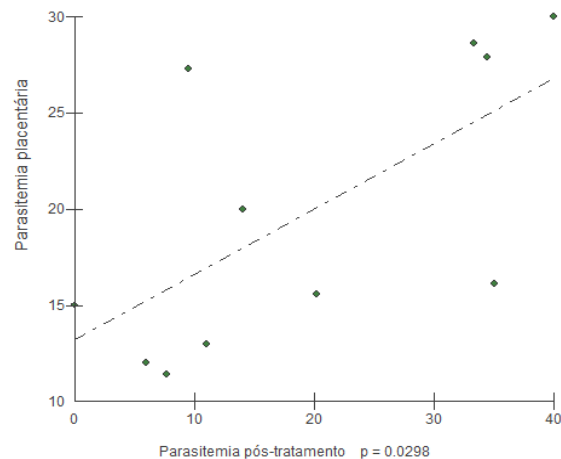


Figura 3. Correlação entre parasitemia pós-tratamento e parasitemia placentária em gestantes tratadas com antimaláricos.

Considerando gestantes primigestas e multigestas, a análise dos valores de parasitemia pós-tratamento mostrou resultado significativo, com valor de $P = 0.003$ (Figura 4). As pacientes multigestas tem uma taxa de risco 0.63 menor para apresentar parasitemia pós-tratamento quando comparadas às primigestas.

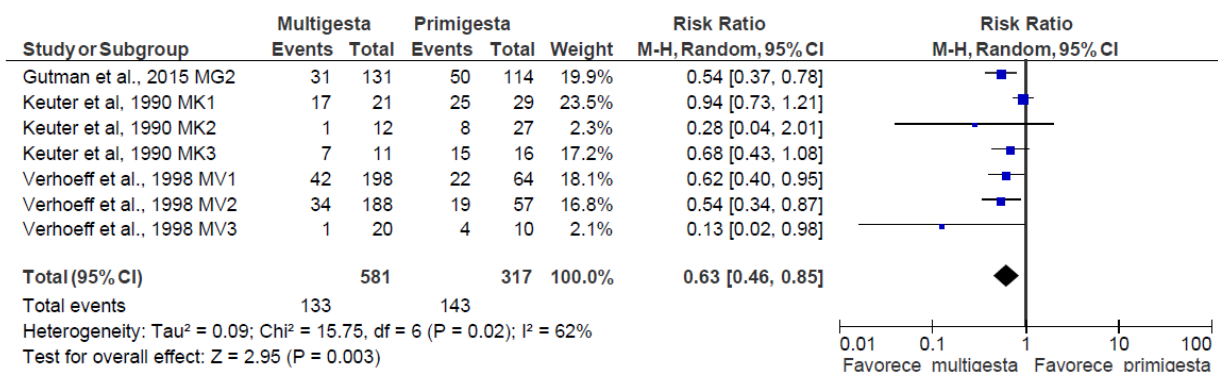


Figura 4. Parasitemia pós-tratamento em gestantes multigestas e primigestas.

Na figura 5, a diferença entre a parasitemia placentária de gestantes primigestas quando comparadas a multigestas apresentou resultado significativo ($p = 0.0001$), onde o

segundo grupo mostrou risco 0.46 menor de apresentar parasitemia no tecido placentário no momento do parto.

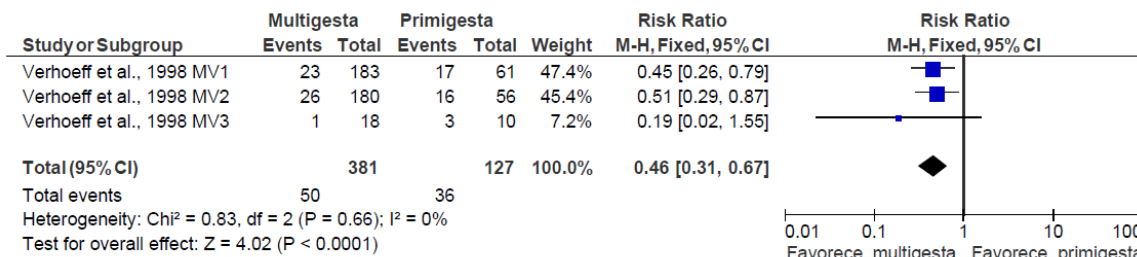


Figura 5. Parasitemia placentária em gestantes primigestas e multigestas em tratamento com antimaláricos.

A análise dos valores de peso médio ao nascer dos bebês de gestantes primigestas e multigestas tratadas com antimaláricos mostrou resultado significativo (P < 0.00001). Os bebês de gestantes multigestas apresentaram peso ao nascer, em média, 313,43g maior quando comparados a bebês de gestantes primigestas (Figura 6).

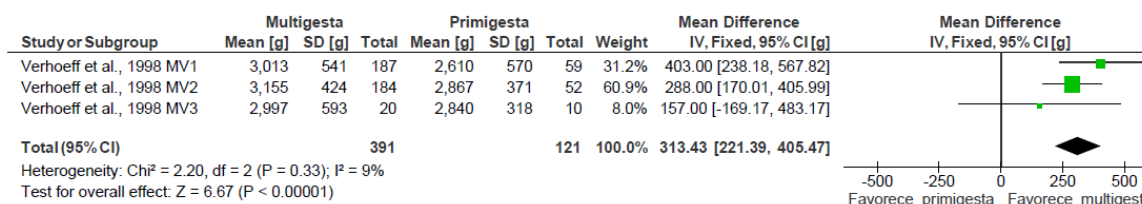


Figura 6. Peso ao nascer de bebês de gestantes primigestas e multigestas em tratamento com antimaláricos.

A análise da incidência de baixo peso ao nascer mostrou resultado significativo (p = 0.0002), indicando que gestantes multigestas apresentam risco 0.45 menor de terem bebês com baixo peso ao nascer, quando comparadas às primigestas (Figura 7).

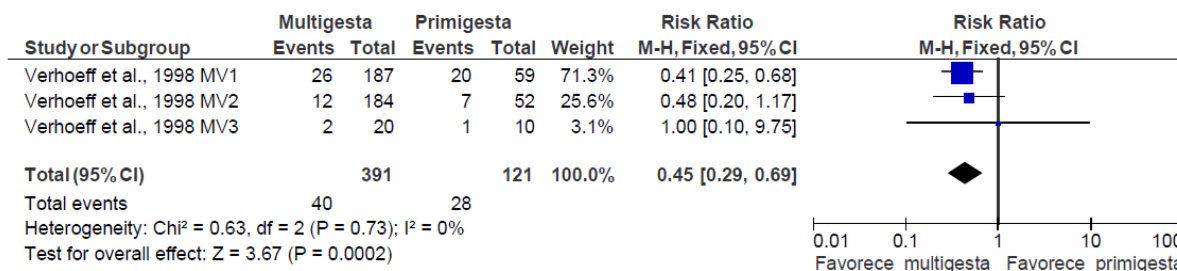


Figura 7. Incidência de baixo peso ao nascer em bebês de gestantes primigestas e multigestas em tratamento com antimaláricos.

Após tratamento, as gestantes apresentaram aumento significativo dos valores de hemoglobina ($p = 0.0001$) e essa elevação foi de, em média, 0.83 g/dL (Figura 8).

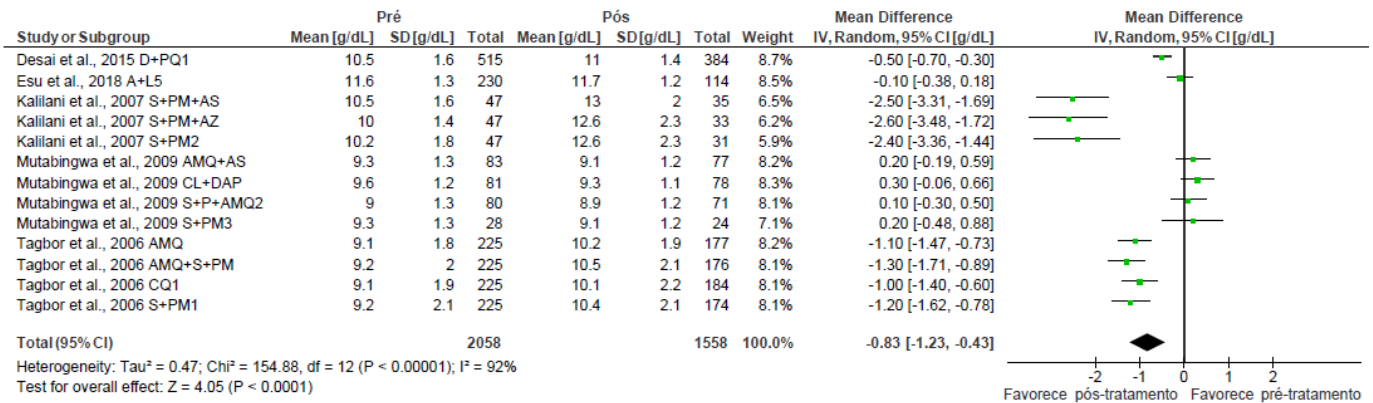


Figura 8. Hemoglobina pré e pós-tratamento em gestantes.

4. DISCUSSÃO

O continente africano, local de origem da maioria dos estudos desta revisão, foi responsável por 95% dos casos mundiais notificados e 96% das mortes pela doença em 2020 (WHO, 2022a).

Nesta revisão foi possível observar que a presença do parasita na corrente sanguínea e no tecido placentário, mesmo após tratamento, indicou falha terapêutica dos medicamentos antimaláricos. A análise estatística mostrou que os dois parâmetros se comportam de forma semelhante ao refletir a presença ou ausência do parasita no organismo após tratamento, mostrando a importância de sua realização.

Todos os autores relataram seus tratamentos testados como eficazes, mesmo em casos onde a porcentagem de falha terapêutica ficou acima dos 10% recomendados pela OMS (WHO, 2022b). Nestas pesquisas, apenas Nambozi *et al.* (2017), Gutman *et al.* (2015) e McReady *et al.* (2008) mencionaram esta recomendação como parâmetro para determinar o sucesso do tratamento, não havendo menção pelos demais. Isso reflete a necessidade de avaliação crítica de acordo com a recomendação da OMS.

Em casos onde a terapia medicamentosa não é eficaz na eliminação da carga parasitária em sangue periférico, há maior probabilidade de que no momento do parto, ainda haja parasitemia placentária, trazendo à luz a necessidade de tratamentos que eliminem a carga parasitária total, para que evitar qualquer repercussão no desenvolvimento fetal. Desta forma, se faz importante determinar a infecção placentária após o parto, a fim de identificar se a eficácia em sangue periférico se estendeu a esse

tecido, e assim aprimorar o tratamento de outras gestantes no futuro. De acordo com Zakama, Ozarslan e Gaw (2020) e Melo (2018), a malária placentária ocorre por conta do acúmulo de hemácias infectadas pelo *Plasmodium* no espaço intervilloso deste tecido, o que leva à formação de infiltrado inflamatório. O aumento de citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo e apoptose levam a alterações patológicas na placenta e redução na circulação sanguínea, limitando a troca de nutrientes entre mãe e feto e aumentando o risco de restrição do crescimento fetal, tendo como consequência o nascimento de bebês com baixo peso.

A análise da parasitemia placentária de 210 gestantes assintomáticas mostrou que 65,2% foram positivas para a presença do parasita na placenta, enquanto apenas 58,1% apresentaram esfregaço sanguíneo periférico positivo no momento do parto (BASSEY; NYENGIDIKI; JOHN, 2015). Em outro estudo foi relacionada a ocorrência de parasitemia placentária ao desenvolvimento de malária em 89% dos bebês até o primeiro ano de vida. Filhos de mães com parasitemia placentária foram mais propensos à infecção, demonstrando assim que mesmo após eliminação de parasitas do sangue periférico da gestante, existe chances de ainda restarem parasitas sequestrados no tecido placentário (YUNGA *et al.* 2018).

Analisando os valores de hemoglobina das gestantes, foi possível verificar um aumento médio de 0.83 g/dL após tratamento, que foi relacionado à melhora clínica ou cura da patologia. Esse aumento médio pode ser utilizado como parâmetro em avaliações futuras, afim de associa-lo à melhora do quadro clínico das gestantes, como indicador da eficácia do tratamento. Dentre os artigos avaliados, apenas os tratamentos de Mutabingwa *et al.* (2009) apresentaram valores de hemoglobina após tratamento inferiores aos valores pré-tratamento, fato possivelmente relacionado ao pequeno tamanho amostral.

Dentre os tratamentos analisados nesta pesquisa, apenas 13 trouxeram dados de média de hemoglobina pré e pós tratamento. Destes, 92,3% apresentaram gestantes anêmicas antes de receberem o tratamento. Santos e Couto (2013) avaliaram dados de mulheres infectadas por *Plasmodium*, e constataram que 92,6% apresentaram anemia associada ao quadro de malária, reforçando o fato de que a anemia é predominante em mulheres infectadas, estando associada à destruição de hemácias ao final de cada esquizogonia, inerente ao ciclo biológico do *Plasmodium spp.* Campos *et al.*, (2012) encontrou associação entre a infecção por malária e presença de anemia em gestantes.

Quanto ao peso ao nascer, filhos de primigestas pesavam em média 313,43g a menos que os bebês de multigestas, o que pode ser atribuído ao fato de que mulheres em sua primeira gestação são mais propensas ao desenvolvimento de parasitemia no tecido placentário, sofrendo impacto direto no desenvolvimento fetal. Durante a gestação, hemácias contendo o parasita expressam o receptor VAR2CSA, que promove a adesão e sequestro destas para as vilosidades da placenta. Mulheres em sua primeira gestação tem maior suscetibilidade a esse sequestro, pelo fato de que a imunidade a este antígeno de superfície é adquirida de modo progressivo, com sucessivas gestações, estando ausentes na primeira. Desse modo, multigestas possuem mais resistência à infecção placentária e sistema imune fortalecido frente a novas infecções. Bassey, Nyengidiki e John (2015) observaram que mulheres nulíparas apresentaram parasitemia placentária com mais frequência, quando comparadas às múltiparas (Mendonça, 2016; Zakama, Ozarlan e Gaw, 2020).

Dentre os 39 esquemas terapêuticos identificados nos estudos, constavam tratamentos já indicados para gestantes no Brasil, como cloroquina e associação de artemeter e lumefantrina (BRASIL, 2020). O número de artigos que avaliaram diferentes esquemas terapêuticos evidencia que alternativas podem e devem ser analisadas e possivelmente adotadas no futuro.

Tendo em mente que a OMS estabelece limite de 10% de falha terapêutica para indicação do tratamento em gestantes, e em análise das taxas de falha dos artigos selecionados nesta revisão, verificou-se que Tagbor *et al.* (2006) obteve 0% com o tratamento à base de amiodaquina, sulfadoxina e pirimetamina, afirmando que este tratamento é eficaz e poderia ser adotado para gestantes em áreas onde há resistência à cloroquina. Anvikar *et al.* (2018), também testou o tratamento com Amiodaquina, desta vez associada à artesunato, e artesunato associado à mefloquina, e obteve resultados semelhantes, destacando a eficácia destas combinações, associada à ausência de eventos adversos graves durante os tratamentos. Adam, Ali e Abdala (2006), com o tratamento à base de Artesunato, sulfadoxina e pirimetamina também alcançaram taxa de 0%, ressaltando que a recente inserção da droga para tratamento na região pode ter colaborado para sua alta eficácia. Na literatura, Gargano *et al.* (2012) e Valecha *et al.* (2013), em tratamento com artesunato e mefloquina, obtiveram taxas de falha de 0%.

No estudo de Onyamboko *et al.* (2020), gestantes apresentaram 0% de falha terapêutica, no qual o autor ressalta que o regime de 10 doses seria preferível ao atual regime padrão de 6 doses com artemeter e lumefantrina.

Os estudos citados com 0% de falha terapêutica concluíram que os tratamentos testados foram seguros e eficazes no tratamento de gestantes, levando a uma redução e até neutralização da parasitemia periférica. Apenas um destes estudos apresentou dados de porcentagem de parasitemia placentária, fato que ressalta a utilização dessa análise laboratorial para avaliação da eficácia desses esquemas terapêuticos. A parasitemia placentária associada com a determinação da parasitemia pós-tratamento podem ser adotadas no futuro como padrão para a escolha do tratamento mais adequado para gestantes, para que a terapia medicamentosa garanta tanto a saúde materna quanto a fetal frente à infecção por malária.

A revisão dos estudos trouxe como ponto forte a importância de um acompanhamento completo da eficácia do tratamento em gestantes, de modo a melhorar a identificação e acompanhamento de esquemas terapêuticos seguros e eficazes para esta população. Como dificuldade, pode-se mencionar a não padronização de apresentação dos resultados ao longo dos estudos.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação da parasitemia pós-tratamento, da parasitemia placentária e o acompanhamento da concentração da hemoglobina se mostraram parâmetros adequados para a avaliação da resposta terapêutica e eficácia do tratamento em gestantes infectadas por malária. Notou-se que primigestas são mais suscetíveis à ocorrência de parasitemia placentária, e conseqüentemente a dar à luz a bebês com baixo peso. Os tratamentos contendo sulfadoxina e pirimetamina associados a artesunato ou amiodaquina apresentaram boas taxas de cura, assim como tratamentos com Artemeter e Lumefantrina, atualmente adotado como oficial no Brasil em casos de malária por *P. falciparum* em gestantes. Essas informações podem servir de base para o direcionamento de novos estudos e aperfeiçoamento do tratamento de gestantes infectadas por malária.

REFERÊNCIAS

ADAM, I. et al. Mefloquine in Treatment of Falciparum Malaria During Pregnancy in Eastern Sudan. **Saudi Medical Journal**, v. 25, n. 10, p. 1400-1402, 2004.

ADAM, I.; ALI, D. M.; ABDALLA, M. A. Artesunate plus sulfadoxine—pyrimethamine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria during pregnancy in eastern Sudan. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 100, p. 632-635, 2006.

AHMED, R. et al. Efficacy and safety of intermittent preventive treatment and intermittent screening and treatment versus single screening and treatment with dihydroartemisinin-piperaquine for the control of malaria in pregnancy in Indonesia: a cluster-randomised, open-label, superiority trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, n. 9, p. 973-987, 2019.

ANVIKAR, A. R. et al. Efficacy of two artemisinin-based combinations for the treatment of malaria in pregnancy in India: a randomized controlled trial. **Malaria Journal**, v. 17, n. 246, 2018.

BASSEY, G.; NYENGIDIKI, T. K.; JOHN, C. T. Prevalence of placenta *Plasmodium* parasitemia and pregnancy outcome in asymptomatic patients at delivery in a university teaching hospital in Nigeria. **The Nigerian Journal of Clinical Practice**, v. 18, n. 1, p.27-32, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Guia de tratamento da malária no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 76 p. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_tratamento_malaria_brasil.pdf>. Acesso em: ago 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico: dia mundial de luta contra a malária. v. 52, n. 15, abr. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/media/pdf/2021/abril/26/boletim_epidemiologico_svs_dia-mundial-da-malaria.pdf>. Acesso em: nov. 2021.

CAMPOS, P. A. et al. *Plasmodium falciparum* infection in pregnant women attending antenatal care in Luanda, Angola. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 2012, v. 45, n. 3, p. 369-374.

CASTRO-CAVADÍA, C. J.; CARMONA-FONSECA, J. Evaluación de la Eficacia y Seguridad de la Monoterapia con Cloroquina para Tratar Malaria Gestacional Aguda No Complicada Debida P. Vivax, Córdoba, Colombia, 2015-2017. **Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología**, v. 71, n. 1, p. 21-33, 2020.

CHAGAS, E. C. S. et al. Malária durante a gravidez: efeito sobre o curso da gestação na região amazônica. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 26, n. 3, 2009.

CULTRERA, R.; CONTINI C. Management of a Case of Chloroquine-resistant *Falciparum* Malaria in a Pregnant Woman with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6pd) Deficiency. **American Journal of Perinatology**, v. 16, n. 8, p. 435-438, 1999.

DESAI, M. et al. Intermittent screening and treatment or intermitente preventive treatment with dihydroartemisinin–piperaquine versus intermittent preventive treatment with sulfadoxine–pyrimethamine for the control of malaria during pregnancy in western Kenya: an open-label, three-group, randomised controlled superiority trial. **The Lancet**, v. 386, n. 10012, p. 2507-2519, 2015.

ESU, E. et al. Intermittent screening and treatment with artemether-lumefantrine versus intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for malaria in pregnancy: a facility-based, open-label, non-inferiority trial in Nigeria. **Malaria Journal**, v. 17, n. 1, p. 251, 2018.

GARGANO, N. et al. Therapeutic efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-mefloquine in uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in India. **Malaria Journal**, v. 11, n. 233, p. 1-12, 2012.

GUTMAN, J. et al. In vivo efficacy of sulphadoxine-pyrimethamine for the treatment of asymptomatic parasitaemia in pregnant women in Machinga District, Malawi. **Malaria Journal**, v. 14, 2015.

IRIBHOGBE, O. I.; EMMANUEL, I.; ODIANOLEN, M. Comparative analysis of the safety and tolerability of fixed-dose artesunate/amodiaquine versus artemether/lumefantrine combinations for uncomplicated falciparum malaria in pregnancy: a randomized open label study. **Clinical Pharmacology: advances and applications**, v. 9, n. 9, p. 45-54, 2017.

KALILANI, L. et al. A Randomized Controlled Pilot Trial of Azithromycin or Artesunate Added to Sulfadoxine-Pyrimethamine as Treatment for Malaria in Pregnant Women. **PLoS ONE**, v. 2, n. 11, 2007.

KEUTER, M. et al. Comparison of chloroquine, pyrimethamine and sulfadoxine, and chlorproguanil and dapsone as treatment for falciparum malaria in pregnant and non-pregnant women, Kakamega district, Kenya. **British Medical Journal**, v. 301, p. 466-470, 1990.

LUZ, T. C. B. et al. Prescrições para tratamento de malária não complicada em gestantes na Amazônia Legal: evidências do Projeto Mafalda. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 16, n. 2, p. 409-419, 2013.

MCGREADY, R. et al. A Randomized Comparison of Artesunate-Atovaquone-Proguanil versus Quinine in Treatment for Uncomplicated Falciparum Malaria during Pregnancy. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 192, p. 846-53, 2005.

MCGREADY, R. et al. A randomised controlled trial of artemether-lumefantrine versus artesunate for uncomplicated Plasmodium falciparum treatment in pregnancy. **PLoS Medicine**, v. 5, n. 12, 2008.

MELO, D. P. S. **Parto de mulheres com malária**: estudo retrospectivo no hospital da mulher mãe luzia no amapá. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Amapá, Macapá, 2018. Disponível em: <<https://www2.unifap.br/ppcs/files/2019/06/PARTOS-DE-MULHERES-COM-MALÁRIA.pdf>>. Acesso em: mai. 2022.

MENDONÇA, C. J. S. **Malária na Gravidez**. 2016. Tese (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, 2016. Disponível em: <<https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/26289/1/CarlotaJSMendonça.pdf>>. Acesso em: mai. 2022.

MUTABINGWA, T. K. et al. Randomized Trial of Artesunate+Amodiaquine, Sulfadoxine-Pyrimethamine+Amodiaquine, Chlorproguanil-Dapsone and SP for Malaria in Pregnancy in Tanzania. **PLoS ONE**, v. 4, n. 4, 2009.

NAMBOZI, M. et al. Artemisinin-based combination therapy in pregnant women in Zambia: efficacy, safety and risk of recurrent malária. **Malaria Journal**, v. 16, n. 199, 2017.

NEVES, D. P. **Parasitologia Humana**. 13^a ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

NYUNT, M. M. et al. Artemether-lumefantrine pharmacokinetics and clinical response are minimally altered in pregnant Ugandan women treated for uncomplicated falciparum malaria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 3, p. 1274 –1282, 2016.

ONYAMBOKO, M. A. et al. A randomized controlled trial of three- versus five-day artemether-lumefantrine regimens for treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in pregnancy in Africa. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 64, n. 3, 2020.

PHIRI, K. et al. Parasitological Clearance Rates and Drug Concentrations of a Fixed Dose Combination of Azithromycin-Chloroquine in Asymptomatic Pregnant Women with Plasmodium Falciparum Parasitemia: An Open-Label, Non-Comparative Study in Sub-Saharan Africa. **PLoS ONE**, v. 11, n. 11, 2016.

PIOLA, P. et al. Efficacy and safety of artemether–lumefantrine compared with quinine in pregnant women with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: an open-label, randomised, non-inferiority trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 10, p. 762-769, 2010.

SANTOS, R. C. S.; COUTO, V. S. C. D. Malária em gestantes atendidas no Hospital da Mulher Mãe Luiza, em Macapá, Amapá, Brasil. **Biota Amazônia**, v. 3, n. 1, p. 74-84, 2013.

TAGBOR, H. et al. Efficacy, safety, and tolerability of amodiaquine plus sulphadoxine-pyrimethamine used alone or in combination for malaria treatment in pregnancy: a randomised trial. **The Lancet**, v. 368, p. 1349-1356, 2006.

VALECHA, N. et al. Safety, efficacy and population pharmacokinetics of fixed-dose combination of artesunate-mefloquine in the treatment of acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in India. **Journal of Vector Borne Diseases**, v. 50, n. 4, p. 258-264, 2013.

VERHOEFF, F. H. et al. An evaluation of the effects of intermitente sulfadoxine± pyrimethamine treatment in pregnancy on parasite clearance and risk of low birthweight in rural Malawi. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 92, n. 2, p. 141-150, 1998.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Malaria. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>>. Acesso em: nov. 2021.

WHO. World Health Organization. Malaria. Key Facts. 2022a. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>>. Acesso em: mai. 2022.

WHO. WHO Guidelines for Malaria. 2022b. Geneva: World Health Organization. WHO/UCN/GMP/2022. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria>>. Acesso em: jul. 2022.

YUNGA, T. S. et al. Increased Susceptibility to *Plasmodium falciparum* in Infants is associated with Low, not High, Placental Malaria Parasitemia. **Scientific Reports**, v. 8, n. 169, 2018.

ZAKAMA, A. K.; OZARSLAN, N.; GAW, S.L. Placental Malaria. **Current Tropical Medicine Reports**, v. 7, n. 4, p. 162-171, 2020.