

**CEA – USP – RAE 15P14**

**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA DO PROJETO “ASSOCIAÇÃO ENTRE  
MALÁRIA GESTACIONAL, RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO INTRAUTERINO E  
BAIXO PESO AO NASCER NA AMAZÔNIA EXTREMO-OCIDENTAL  
BRASILEIRA”**

**Nelson Ithiro Tanaka**

**Simone Bega Harnik**

São Paulo, 23 de novembro de 2015



**CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA**  
**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA 15P14**

**TÍTULO: RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA DO PROJETO “ASSOCIAÇÃO ENTRE MALÁRIA GESTACIONAL, RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO INTRAUTERINO E BAIXO PESO AO NASCER NA AMAZÔNIA EXTREMO-OCIDENTAL BRASILEIRA”**

**PESQUISADORA:** Jamille Gregório Dombrowski

**ORIENTADOR:** Prof. Cláudio Romero Farias Marinho

**INSTITUIÇÃO:** Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da Universidade de São Paulo (USP)

**FINALIDADE:** Doutorado

**RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE:** Prof. Nelson Ithiro Tanaka  
Simone Bega Harnik

**REFERÊNCIA DESTE TRABALHO:** TANAKA, N.I. e HARNIK, S.B. Relatório de análise estatística do projeto: “Associação entre malária gestacional, restrição do crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer na Amazônia extremo-ocidental”. São Paulo, IME – USP, 2015. (RAE – CEA – 15P14)



## FICHA TÉCNICA

## REFERÊNCIAS

AGRESTI, A. (1996). **An introduction to categorical data analysis**. 2ª edição. New York: Wiley. 372p.

BRABIN, B. J.; ROMAGOSA, C.; ABDELGALIL, S.; MENÉNDEZ, C.; VERHOEFF, F.H.; MCGREADY, R.; FLETCHER, K.A.; OWENS, S.; D'ALESSANDRO, U.; NOSTEN, F.; FISCHER, P.R. and ORDI, J. (2004). *The Sick Placenta — The Role of Malaria*. **Placenta**. 25 (5):359-378. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15081631>>. Acesso em: 11.set.2015.

BUSSAB, W.O. e MORETTIN, P.A. (2014). **Estatística básica**. 8ª edição, 4ª tiragem. São Paulo: Editora Saraiva. 568p.

JOHNSON, R.A. and WICHERN, D.W. (2007). **Applied multivariate statistical analysis**. 6ª edição. Upper Sadle Rivers: Pearson Education. 773p.

NETER, J., KUTNER, M. H., NACHTSHEIM, C. J. and WASSEMAN, W. (2004). **Applied linear statistical models**. 5ª edição. New York: McGraw-Hill/Irwin. 1396p.

NOSTEN, F.; ROGERSON, S.J.; BEESON, J.G.; MCGREADY, R.; MUTABINGWA, T.K. and BRABIN, B. (2004). *Malaria in pregnancy and the endemicity spectrum: what can we learn?* **Trends Parasitol**. 20, 425-32.

STASINOPOULOS, D. M.; RIGBY, R. A. and AKANTZILIOTOU, C. (2008). **Instructions on how to use the GAMLSS package in R**. Disponível em: <<http://www.gamlss.org/wp-content/uploads/2013/01/gamlss-manual.pdf>>. Acesso em: 9.nov.2015.

WHO. (2014). **Factsheet on the world malaria report 2014**. Disponível em: <[http://www.who.int/malaria/media/world\\_malaria\\_report\\_2014/en/](http://www.who.int/malaria/media/world_malaria_report_2014/en/)>. Acesso em: 25.set.2015.

WHO. (2015). **Malaria – Factsheet Nº 94**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>>. Acesso em: 11.set.2015.



## **PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS**

Microsoft Excel 2013 para Windows

Microsoft Word 2013 para Windows

R (versão 3.2.1)

RStudio (versão 0.99.473)

## **TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS**

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)

Análise Descritiva Multidimensional (03:020)

Análise de Dados Categorizados (06:030)

Análise de Variância Multivariada (08:110)

Análise de Variância com Efeitos Fixos (08:010)

Outros (07:990)

## **ÁREA DE APLICAÇÃO**

Medicina Epidemiologia (14:040)



## RESUMO

A investigação nesta análise estatística estuda a incidência da malária durante a gravidez e os efeitos da infecção na mãe e no recém-nascido, na região do Alto Juruá, que inclui os municípios de Cruzeiro do Sul, Mâncio Lima, Rodrigues Alves, Porto Walter e Marechal Thaumaturgo, todos no estado do Acre. Ao todo, 600 mulheres – não infectadas, infectadas com o parasita *Plasmodium vivax*, com o *Plasmodium falciparum* ou com ambos – foram acompanhadas durante a gestação e tiveram informações sobre o desfecho gestacional e sobre o recém-nascido registradas. Além disso, 475 delas tiveram a placenta analisada quanto a aspectos físicos e biológicos. O objetivo central desse relatório é verificar a associação da malária gestacional com a restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e baixo peso ao nascer (BPN) em área endêmica. Também são focos do estudo inferir sobre o ganho de peso materno nas diferentes situações de infecção ou não e sobre características placentárias, como o desvio do peso adequado. Verificou-se redução significativa no peso médio de recém-nascidos de mães infectadas por *P. vivax*, bem como redução no ganho de peso médio dessas gestantes e no peso placentário, em comparação com o grupo de não infectadas. Identificou-se ainda associação significativa entre malária e partos prematuros, e entre a ocorrência de infecção e partos normais.

**Palavras-chave:** malária, malária gestacional, saúde pública, Acre.



## SUMÁRIO

1. Introdução .....	1
1.1. Objetivos .....	2
1.2. Características da coorte .....	3
2. Metodologia.....	3
2.1. Características do recém-nascido e malária .....	6
2.2. Ganho de peso da gestante .....	6
2.3. Avaliação do peso placentário .....	6
2.4. Efeitos adversos no desfecho gestacional .....	6
3. Análise descritiva .....	7
3.1. Malária gestacional e implicações para o recém-nascido .....	7
3.2. Ganho de peso da gestante .....	16
3.3. Peso da placenta .....	19
3.4. Avaliação dos prematuros.....	21
4. Análise inferencial .....	27
4.1. Efeito de grupo de infecção malárica no recém-nascido.....	28
4.2. Ganho de peso da gestante .....	36
4.3. Avaliação do peso placentário .....	39
4.4. Desfechos gestacionais segundo o grupo de infecção .....	43
4.4.1. Aborto e natimortalidade .....	43
4.4.2. Partos prematuros .....	46
4.4.3. Ocorrência de partos normais ou cesáreas .....	48
5. Conclusões.....	49
Apêndice A: Gráficos.....	51
A1 – Gráficos sobre peso, estatura, Índice de Rohrer, perímetro cefálico do recém-nascido por variáveis de interesse .....	52
A2 – Gráficos sobre aumento de peso da gestante .....	63
A3 – Gráficos relacionados ao peso da placenta .....	70
Apêndice B: Análise de resíduos.....	77
B1 – Análise de resíduos para efeito de grupo e de infecção malárica no recém-nascido.....	78
B2 – Análise de resíduos para modelo sobre ganho de peso materno .....	86
B3 – Análise de resíduos para modelo relacionado à placenta .....	87



## 1. Introdução

A malária é um grande problema de saúde pública em diversas regiões do mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que, em 2013, a doença tenha causado cerca de 584 mil mortes em todo o globo, com incidência calculada em 198 milhões de casos (WHO, 2014).

Trata-se de uma doença provocada por parasitas do gênero *Plasmodium*, que são transmitidos aos seres humanos por picadas de mosquitos infectados do gênero *Anopheles* (WHO, 2015). Aproximadamente metade da população mundial está sob risco de contrair a doença, que ocorre, majoritariamente nas zonas tropicais e subtropicais do planeta, como na África subsaariana, Ásia, América Latina e Oriente Médio.

Os sintomas da malária aparecem após sete dias ou mais da data da picada. Os primeiros são febre, dores de cabeça, calafrios e vômito. Quando a doença não é tratada e se desenvolve, pode levar a anemia severa e a dificuldades para respirar. Em áreas endêmicas, é possível que indivíduos desenvolvam imunidade parcial, tendo, assim, infecções assintomáticas.

A investigação objeto desta análise estatística trata da malária durante a gravidez e dos efeitos da infecção na mãe e no recém-nascido, na população da região do Alto Juruá, que inclui os municípios de Cruzeiro do Sul, Mâncio Lima, Rodrigues Alves, Porto Walter e Marechal Thaumaturgo, todos no estado do Acre. A maioria dos estudos sobre malária gestacional foi realizada no continente africano, onde o *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) é a espécie com maior prevalência. No Brasil, as espécies mais prevalentes são *P. falciparum* e *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), esta última com maior prevalência. Pouco se sabe sobre os efeitos dessa espécie de parasita na gestação, na América Latina, o que caracteriza a relevância da contribuição do estudo.

É fato documentado na literatura científica que as características da malária gestacional são distintas segundo a área geográfica. Isto pode ocorrer, principalmente, devido às diferenças genéticas dos parasitas e à suscetibilidade do hospedeiro, que pode ser diferente por fatores sociais ou econômicos, por exemplo.



Existem contudo, semelhanças epidemiológicas, clínicas, fisiopatológicas e imunológicas na malária gestacional em diferentes regiões (NOSTEN et al., 2004).

A preocupação com a saúde das mulheres grávidas com a infecção é relevante. Muitos trabalhos têm demonstrado que populações residentes em locais onde a transmissão da doença é estável apresentam imunidade às infecções maláricas, com poucos sintomas ou mesmo assintomáticas. No entanto, as gestantes são uma exceção, sendo particularmente sensíveis. A maior sensibilidade é verificada principalmente na primeira e na segunda gravidez, sugerindo que, para gestantes múltiparas, existe um mecanismo de proteção associado à imunidade específica (BRABIN et al., 2004).

Sabe-se ainda que a malária é um importante fator de risco para aborto, natimortalidade, baixo peso ao nascer e anemia materna, mas pouco se conhece sobre o efeito da doença na gravidez em áreas endêmicas da América Latina, onde predominam as infecções por *P. vivax*. Evidências recentes mostram que infecções por esta espécie podem resultar em significativa morbidade em mulheres grávidas, com sérias consequências para a saúde materna e fetal.

### **1.1. Objetivos**

Este trabalho tem como objetivo verificar a associação da malária gestacional com a restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e baixo peso ao nascer (BPN) em área endêmica.

Como objetivos específicos, pretende-se:

- 1) Verificar a associação de BPN, RCIU, baixa estatura e baixo perímetro cefálico ao nascer com a incidência de *P. vivax*, *P. falciparum* e de malária mista (*P. falciparum* e *P. vivax*).
- 2) Analisar se houve menor ganho de peso durante a gestação pelas mães infectadas, em comparação com as gestantes não infectadas.
- 3) Avaliar se o peso placentário foi afetado pela infecção, e como.



- 4) Testar se houve diferença de efeitos adversos no desfecho gestacional, como abortos, natimortalidade e partos prematuros, nas populações de gestantes com e sem malária.

## **1.2. Características da coorte**

O estudo prospectivo de seguimento (coorte) foi realizado por um período de 23 meses, de dezembro de 2012 a outubro de 2014. A pesquisa foi sediada no município de Cruzeiro do Sul, no Acre, foi selecionado por ele ser referência para os demais em sua região.

A base de dados para análise contém informações sobre 600 gestantes, seus respectivos recém-nascidos e placentas. Para parte das gestantes, não foram observadas informações sobre os recém-nascidos e das placentas, uma vez que ocorreram abortos, natimortalidade e algumas das pacientes não haviam dado à luz até o fim do acompanhamento. Também houve perda de informação, devido a partos domiciliares, mudança de domicílio e impossibilidade de contato.

A coorte é composta por gestantes com e sem malária, de qualquer idade, paridade ou idade gestacional que aceitaram integrar o estudo e participar da coleta de material biológico e de dados epidemiológicos. Os critérios de exclusão serão explicitados em cada uma das análises estatísticas nas próximas seções.

## **2. Metodologia**

As informações foram registradas sempre que disponíveis. Partos de emergência ou não comunicados pela equipe de enfermagem do Hospital da Mulher e da Criança do Juruá consistiram em critérios de exclusão.

Foram também critérios de exclusão de observações: apresentar gravidez múltipla (gêmeos); resultado positivo para HIV, hepatite B ou C, sífilis e toxoplasmose; hábito de fumar ou ingestão de álcool durante a gestação; hipertensão arterial, eclâmpsia, pré-eclâmpsia, diabetes e nanismo.

Após o parto foram coletadas informações clínicas da gestante e do recém-nascido, com cópia do cartão de pré-natal do serviço de saúde. Os recém-nascidos



foram pesados em balança digital e tiveram a estatura e o perímetro cefálico medidos por profissionais capacitados para a tarefa. A equipe de pesquisa também analisou o material placentário de 475 mulheres da amostra – uma parte das gestantes não pôde ser acompanhada, devido a partos de emergência e outra não chegou a ter o parto nos meses de seguimento do estudo.

Para as gestantes que apresentaram infecções maláricas durante a gravidez, houve ainda o preenchimento do formulário de vigilância e verificação de cura da doença, com sintomas, medicamentos utilizados e outras informações para cada episódio.

Como os objetivos específicos dizem respeito a quatro perguntas distintas, que exigem tratamentos estatísticos diferentes, a seção de metodologia será dividida em quatro partes, em que são explicitadas as variáveis resposta utilizadas e a estratégia de análise.

Além disso, em cada uma das quatro frentes de análise, foram retiradas as observações sem informação para as variáveis resposta em foco e, eventualmente para alguma variável explicativa importante. Por exemplo: quando avaliado o peso placentário, foram excluídas da amostra todas as mães sem resposta de peso da placenta. Como resultado, temos que, para cada uma das distintas análises, foi criado um conjunto de dados específico, que compreende um recorte da base original de 600 gestantes. Buscou-se aproveitar, em todos os casos, o máximo de informação disponível.

As variáveis explicativas consideradas nas análises são:

- Grupo: não infectado (controle) ou tipo de infecção (*P. vivax*, *P. falciparum* ou mista).
- Idade da gestante: menor de 20 anos, entre 20 e 35 anos, superior a 35 anos.
- Estado civil: solteira ou divorciada ou viúva, casada ou união estável.
- Escolaridade: até quatro anos de estudo, de quatro a oito anos de estudo, mais de oito anos.
- Local de residência: urbano ou rural.
- Auxílio do governo: recebe auxílio, sim ou não.



- Renda: menos de um salário mínimo, entre 1 e 3 salários mínimos, mais de 3 salários mínimos.
- Altura da mãe: é baixa (menor que 1,55 m), sim ou não.
- Baixo peso da mãe: inferior a 45 kg, sim ou não.
- Teve recém-nascido anterior com baixo peso: sim ou não.
- Teve abortos recorrentes anteriores (2 ou mais): sim ou não.
- Sexo do recém-nascido: masculino ou feminino.
- Parto prematuro: sim ou não.
- Houve anemia gestacional: sim ou não.
- Parasitemia: máximo de parasitas encontrados na análise do sangue. A medida é feita em cruces e o resultado foi dividido em grupos: nenhuma, menor que meia cruz, meia cruz, uma cruz, duas cruces ou mais.
- Paridade gestacional: primigesta, secundigesta ou multigesta.
- Primo-infecção: é a primeira gravidez com registro de infecção malárica, sim ou não.
- Período gestacional em que ocorreram as infecções: nenhum; primeiro trimestre; últimos seis meses; ou dois períodos.
- Grupo de cortinado: tem cortinado impregnado por inseticida e dorme embaixo; tem cortinado impregnado e não dorme embaixo; não tem cortinado impregnado e dorme embaixo; não tem cortinado impregnado e não dorme embaixo.
- Borrifou a casa com inseticida no ano: sim ou não.
- Adotou alguma outra medida preventiva: sim ou não.
- Quantidade de malárias durante a gravidez: 0, 1, 2, 3 e 4 ou mais.

A raça/cor das pacientes – branca, negra, parda ou indígena – foi registrada, mas não entrará na análise, pois, segundo os pesquisadores, não oferece uma informação biológica interessante dada a grande miscigenação na área e à dificuldade de entendimento.



## 2.1. Características do recém-nascido e malária

As variáveis resposta dos recém-nascidos registradas ao nascer são:

- Peso: número inteiro em gramas (g).
- Estatura: número inteiro em centímetros (cm).
- Índice Ponderal de Rohrer: número positivo (sem unidade explicitada).
- Perímetro cefálico: número inteiro em centímetros (cm).

O Índice Ponderal de Rohrer é uma variável utilizada pela literatura de saúde para estudar a RCIU. Seu cálculo é realizado da seguinte maneira:

$$IR = \frac{\text{Peso ao nascer (g)}}{(\text{estatura ao nascer})^3 (\text{cm}^3)} \times 100$$

## 2.2. Ganho de peso da gestante

Para aferir se o ganho de peso da gestante foi afetado pelas infecções maláricas, é adotada como variável resposta a variação no peso da gestante, em kg, calculada pelo peso da paciente no fim da gestação subtraído do peso no início da gestação.

## 2.3. Avaliação do peso placentário

A literatura de saúde pública, conforme a pesquisadora, define como peso placentário adequado aquele que é igual ou superior ao de um sexto do peso do recém-nascido a termo. Portanto, a variável resposta utilizada nesta análise é o peso placentário subtraído de um sexto do peso do recém-nascido. O resultado da operação, em gramas, varia entre valores negativos (peso placentário inferior ao adequado) e positivos (peso placentário adequado).

## 2.4. Efeitos adversos no desfecho gestacional

São construídos tabelas de contingência e testes de independência para verificar se houve diferença na proporção de efeitos adversos no desfecho gestacional, nas



populações de gestantes com e sem malária. Assim, as variáveis resposta exploradas serão:

- Proporção de abortos e natimortalidade.
- Proporção de partos prematuros.

### **3. Análise descritiva**

A análise descritiva foi dividida em três blocos principais: análise descritiva multivariada para verificar efeitos da infecção no recém-nascido; estudo do peso da placenta e estudo do ganho de peso materno. As técnicas descritivas empregadas foram *boxplots*, matriz de *scatterplots* e medidas-resumo. Para mais detalhes e informações sobre elas, consultar Bussab e Morettin (2014).

#### **3.1. Malária gestacional e implicações para o recém-nascido**

Primeiramente, buscou-se avaliar como as variáveis peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido se comportaram. A Figura 1 apresenta a matriz de *scatterplots* para as quatro variáveis.



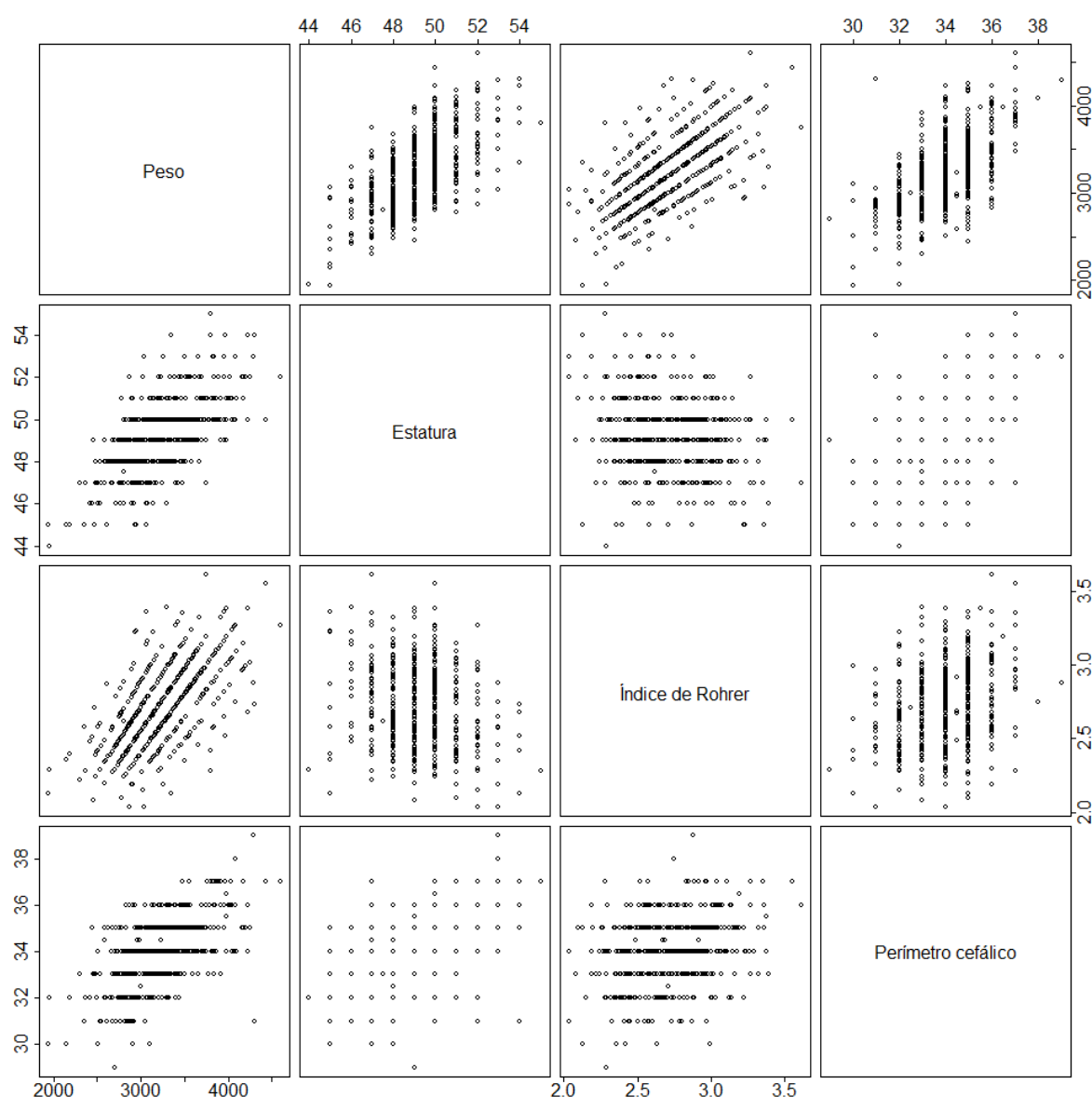


Figura 1 – Matriz de scatterplots para peso (em g), estatura (em cm), Índice de Rohrer e perímetro cefálico (em cm), relativos aos recém-nascidos com idade gestacional superior a 36 semanas

É possível observar, pelos gráficos, correlação positiva entre peso e estatura, peso e Índice de Rohrer, e peso e perímetro cefálico. Por outro lado, há baixa correlação entre altura e Índice de Rohrer, uma vez que os pontos são dispersos em forma de nuvem. A correlação positiva entre peso e Índice de Rohrer e a baixa correlação entre estatura e o mesmo índice já eram esperadas, dada a forma de cálculo da variável que verifica a restrição de crescimento intrauterino.



A seguir, a análise buscará expor as quatro variáveis resposta de interesse, segundo variáveis socioeconômicas e de perfil das infecções maláricas. Como um dos principais interesses da pesquisa é analisar possíveis diferenças entre os tipos de infecção, a Figura 2 apresenta, em *boxplots*, as variáveis resposta pelo grupo controle ou por tipo de parasita.

Neste banco de dados foram registradas 188 observações no grupo controle; 151 no grupo infectado por *P. vivax*; 89 infectados por *P. falciparum* e 49 observações de mães com os dois tipos de infecção ao longo da gravidez.

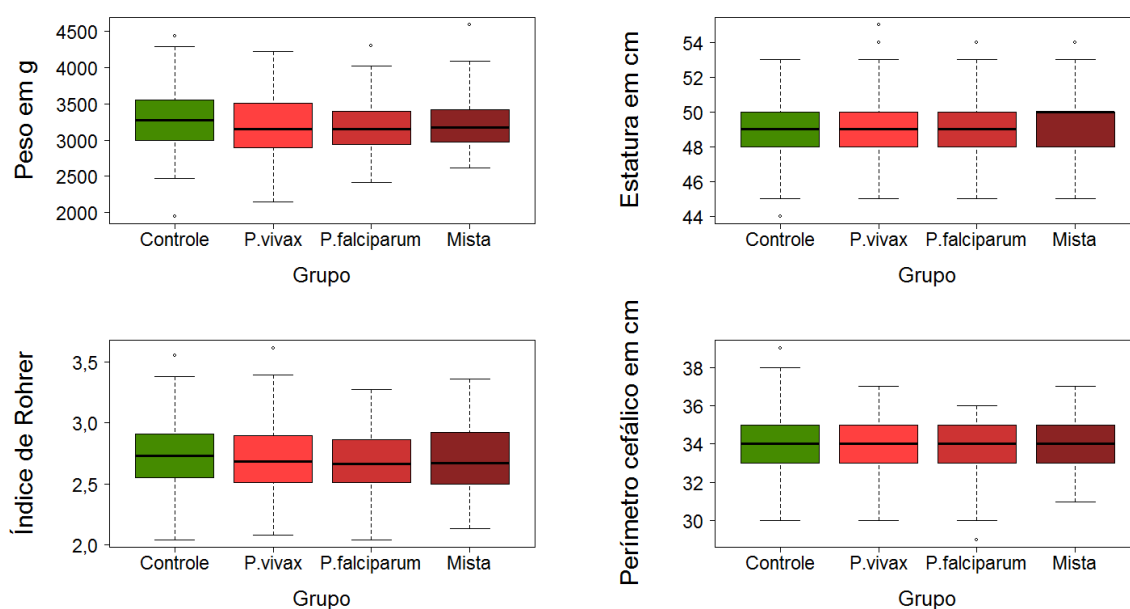


Figura 2 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido com mais de 36 semanas por grupo controle ou tipo de parasita da infecção

Observa-se que as mães infectadas tiveram recém-nascidos com peso mediano ligeiramente menor que o do grupo sem infecção. Quanto à estatura, ao Índice de Rohrer e ao perímetro cefálico, não foram encontradas, nos gráficos, diferenças importantes nas medianas, conforme grupo ou tipo de infecção.

A Tabela 1 apresenta as medidas-resumo para as quatro variáveis, segundo grupo controle ou tipo de infecção malárica.



Tabela 1 – Medidas-resumo para peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico de recém-nascidos com mais de 36 semanas, segundo grupo controle ou parasitário

<b>Peso (em g)</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Controle</b>	188	3289,2	431,4	3270,0	1945,0	4435,0
<b><i>P. vivax</i></b>	151	3196,4	426,8	3150,0	2150,0	4225,0
<b><i>P. falciparum</i></b>	89	3193,5	362,8	3155,0	2415,0	4300,0
<b>Mista</b>	49	3248,5	392,3	3175,0	2615,0	4595,0
<b>Estatura (em cm)</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Controle</b>	188	49,3	1,6	49,0	44,0	53,0
<b><i>P. vivax</i></b>	151	49,0	1,7	49,0	45,0	55,0
<b><i>P. falciparum</i></b>	89	49,1	1,7	49,0	45,0	54,0
<b>Mista</b>	49	49,3	2,1	50,0	45,0	54,0
<b>Índice de Rohrer</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Controle</b>	188	2,7	0,3	2,7	2,0	3,5
<b><i>P. vivax</i></b>	151	2,7	0,3	2,7	2,1	3,6
<b><i>P. falciparum</i></b>	89	2,7	0,2	2,7	2,0	3,3
<b>Mista</b>	49	2,7	0,3	2,7	2,1	3,4
<b>Perímetro cefálico (em cm)</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Controle</b>	188	34,2	1,4	34,0	30,0	39,0
<b><i>P. vivax</i></b>	151	33,8	1,4	34,0	30,0	37,0
<b><i>P. falciparum</i></b>	89	33,7	1,4	34,0	29,0	36,0
<b>Mista</b>	49	34,1	1,6	34,0	31,0	37,0

Quanto à faixa etária das mães, esperava-se que os grupos de gestantes com idades inferiores a 20 anos ou superiores a 35 anos estivessem associados à menores valores nas variáveis resposta dos recém-nascidos. Observou-se, de fato, essa diminuição para o grupo de gestantes mais jovens. Com o decorrer das idades, houve aumento do peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico medianos, conforme apresentado na Figura 3.

Há, neste banco de dados, 167 gestantes com menos de 20 anos, 285 gestantes com idades entre 20 e 35 anos, e 25 gestantes com mais de 35 anos.



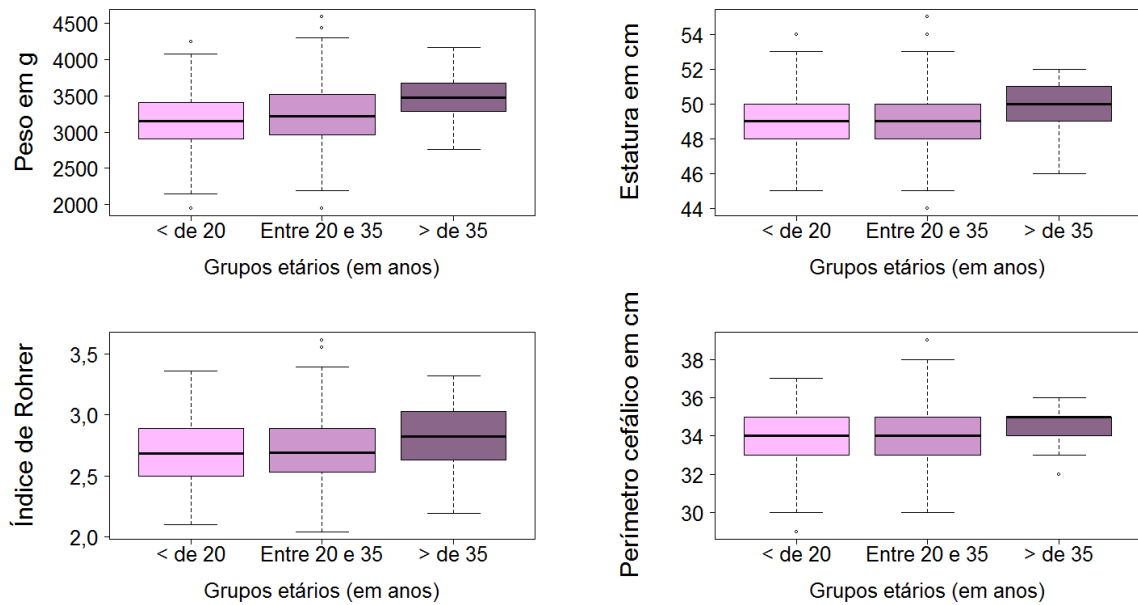


Figura 3 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido com mais de 36 semanas por grupo etário

Apresentar abortos recorrentes, conforme a Figura 4, parece estar associado a peso, estatura e perímetro cefálico medianos maiores nos recém-nascidos. Foram observadas 457 mulheres sem abortos recorrentes e apenas 20 com dois ou mais abortos antes da gestação sob análise.

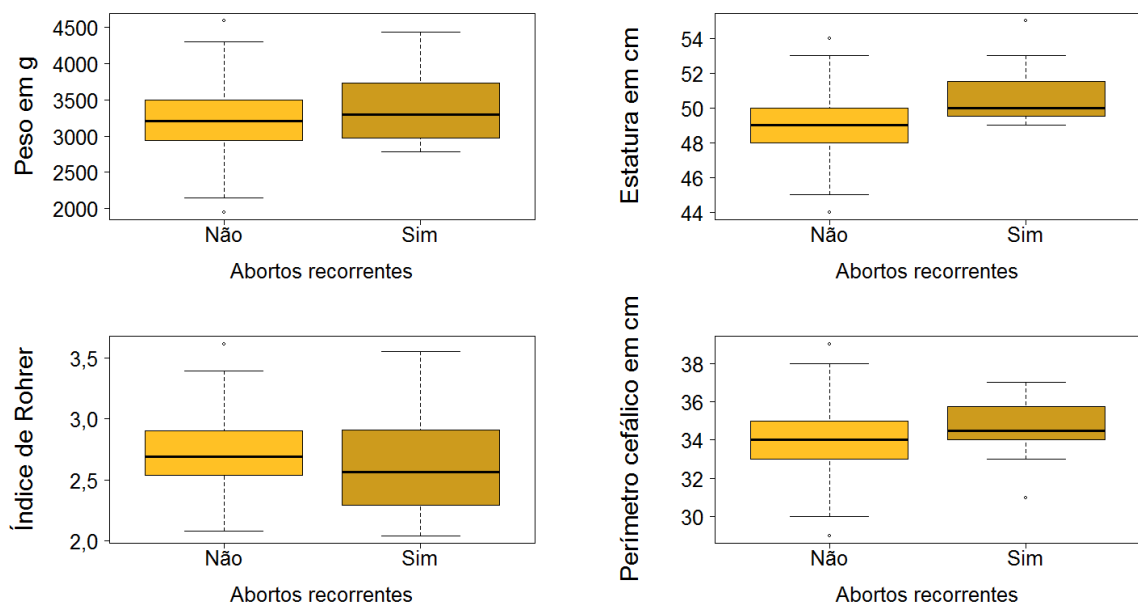


Figura 4 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por ter apresentado ou não abortos recorrentes (dois ou mais)



Já quanto ao sexo, observou-se que os recém-nascidos do sexo feminino parecem ter peso mediano inferior aos do sexo masculino. A amostra é bastante proporcional, tendo 236 recém-nascidos do sexo masculino e 241 do sexo feminino. Não houve diferenças significativas na estatura, no Índice de Rohrer e no perímetro cefálico medianos, conforme a Figura 5.

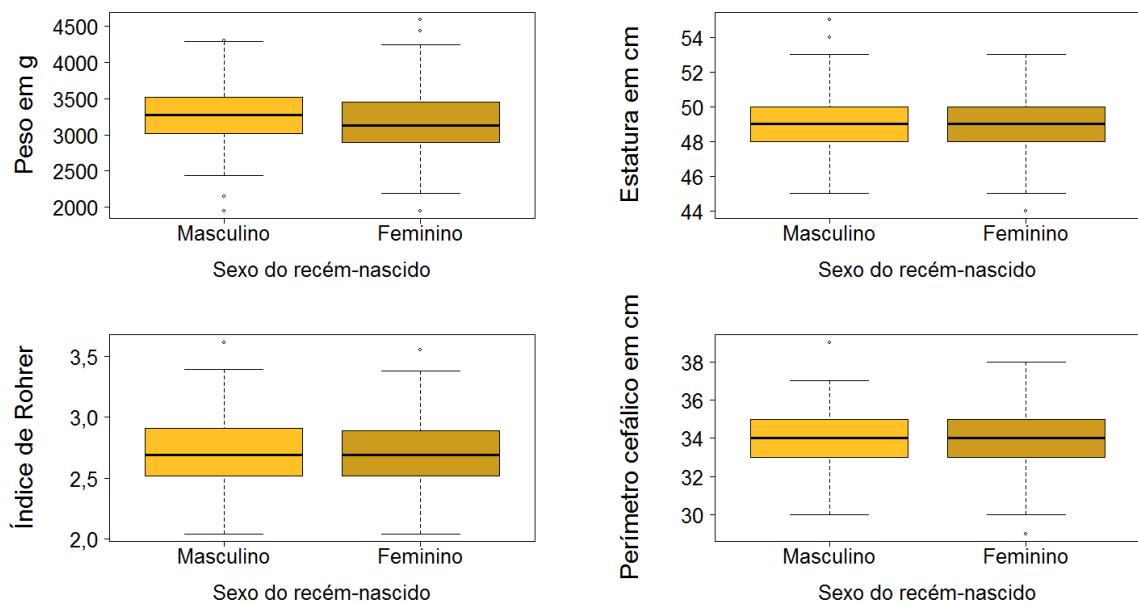


Figura 5 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por sexo

Os *boxplots* para estas e para as demais variáveis usualmente associadas a peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido podem ser encontrados no Apêndice A1. Não foram observadas diferenças importantes, descritivamente, nos gráficos para estado civil, escolaridade, local de residência, receber ou não auxílio do governo, renda, baixa altura da mãe (inferior a 1,55 m) e baixo peso da mãe no início da gestação (inferior a 45 kg).

A seguir, serão apresentados os gráficos mais relevantes para explicar a maneira pela qual a malária influenciou as variáveis resposta dos recém-nascidos. A paridade gestacional, isto é, se a gestante está na primeira gravidez (primigesta), na segunda (secundigesta) ou em número maior (multigesta) também parece estar associada a mudanças no peso dos recém-nascidos, conforme a Figura 6. Verifica-



se peso mediano crescente, conforme aumenta o número de gestações. A base de dados contém 192 primigestas, 111 secundigestas e 174 multigestas.

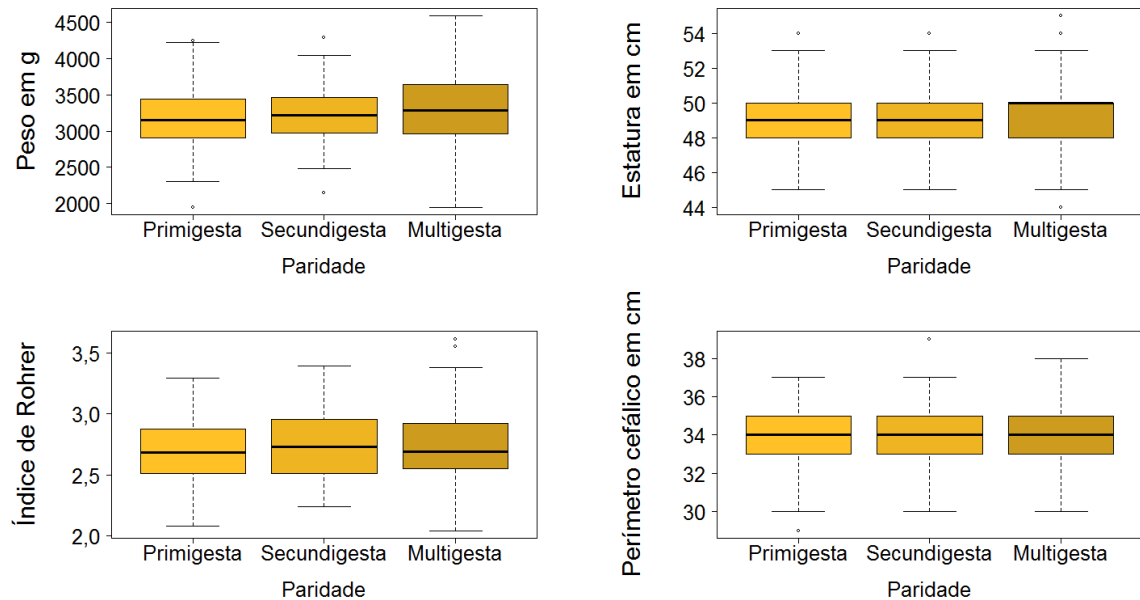


Figura 6 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por paridade gestacional

A parasitemia máxima, ou seja, a maior quantidade de parasitas observada no sangue em uma das infecções (o máximo de infecções registrado foi de cinco) também aparenta relevância para explicar os efeitos no recém-nascido. Foram observados: 188 indivíduos sem parasitemia registrada; 73 com até meia cruz; 56 com meia cruz; 72 com uma cruz; e 88, com duas ou três cruces.

Verifica-se peso mediano mais elevado nas gestantes que não apresentaram parasitemia e uma queda de peso mediano nas gestantes na categoria de parasitemia máxima registrada (Figura 7). Para estatura, índice de Rohrer e perímetro cefálico, não parece existir diferença significativa entre os valores medianos dos grupos.



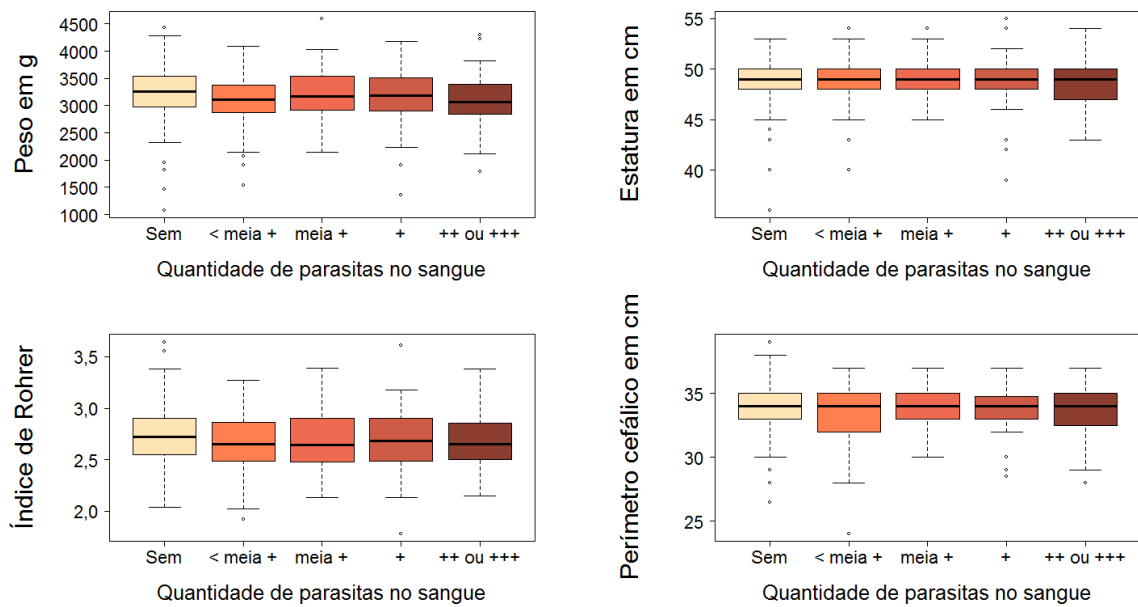


Figura 7 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por parasitemia máxima registrada

Aparentemente, o peso mediano é menor em recém-nascidos de gestantes com primo-infecção (Figura 8), comparativamente às mulheres que não são primo-infectadas. No entanto, o peso mediano entre as que nunca foram infectadas e as primo-infectadas é bastante parecido. Há 80 mulheres nunca infectadas, 162 mulheres que já tiveram infecção durante outra gestação e 235 primo-infectadas.

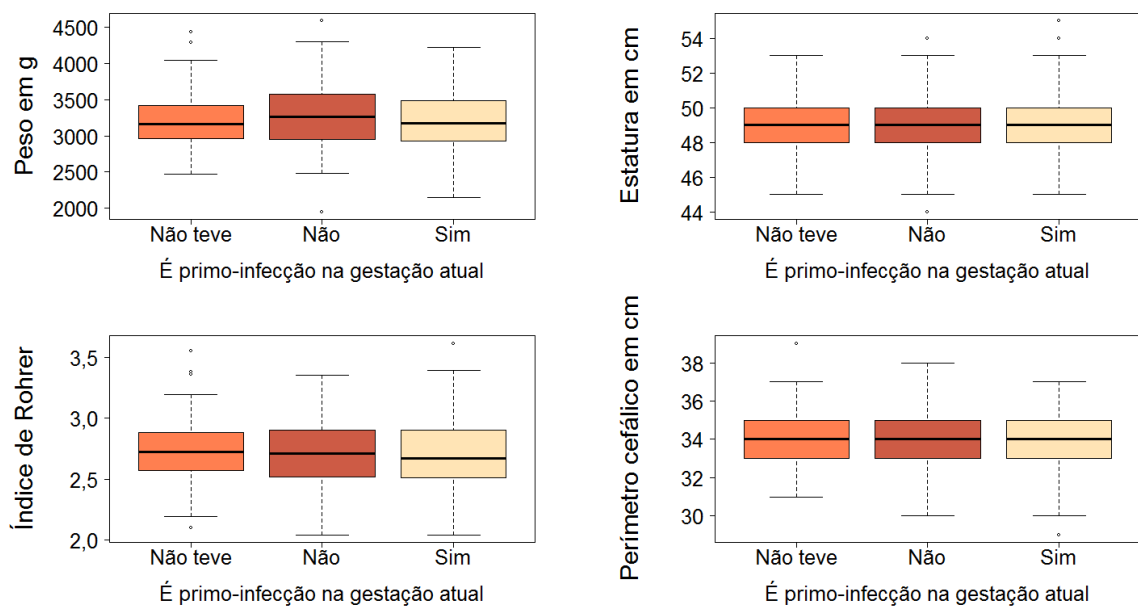


Figura 8 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por primo-infecção



O período de infecção durante a gravidez também aparenta ter associação com o peso e o Índice de Rohrer do recém-nascido, havendo peso mediano maior nos recém-nascidos de mães não infectadas ou infectadas nos dois períodos gestacionais (Figura 9).

O número de indivíduos por categorias de período foi: 188 mulheres não infectadas; 28 infectadas apenas no primeiro período (primeiro trimestre); 209, no segundo período (segundo e terceiro trimestres); e 52 infectadas nos dois períodos.

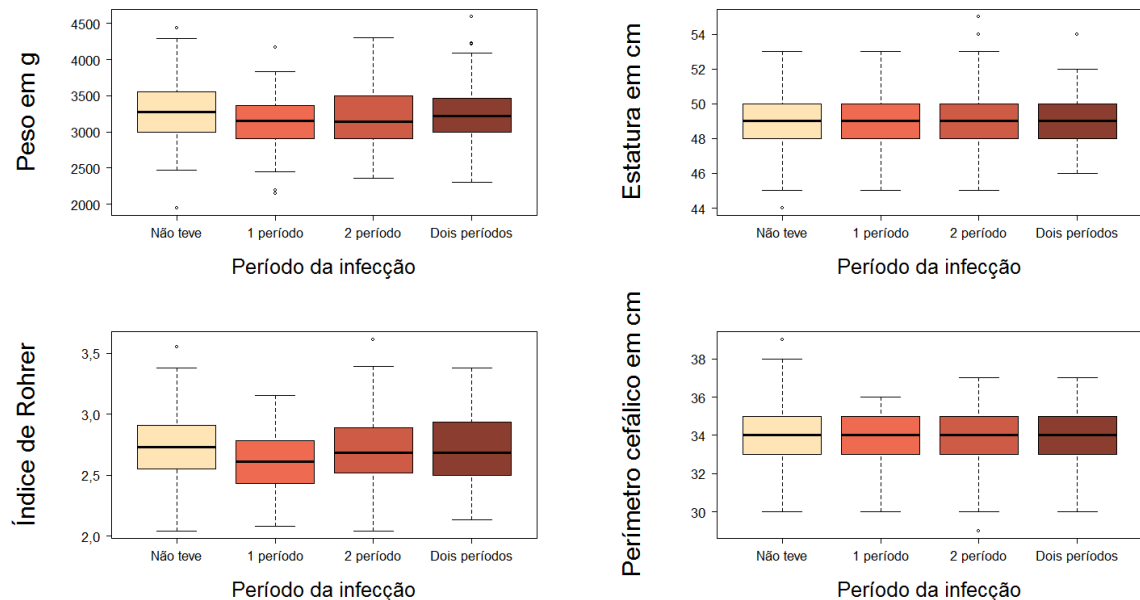


Figura 9 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por período gestacional de infecção

Quanto às medidas de prevenção da malária, aparentemente, não ter cortinado ou ter (seja impregnado ou não) e não dormir embaixo dele são fatores associados a menor peso mediano do recém-nascido.

Pela Figura 10, é possível observar que as categorias “-” (não tem cortinado, com 70 observações); “ND/NI” (não dorme embaixo do cortinado e é não impregnado, com 56 indivíduos); e “ND/I” (não dorme embaixo do cortinado impregnado, com 54 observações) ficaram com peso mediano inferior ao dos recém-



nascidos de mães que dormem embaixo do cortinado, seja não impregnado (D/Ni, com 115 indivíduos), seja impregnado (D/I, com 182 indivíduos).

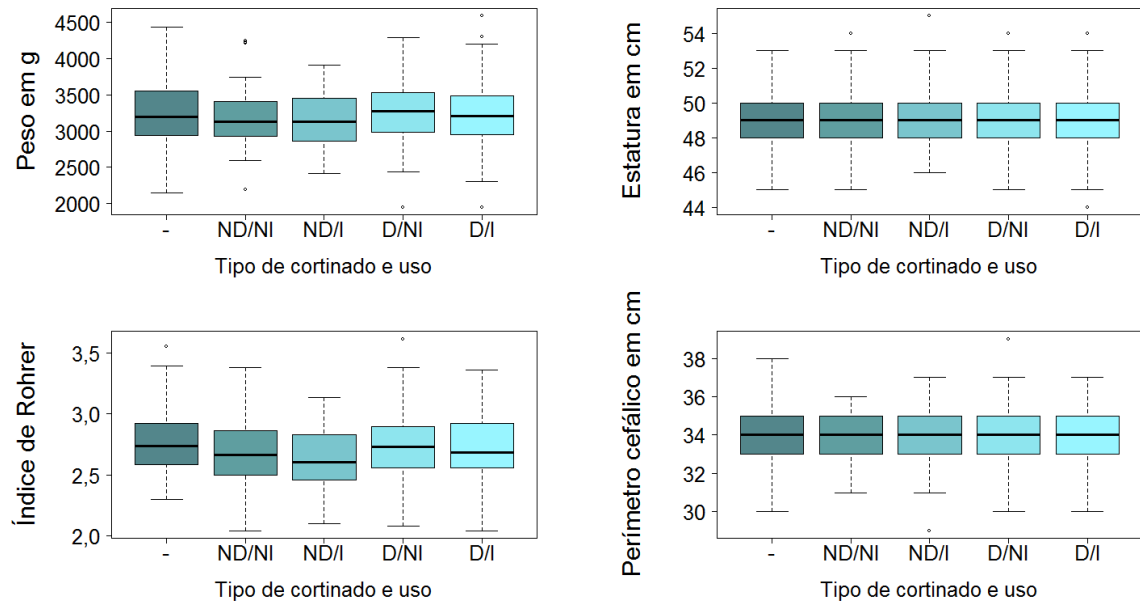


Figura 10 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por tipo de cortinado e prática de dormir ou não embaixo dele

Estes e os demais gráficos das características da infecção malárica e seus efeitos nas variáveis resposta dos recém-nascidos podem ser observados no Apêndice A1. Não há grande evidência de relação das variáveis anemia da mãe, quantidade de malárias durante a gestação, borrifação anual e outros métodos de prevenção da malária com as respostas dos recém-nascidos com mais de 36 semanas.

### 3.2. Ganho de peso da gestante

Para a análise sobre o ganho de peso da mulher infectada ou não durante a gravidez, foram retiradas da amostra, além dos critérios já explicitados no início da Seção 3, as observações que não tinham respostas sobre o peso inicial e final e as mães de recém-nascidos prematuros. O banco de dados ficou, então, com 426 observações. A variação do peso, do fim para o início da gravidez, parece sofrer influência do grupo parasitário, conforme a Figura 11.



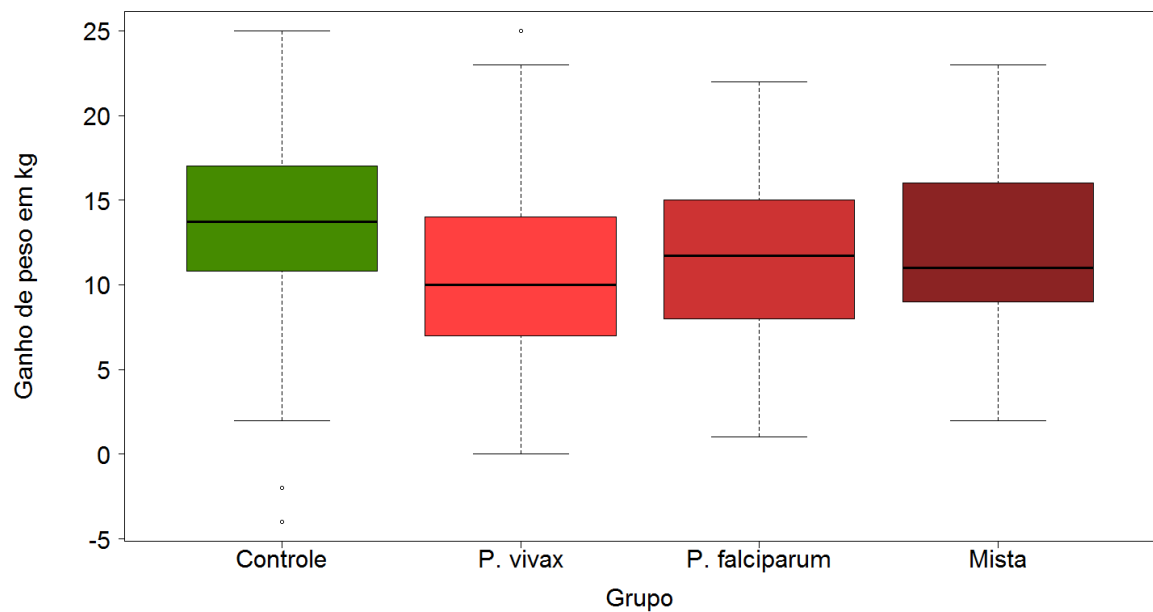


Figura 11 – Ganho de peso da gestante por grupo controle ou parasitário

Como se pode observar, o *P. vivax* apresenta ganho de peso mediano menor que o dos demais grupos. As observações com malária mista e *P. falciparum* também tiveram ganhos de peso medianos visualmente menores que o do grupo controle. A Tabela 2 corrobora com a Figura 11.

Tabela 2 – Medidas-resumo para o ganho de peso da gestante (em kg), segundo grupo controle ou parasitário

Ganho de peso	N	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
<b>Controle</b>	181	13,6	5,0	13,7	-4,0	25,0
<b><i>P. vivax</i></b>	130	10,9	5,0	10,0	0,0	25,0
<b><i>P. falciparum</i></b>	71	11,7	5,2	11,7	1,0	22,0
<b>Mista</b>	44	11,8	5,1	11,0	2,0	23,0

Outro fator a ser destacado é a escolaridade. Na Figura 12, é possível observar que, quanto maior a escolaridade, maior o ganho de peso mediano da



gestante. A amostra, para esta análise, contém 60 mães com escolaridade inferior a quatro anos, 135, com quatro a oito anos de estudo, e 231 com mais de oito anos.

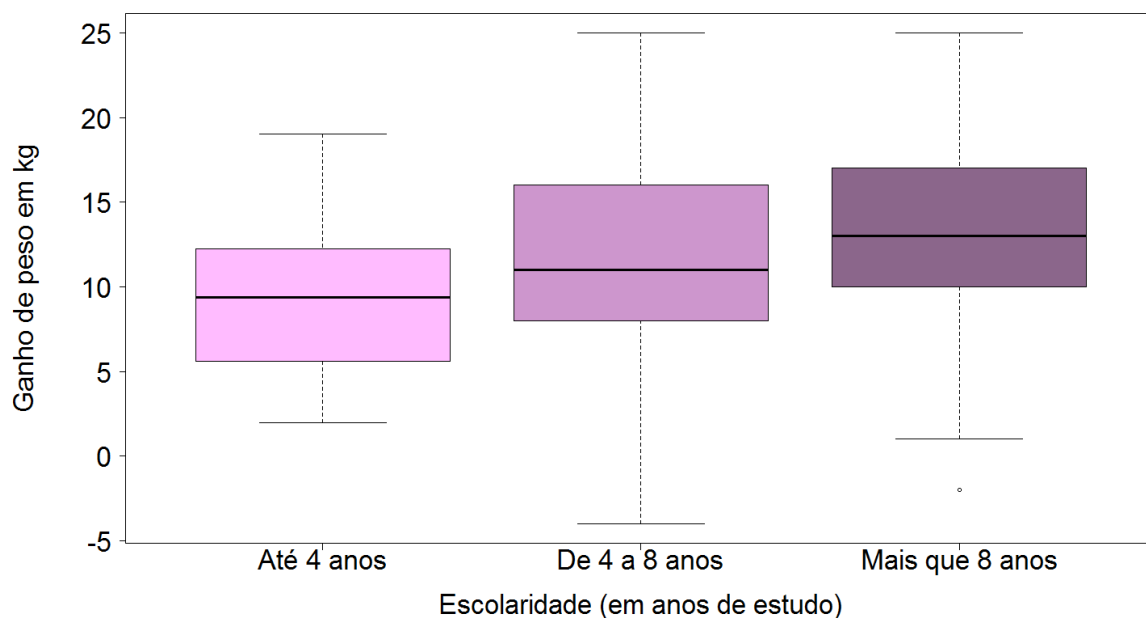


Figura 12 – Ganho de peso da gestante por escolaridade

O gráfico para paridade gestacional (Figura 13), por sua vez, mostra que as multigestas parecem ter ganho de peso menor que as demais. Foram levadas em conta 177 primigestas, 92 secundigestas e 157 multigestas.

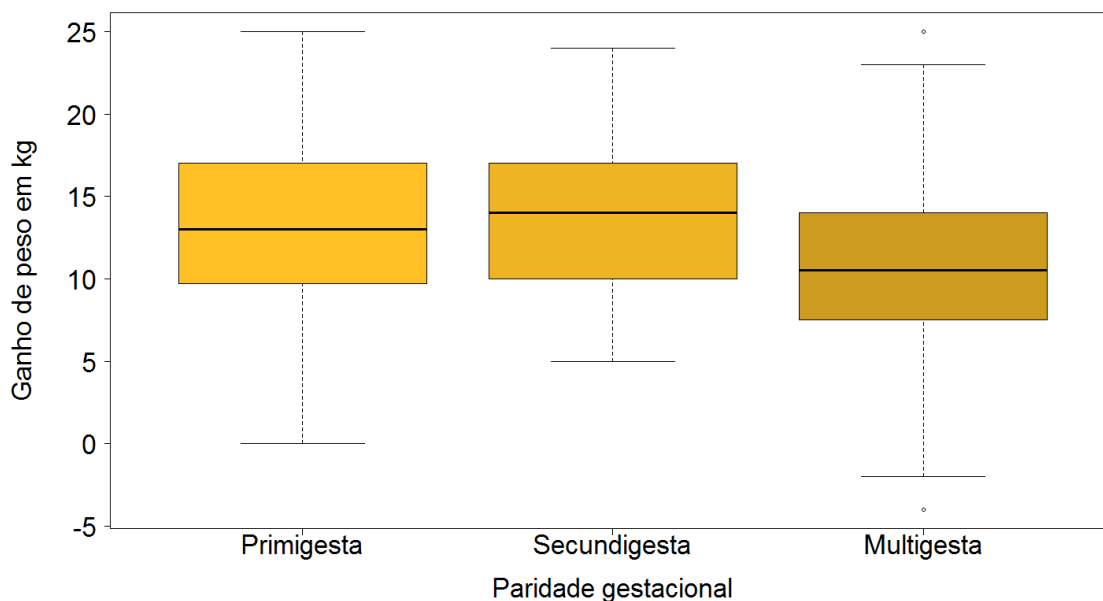


Figura 13 – Ganho de peso da gestante por paridade gestacional



Os gráficos para estas e outras variáveis relativas à análise do ganho de peso materno estão disponíveis no Apêndice A2. Pode-se observar, por exemplo, que o ganho de peso mediano para primo-infectadas foi menor do que nas não infectadas ou que já haviam tido malária durante outra gravidez. Além disso, o aumento na quantidade de malárias durante a gravidez parece ter leve associação com uma redução no ganho de peso.

### 3.3. Peso da placenta

Nesta análise, foi utilizada como resposta o peso da placenta subtraído de 1/6 do peso do recém-nascido, que será chamado de peso da placenta corrigido. Pesos de placenta considerados adequados assumirão valores positivos; os demais, negativos. Ao todo, foram consideradas 443 observações. Pela Figura 14, é possível observar peso da placenta corrigido mediano ligeiramente menor para grupos infectados com *P. vivax* ou malária mista. Também se verificam pontos *outliers*, com valores mais altos em todas as categorias.

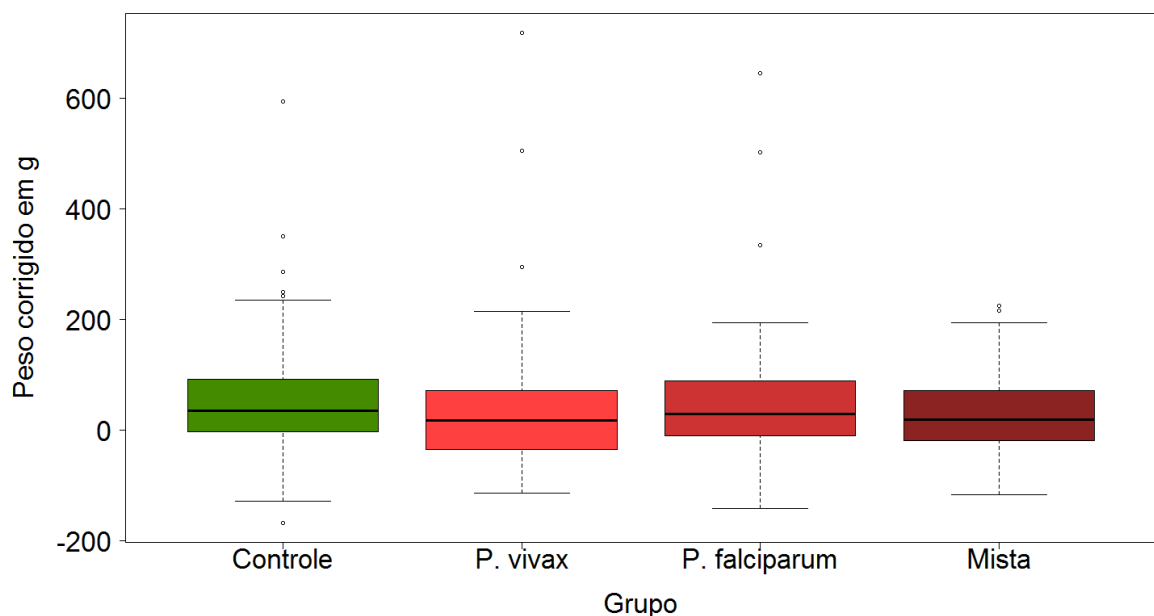


Figura 14 – Peso da placenta corrigido, por grupo controle ou parasitário

A Tabela 3 informa o número de observações em cada grupo e confirma os pesos medianos menores para *P. vivax* e mista.



Tabela 3 – Medidas-resumo para o ganho de peso da gestante (em kg), segundo grupo controle ou parasitário

Peso corrigido	N	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
<b>Controle</b>	186	45,3	94,9	35,3	-168,7	595,2
<b><i>P. vivax</i></b>	137	29,5	102,3	17,2	-114,0	719,0
<b><i>P. falciparum</i></b>	75	49,3	116,5	29,5	-141,6	645,5
<b>Mista</b>	45	29,9	79,7	18,2	-117,5	224,3

Vale destacar a paridade gestacional como fator associado ao peso da placenta corrigido. Gestantes secundigestas (que totalizam 100 das observações) apresentaram pesos medianos maiores que as primigestas (180 observações) e multigestas (163 observações), conforme a Figura 15.

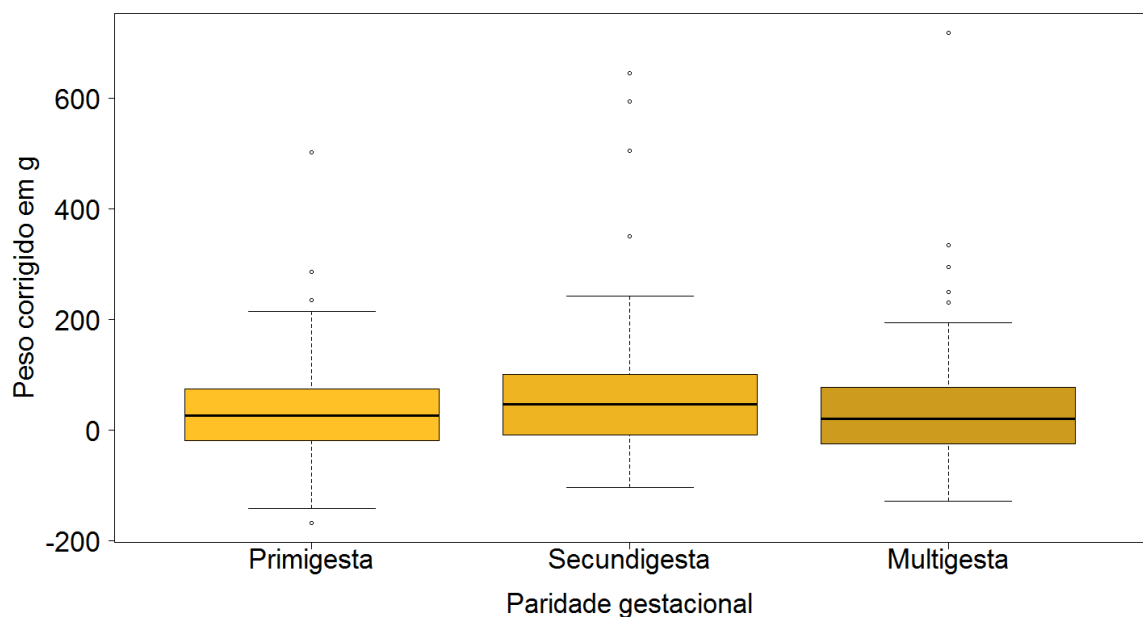


Figura 15 – Peso da placenta corrigido, por paridade gestacional

Além disso, o período gestacional em que ocorreu a infecção (não foi infectada, primeiro trimestre, segundo e terceiro trimestres ou nos dois) também parece ter associação significativa com o peso placentário corrigido (Figura 16). Há um excessivo número de *outliers*, principalmente com infecção no segundo período.



As categorias de período de infecção têm os seguintes números de observações: não infectadas, com 186; infectadas apenas no primeiro trimestre, com 20; infectadas no segundo período, 189; infectadas nos dois períodos, 48.

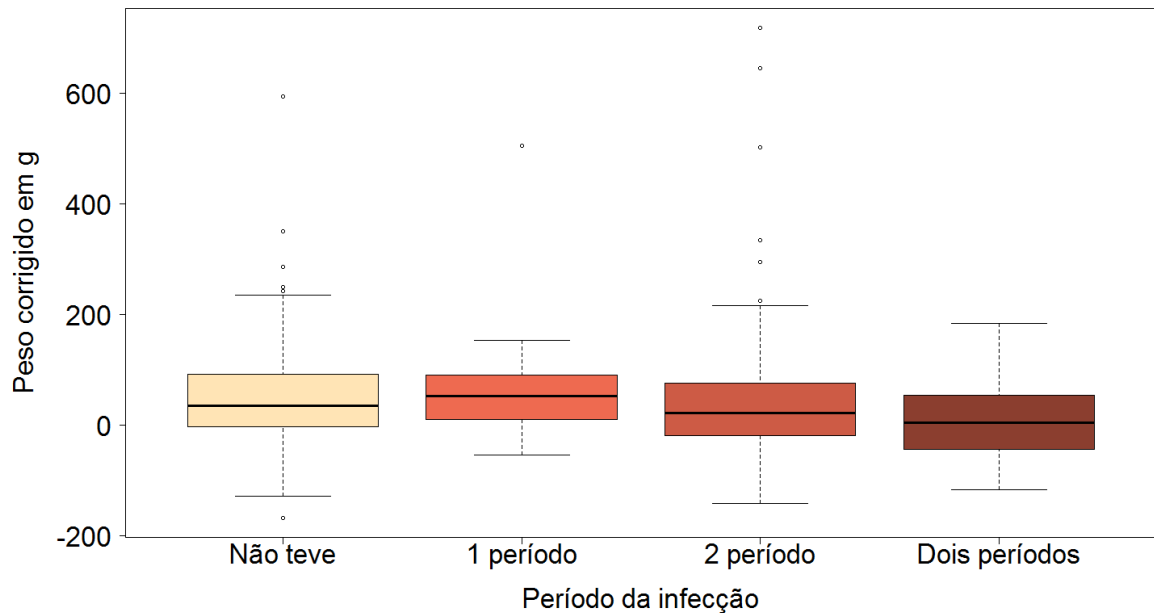


Figura 16 – Peso da placenta corrigido por paridade gestacional

Os demais gráficos para esta análise estão disponíveis no Apêndice A3, com mais detalhamento sobre as características socioeconômicas, variáveis da gestação e da infecção malárica.

### 3.4. Avaliação dos prematuros

Nas análises descritivas anteriores – tanto para recém-nascido, quanto para ganho de peso materno e peso da placenta –, foram retiradas as observações com recém-nascidos prematuros. Como a amostra de prematuros é muito pequena, buscou-se estudar apenas descritivamente peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico, segundo a idade gestacional de nascimento. Trata-se de uma análise que oferece indícios dos efeitos de grupo de infecção malárica nos prematuros.



A amostra de recém-nascidos prematuros conta com: 4 indivíduos do grupo controle; 12 infectados por *P. vivax*; 8, por *P. falciparum*; e 3 por malária mista, perfazendo um total de 27 observações.

O gráfico de dispersão (Figura 17) aponta que os grupos de infecção malárica têm efeitos diferentes nos pesos dos prematuros. Isso pode ser observado pelo fato de as retas ajustadas não serem paralelas. A intensidade de aumento de peso do grupo controle, por exemplo, foi maior que a dos recém-nascidos infectados por *P. vivax* e *P. falciparum*. Nesses três grupos, houve aumento de peso, conforme aumentaram as idades gestacionais.

Já as observações de malária mista apresentam um padrão de reta de peso médio bem diferente da dos demais recém-nascidos, com diminuição do peso, um comportamento estranho, que talvez se deva ao baixo número de observações.

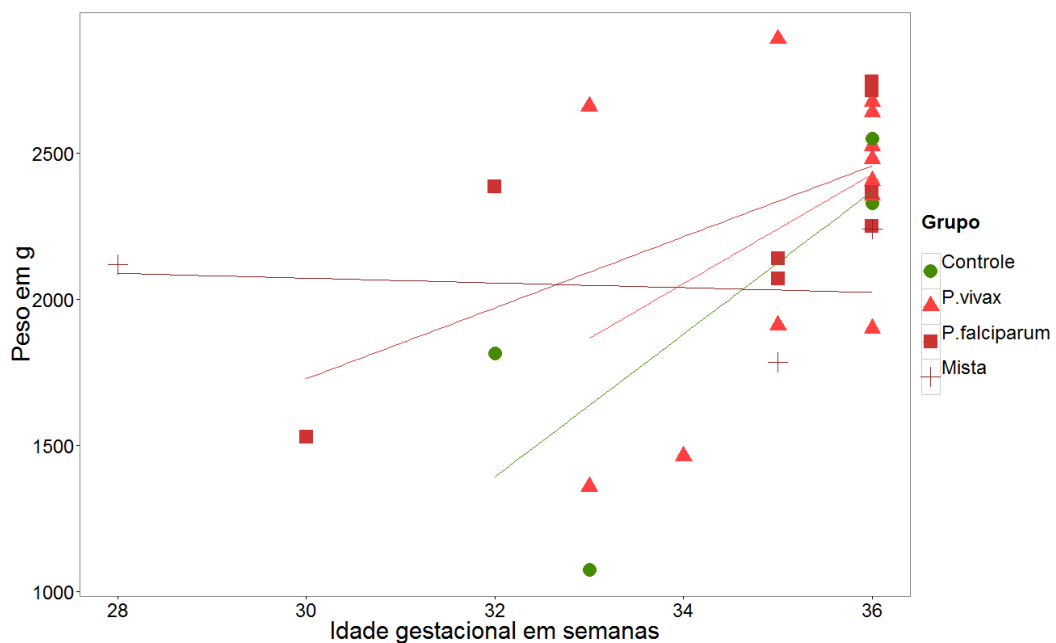


Figura 17 – Gráfico de dispersão para peso do recém-nascido prematuro, por idade gestacional, com retas ajustadas por grupo

O gráfico de dispersão de estatura por idade gestacional (Figura 18) mostra que todos os grupos apresentaram aumento de estatura ao longo das semanas de gestação, mas com intensidades distintas.



Verifica-se que a reta de ajuste para o grupo infectado por *P. falciparum* se encontra bastante acima da do grupo controle, em posições praticamente paralelas. Isso indica que os efeitos na estatura, conforme o avanço da idade gestacional, para infectados por *P. falciparum* são semelhantes aos dos não infectados, porém, com maior intensidade de aumento da estatura nos infectados.

O aumento da estatura entre os recém-nascidos infectados por *P. vivax* foi mais acentuado no fim da gestação. No entanto, não foram observados recém-nascidos com menos de 33 semanas de mães com esse tipo de parasita. Novamente, os recém-nascidos de gestantes com infecção mista apresentaram padrão bem distinto dos demais, com crescimento quase nulo, com indicação de não serem muito confiáveis.

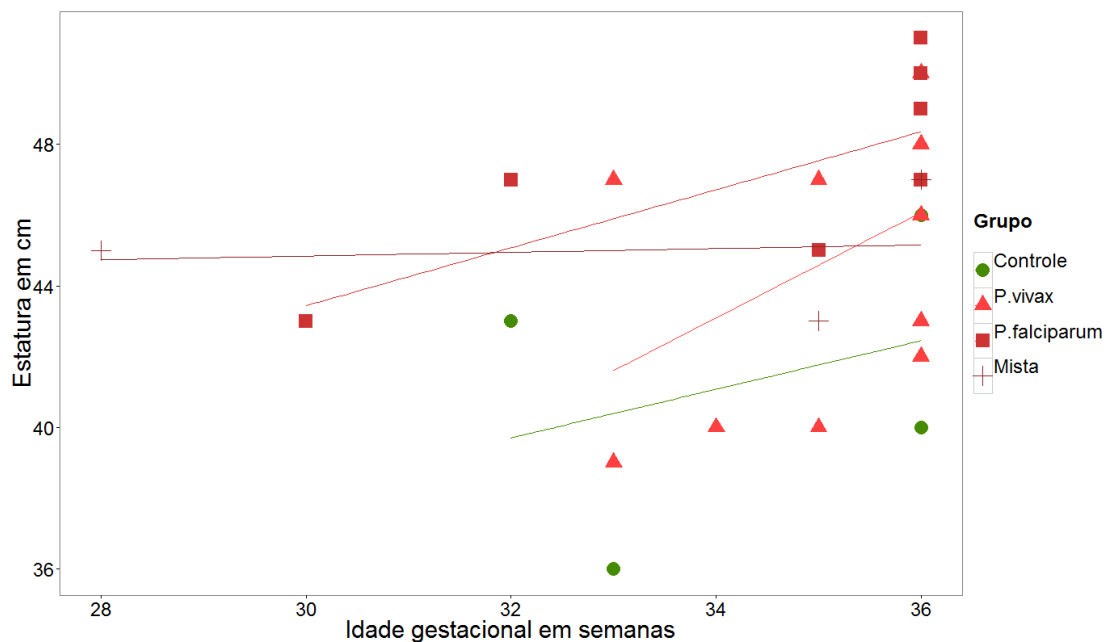


Figura 18 – Gráfico de dispersão para estatura do recém-nascido prematuro, por idade gestacional, com retas ajustadas por grupo

O gráfico de dispersão de Índice de Rohrer por idade gestacional (Figura 19) indica aumento de Índice de Rohrer com o decorrer da idade gestacional de nascimento apenas para o grupo controle. Os demais grupos de observações



infectadas não apresentaram esse aumento ao longo das semanas gestacionais, o que pode indicar restrição de crescimento intrauterino para prematuros.

Deve-se levar em conta, no entanto, que o grupo controle conta com quatro observações, e uma delas, com alto Índice de Rohrer, tem influência no ajuste da reta média para esse grupo. Possivelmente, em amostra de prematuros com mais observações, o crescimento do Índice de Rohrer no decorrer das semanas gestacionais para o grupo controle seria atenuado.

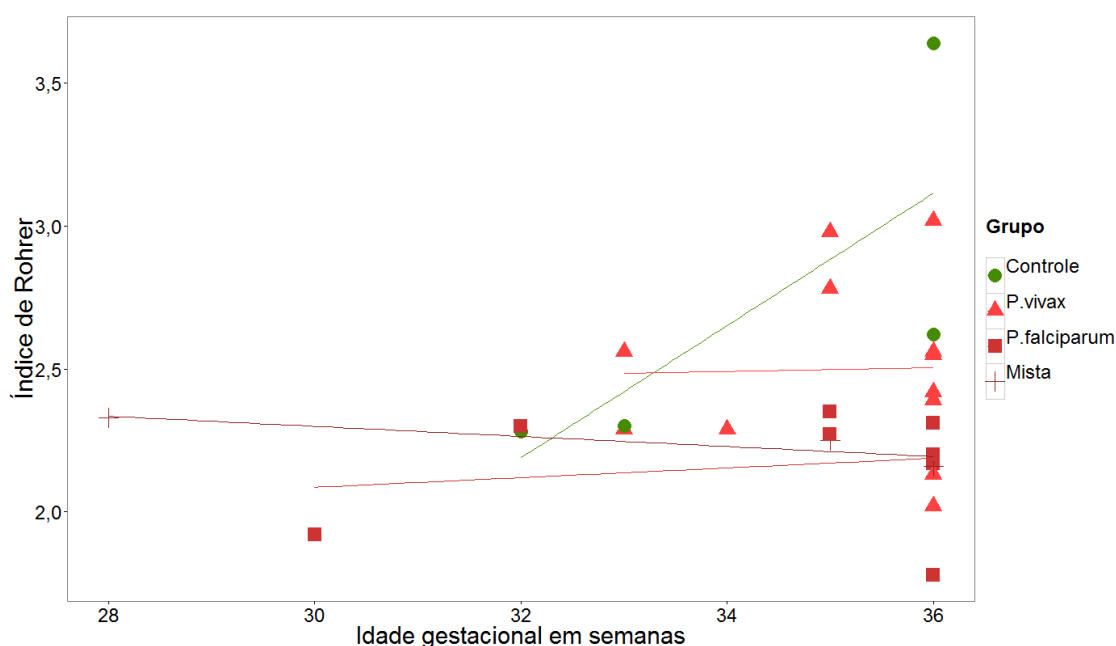


Figura 19 – Gráfico de dispersão para Índice de Rohrer do recém-nascido prematuro, por idade gestacional, com retas ajustadas por grupo

Já o gráfico de dispersão do perímetro cefálico por idade gestacional (Figura 20), mostra uma observação bastante discrepante das demais. Trata-se de um recém-nascido cuja mãe possuía malária mista e que obteve perímetro cefálico de 33 cm em 28 semanas de gestação. Essa observação, no grupo de malária mista, fez com que a reta média do gráfico tivesse comportamento de decrescimento do perímetro cefálico – o que pode não ser razoável num conjunto maior de observações.

À exceção do grupo de prematuros de mães com infecção mista, os três grupos apresentaram aumento de perímetro cefálico bastante próximos e com



intensidades semelhantes (retas praticamente paralelas), no decorrer das semanas de gestação.

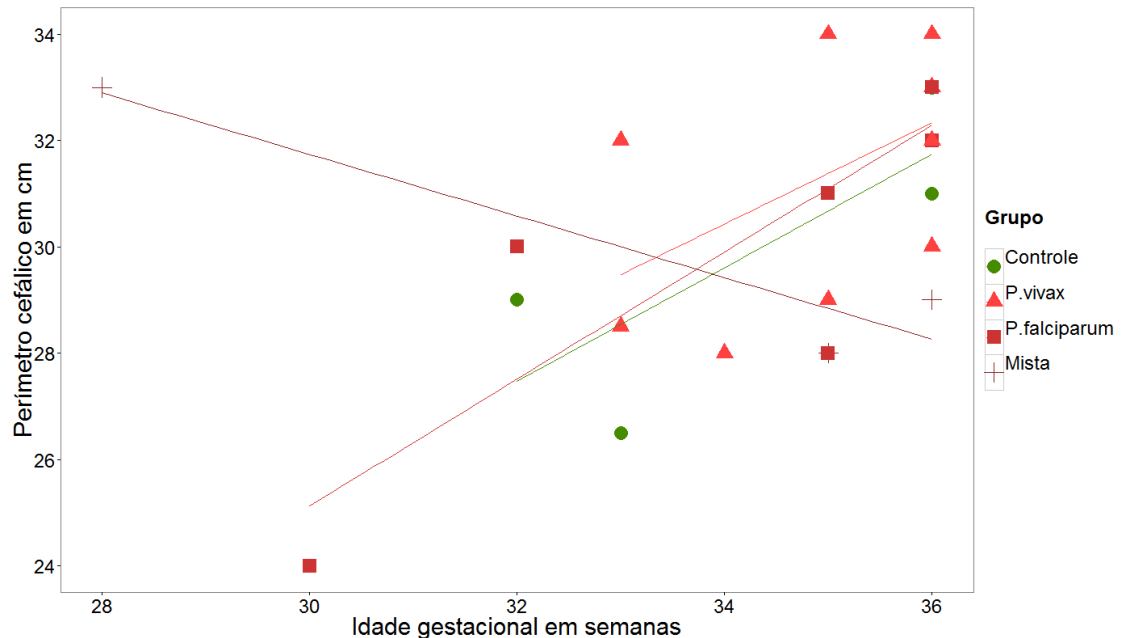


Figura 20 – Gráfico de dispersão para perímetro cefálico do recém-nascido prematuro, por idade gestacional, com retas ajustadas por grupo

Para a análise descritiva do ganho de peso materno de gestantes que tiveram prematuros, foram eliminadas todas as observações que não continham peso inicial e final da gestação, bem como gestantes que sofreram aborto ou tiveram fetos natimortos. O banco de dados final de prematuros para análise da idade gestacional e efeito de grupo contém 25 observações, das quais 5 pertencem ao grupo controle; 11, ao grupo de infectadas por *P. vivax*; 6, de infectadas por *P. falciparum*; e 3, por malária mista.

No gráfico de dispersão do ganho de peso materno por idade gestacional (Figura 21) é possível observar que as gestantes infectadas nesta amostra tiveram menor peso, quando comparadas ao grupo controle. Em todos os casos também se verifica aumento de ganho de peso materno, conforme o número de semanas para nascimento é ampliado.



As intensidades de ganho de peso no decorrer das semanas foram distintas para cada grupo, sendo mais acentuadas nas últimas semanas gestacionais para mulheres infectadas por *P. vivax* e *P. falciparum*, respectivamente. Gestantes infectadas por malária mista – três observações – acabaram, neste gráfico, tendo comportamento de aumento de peso materno semelhante ao do grupo controle em intensidade (coeficiente angular da reta), mas com pesos médios mais baixos.

Pelo gráfico, verificam-se ainda observações que apresentaram redução no peso, apesar da gestação, ou ganhos de peso muito baixos. Elas consistem, principalmente, em gestantes infectadas por *P. vivax* e *P. falciparum*.

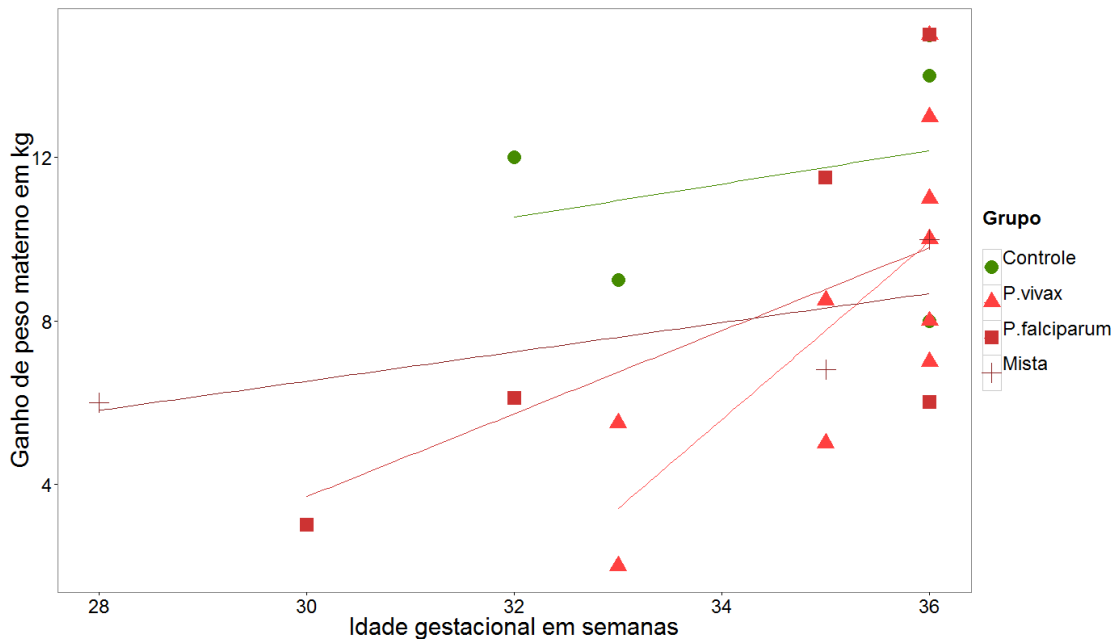


Figura 21 – Gráfico de dispersão para ganho de peso de mães de recém-nascidos prematuros, por idade gestacional, com retas ajustadas por grupo

Pelo gráfico de dispersão do peso da placenta corrigido com a idade gestacional (Figura 22) é possível observar que o peso placentário médio de infectadas por malária é inferior ao das gestantes que não foram infectadas.

Os efeitos ao longo das semanas de gestação foram semelhantes entre infectadas (retas paralelas no gráfico). Já o grupo controle apresentou um decréscimo no peso placentário corrigido, o que pode se dever ao pequeno tamanho



amostral. Há, evidentemente, observações com pesos placentários mais elevados, tanto entre infectadas quanto entre não infectadas. Porém, há indícios de menores pesos placentários médios associados à infecção.

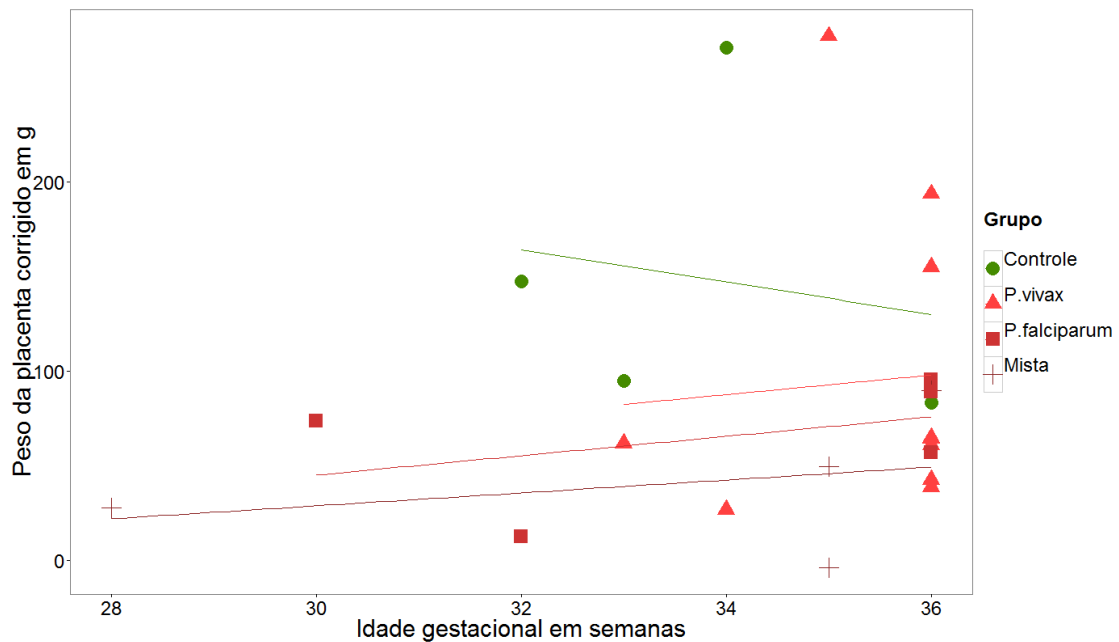


Figura 22 – Gráfico de dispersão para peso da placenta corrigido de mães de prematuros, por idade gestacional, com retas ajustadas por grupo

#### 4. Análise inferencial

A análise inferencial foi dividida em subseções, segundo o tipo de pergunta a ser respondida. A primeira trata da verificação da influência de grupo de infecção malárica no peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido, ao lado de outras variáveis explicativas importantes na literatura médica.

Com as variáveis que se mostraram estatisticamente significativas para explicar o conjunto de respostas do recém-nascido, formulou-se o segundo modelo multivariado. Ele é voltado para entender quais variáveis da infecção malárica são importantes para a compreensão do comportamento do peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico apresentados pelos recém-nascidos.



A segunda subseção diz respeito à análise do ganho de peso materno, diante das variáveis explicativas de controle e de características da infecção malárica. A terceira subseção visa a analisar se o peso placentário foi afetado de algum modo pela infecção malárica.

#### **4.1. Efeito de grupo de infecção malárica no recém-nascido**

Para verificar o efeito de grupo parasitário nas variáveis respostas do recém-nascido, buscou-se ajustar uma Análise de Variância Multivariada (MANOVA), modelo linear em que todas as variáveis explicativas são categorizadas (JOHNSON and WICHERN, 2007). Neste estudo, todas as variáveis explicativas são categóricas naturalmente ou foram categorizadas, o que faz da MANOVA a técnica mais apropriada.

Aqui se pretende responder a duas perguntas:

- Como as espécies de malária afetam o recém-nascido?
- De que forma a malária influi no recém-nascido?

Cada uma delas exige a realização de MANOVAs distintas. Optou-se por não dividir a amostra segundo grupo parasitário, pois essa ação reduziria o tamanho amostral, prejudicando os ajustes. Quando houver dados bastantes para cada grupo, não se deve descartar fazer a análise separada para cada tipo de infecção.

Foram retiradas do modelo as observações que passaram por parto prematuro, uma vez que consistiram em grupo bastante diferente dos recém-nascidos a termo. Isso foi constatado a partir dos ajustes dos modelos, que não resultaram bons quando prematuros e recém-nascidos a termo foram analisados conjuntamente.

Para responder à primeira pergunta o banco de dados dispõe de 477 observações. Primeiramente, foram inseridas no modelo as seguintes variáveis explicativas:

- Grupo



- Idade da gestante
- Estado civil
- Escolaridade
- Local de residência
- Auxílio do governo
- Renda
- Altura da mãe
- Baixo peso da mãe
- Teve recém-nascido anterior com baixo peso
- Teve abortos recorrentes anteriores (2 ou mais)
- Sexo do recém-nascido

As variáveis que obtiveram efeito significativo ao nível de significância de 0,30 permaneceram no modelo. As demais foram descartadas. Então, foram inseridas as interações duas a duas entre as variáveis significativas no primeiro ajuste. A razão desta primeira etapa é que, por limitação do número de unidades amostrais disponíveis, começar com todas as variáveis e suas interações não permitiria a convergência do modelo.

Após este segundo ajuste, foram retirados do modelo as interações e os efeitos que não atingiram significância de 0,05, conforme ordem decrescente de nível descritivo. A cada retirada, foi reajustado um modelo. O modelo final de MANOVA com todas as variáveis significativas ao nível de 0,05 é apresentado na Tabela 4.



Tabela 4 – MANOVA para efeito de grupo nas variáveis resposta do recém-nascido, diante de demais variáveis controle

Fator	Graus de liberdade (GL)	Estatística de Wilks	Valor F	GL do num.	GL do den.	Valor-P
<b>Grupo</b>	3	0,949	2,042	12	1225,3	0,0181
<b>Idade</b>	2	0,961	2,347	8	926,0	0,0169
<b>Local de residência</b>	1	0,976	2,799	4	463,0	0,0256
<b>Baixa altura da mãe</b>	1	0,973	3,179	4	463,0	0,01361
<b>Abortos recorrentes</b>	1	0,950	6,069	4	463,0	<0,0001
<b>Sexo do RN</b>	1	0,960	4,794	4	463,0	0,0008
<b>Interação entre baixa altura e aborto anterior</b>	1	0,952	5,827	4	463,0	0,0001
<b>Resíduos</b>	466					

Antes de apresentar os resultados para os efeitos em cada variável resposta, o modelo foi reparametrizado, a fim de eliminar a interação, o que melhora a interpretação das estimativas. Foram criados quatro grupos: 1- gestantes sem baixa altura e sem abortos recorrentes (referência); 2- gestantes com baixa altura e sem abortos recorrentes; 3- gestantes sem baixa altura e com abortos recorrentes; e 4- gestantes com baixa altura e com abortos recorrentes. Cabe ressaltar que o grupo com baixa altura e abortos recorrentes conta com apenas duas observações. Assim, foram eliminadas do modelo as variáveis originais de ocorrência de baixa altura da mãe e de abortos, bem como a interação entre as duas.

A Tabela 5 oferece as estimativas dos parâmetros para cada um dos ajustes univariados, referentes às quatro variáveis resposta. A interpretação das estimativas pode ser realizada a partir da comparação com uma categoria de referência, que vem a ser o primeiro nível de cada fator. Uma unidade amostral de referência tem as seguintes características, conforme os fatores do modelo:

- Grupo: controle
- Idade: mãe com menos de 20 anos
- Local de residência: região urbana
- Baixa altura e abortos: altura normal e sem abortos recorrentes
- Sexo do recém-nascido: masculino



Tabela 5 – Estimativas para os parâmetros para os modelos das variáveis peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico, com nível descritivo e intervalos de confiança (95%)

Peso (em g)	Estimativa	Valor-P	Limite inferior	Limite superior
Intercepto	<b>3268,1</b>	<0,0001	3175,2	3361,0
<i>P. vivax</i>	<b>-98,0</b>	0,0346	-188,9	-7,1
<i>P. falciparum</i>	<b>-111,7</b>	0,0394	-218,0	-5,5
Mista	-57,5	0,3835	-187,2	72,1
Entre 20 e 35 anos	<b>100,8</b>	0,0126	21,8	179,9
Mais de 35 anos	<b>300,3</b>	0,0007	126,4	474,2
Área rural	64,1	0,1954	-33,0	161,2
Com baixa altura e sem abortos recorrentes	-56,5	0,1729	-137,9	24,9
Sem baixa altura e com abortos recorrentes	152,2	0,1262	-43,0	347,4
Com baixa altura e com abortos recorrentes	-482,8	0,0980	-1054,9	89,4
Sexo feminino	<b>-95,9</b>	0,0106	-169,3	-22,4
Estatura (em cm)	Estimativa	Valor-P	Limite inferior	Limite superior
Intercepto	<b>49,22</b>	<0,0001	48,84	49,59
<i>P. vivax</i>	-0,35	0,0622	-0,72	0,02
<i>P. falciparum</i>	-0,28	0,1956	-0,72	0,15
Mista	-0,03	0,9000	-0,56	0,49
Entre 20 e 35 anos	<b>0,46</b>	0,0051	0,14	0,78
Mais de 35 anos	<b>0,71</b>	0,0495	0,00	1,41
Área rural	<b>0,45</b>	0,0248	0,06	0,85
Com baixa altura e sem abortos recorrentes	<b>-0,33</b>	0,0489	-0,66	-0,00
Sem baixa altura e com abortos recorrentes	<b>1,20</b>	0,0031	0,41	1,99
Com baixa altura e com abortos recorrentes	2,19	0,0641	-0,13	4,51
Sexo feminino	<b>-0,44</b>	0,0043	-0,73	-0,14
IR	Estimativa	Valor-P	Limite inferior	Limite superior
Intercepto	<b>2,74</b>	<0,0001	2,68	2,80
<i>P. vivax</i>	-0,03	0,3938	-0,09	0,03
<i>P. falciparum</i>	-0,04	0,2370	-0,11	0,03
Mista	-0,03	0,4826	-0,12	0,05
Entre 20 e 35 anos	0,01	0,7811	-0,04	0,06
Mais de 35 anos	<b>0,13</b>	0,0308	0,01	0,24
Área rural	-0,02	0,6165	-0,08	0,05
Com baixa altura e sem abortos recorrentes	0,01	0,7266	-0,04	0,06
Sem baixa altura e com abortos recorrentes	-0,05	0,4157	-0,18	0,08
Com baixa altura e com abortos recorrentes	<b>-0,67</b>	0,0005	-1,05	-0,30
Sexo feminino	-0,01	0,6010	-0,06	0,04
Perímetro cefálico (em cm)	Estimativa	Valor-P	Limite inferior	Limite superior
Intercepto	<b>34,41</b>	<0,0001	34,09	34,73
<i>P. vivax</i>	<b>-0,47</b>	0,0034	-0,78	-0,16
<i>P. falciparum</i>	<b>-0,68</b>	0,0003	-1,05	-0,32
Mista	-0,17	0,4451	-0,62	0,27
Entre 20 e 35 anos	0,24	0,0825	-0,03	0,51
Mais de 35 anos	<b>0,71</b>	0,0203	0,11	1,31
Área rural	<b>0,35</b>	0,0425	0,01	0,68
Com baixa altura e sem abortos recorrentes	<b>-0,43</b>	0,0030	-0,71	-0,15
Sem baixa altura e com abortos recorrentes	0,66	0,0533	-0,01	1,34
Com baixa altura e com abortos recorrentes	-1,30	0,1957	-3,27	0,67
Sexo feminino	<b>-0,51</b>	0,0001	-0,77	-0,26



As estimativas significativas ao nível de 0,05 foram marcadas em negrito, para facilitar a leitura. Um exemplo de leitura da Tabela 7, seria a diminuição significativa de peso em 98g, quando comparamos a média das observações infectadas por *P. vivax* com a média de um recém-nascido de referência, tudo o mais fixado igualmente nos dois grupos. Outro exemplo de leitura seria o aumento significativo de peso em 100,1g, quando comparamos as mães com idades entre 20 e 35 anos, com as que têm menos de 20 anos de idade, tendo todas as demais características iguais.

As estimativas pontuais para os parâmetros devem ser lidas em conjunto com os respectivos intervalos de confiança (duas últimas colunas da Tabela 7). É com o intervalo de confiança que se obtém uma ideia de precisão. É possível notar que, quando as estimativas são não significativas, o intervalo de confiança contém o valor zero.

Por fim, o intercepto, diz respeito ao peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico médios para as observações pertencentes à categoria de referência (grupo controle, idade de menos de 20 anos, local de residência urbano, sem baixa altura e sem abortos recorrentes, recém-nascido do sexo masculino).

Foi realizada uma análise dos resíduos, para verificar se o modelo está bem ajustado. O comportamento dos resíduos para cada variável resposta é praticamente normal, conforme esperado pelo tamanho da amostra, com homocedasticidade (igualdade de variâncias) e independência entre as observações. Há algumas observações influentes, mas que, diante do quadro geral, apresentam pouco impacto nos resultados. Os gráficos (B1.1 a B1.4), que indicam essas propriedades, podem ser observados no Apêndice B.

Para responder à segunda pergunta, com as variáveis explicativas do primeiro modelo significativas, passou-se à análise das variáveis referentes às infecções maláricas. Foi construída uma nova MANOVA, acrescentando as seguintes variáveis explicativas ao conjunto do modelo anterior:

- Houve anemia gestacional
- Parasitemia
- Paridade gestacional



- Primo-infecção
- Período gestacional em que ocorreram as infecções
- Grupo de cortinado
- Borrifou a casa com inseticida no ano
- Adotou alguma outra medida preventiva
- Quantidade de malárias durante a gravidez

Os procedimentos a seguir foram adotados: ajuste das respostas com as variáveis controle e as novas variáveis explicativas; permaneceram no modelo apenas as significativas ao nível de significância de 0,30; além das variáveis que sobraram, foram inseridas as interações duas a duas (entre as novas explicativas e entre elas e as controle). Foram retiradas todas as interações não significativas a 0,30; por fim, retiradas uma a uma as interações e efeitos não significativos.

O modelo resultante acrescenta apenas a variável paridade gestacional como importante para explicar os efeitos da malária gestacional no peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico dos recém-nascidos. A Tabela 6 apresenta os fatores significativos no modelo (ao nível de 0,05).

Tabela 6 – MANOVA para efeito de grupo nas variáveis resposta do recém-nascido, diante das variáveis controle e variáveis associadas à infecção malárica

Fator	Graus de liberdade (GL)	Estatística de Wilks	Valor F	GL do num.	GL do den.	Valor-P
<b>Grupo</b>	3	0,948	2,058	12	1225,3	0,0170
<b>Idade</b>	2	0,960	2,354	8	922,0	0,0165
<b>Local de residência</b>	1	0,976	2,797	4	461,0	0,0257
<b>Baixa altura da mãe e abortos recorrentes</b>	3	0,880	5,011	12	1220,0	<0,0001
<b>Sexo do RN</b>	1	0,960	4,771	4	461,0	0,0009
<b>Paridade gestacional</b>	2	0,953	2,792	8	922,0	0,0047
<b>Resíduos</b>	464					

As estimativas para os parâmetros dos ajustes univariados das quatro variáveis resposta podem ser observadas na Tabela 7. A interpretação das



estimativas é análoga à apresentada no primeiro modelo. As categorias de referência são as seguintes, segundo os fatores:

- Grupo: controle
- Idade: menos de 20 anos
- Local de residência: urbano
- Baixa altura e abortos recorrentes: sem baixa altura e sem abortos recorrentes
- Sexo do recém-nascido: masculino
- Paridade gestacional: primigesta



Tabela 7 – Estimativas para os parâmetros para os modelos das variáveis peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico, com nível descritivo e intervalos de confiança (95%)

Peso (em g)	Estimativa	Valor-P	Limite inferior	Limite superior
Intercepto	<b>3268,4</b>	<0,0001	3170,6	3366,2
<i>P. vivax</i>	<b>-105,9</b>	0,0231	-197,1	-14,6
<i>P. falciparum</i>	<b>-125,2</b>	0,0223	-232,5	-17,9
Mista	-65,1	0,3254	-195,2	64,9
Entre 20 e 35 anos	56,0	0,2451	-38,5	150,4
Mais de 35 anos	<b>231,8</b>	0,0174	41,0	422,7
Área rural	60,2	0,2251	-37,2	157,5
Com baixa altura e sem abortos recorrentes	-60,1	0,1477	-141,4	21,3
Sem baixa altura e com abortos recorrentes	112,4	0,2710	-88,0	312,9
Com baixa altura e com abortos recorrentes	-516,0	0,0774	-1088,9	56,9
Sexo feminino	<b>-94,4</b>	0,0129	-168,6	-20,1
Secundigesta	23,5	0,6402	-75,2	122,2
Multigesta	90,8	0,0932	-15,3	196,9
Estatura (em cm)	Estimativa	Valor-P	Limite inferior	Limite superior
Intercepto	<b>49,31</b>	<0,0001	48,91	49,71
<i>P. vivax</i>	-0,35	0,0623	-0,72	0,02
<i>P. falciparum</i>	-0,29	0,1875	-0,73	0,14
Mista	0,02	0,9507	-0,54	0,51
Entre 20 e 35 anos	<b>0,44</b>	0,0235	0,06	0,83
Mais de 35 anos	0,68	0,0841	-0,09	1,46
Área rural	<b>0,43</b>	0,0330	0,03	0,83
Com baixa altura e sem abortos recorrentes	<b>-0,34</b>	0,0465	-0,67	-0,01
Sem baixa altura e com abortos recorrentes	<b>1,14</b>	0,0061	0,33	1,96
Com baixa altura e com abortos recorrentes	2,14	0,0719	-0,19	4,46
Sexo feminino	<b>-0,47</b>	0,0025	-0,77	-0,17
Secundigesta	-0,26	0,2015	-0,66	0,14
Multigesta	0,01	0,9583	-0,42	0,44
IR	Estimativa	Valor-P	Limite inferior	Limite superior
Intercepto	<b>2,72</b>	<0,0001	2,66	2,78
<i>P. vivax</i>	-0,03	0,3017	-0,09	0,03
<i>P. falciparum</i>	-0,05	0,1584	-0,12	0,02
Mista	-0,04	0,3669	-0,12	0,05
Entre 20 e 35 anos	-0,02	0,4630	-0,09	0,04
Mais de 35 anos	0,08	0,2127	-0,05	0,2
Área rural	-0,02	0,6368	-0,08	0,05
Com baixa altura e sem abortos recorrentes	0,01	0,7797	-0,05	0,06
Sem baixa altura e com abortos recorrentes	-0,07	0,2798	-0,2	0,06
Com baixa altura e com abortos recorrentes	<b>-0,69</b>	0,0004	-1,06	-0,31
Sexo feminino	-0,01	0,8084	-0,05	0,04
Secundigesta	0,06	0,0506	0,00	0,13
Multigesta	0,07	0,0653	0,00	0,14
Perímetro cefálico (em cm)	Estimativa	Valor-P	Limite inferior	Limite superior
Intercepto	<b>34,30</b>	<0,0001	33,96	34,63
<i>P. vivax</i>	<b>-0,49</b>	0,0025	-0,8	-0,17
<i>P. falciparum</i>	<b>-0,71</b>	0,0002	-1,08	-0,34
Mista	-0,21	0,3509	-0,66	0,23
Entre 20 e 35 anos	0,15	0,3526	-0,17	0,48
Mais de 35 anos	0,58	0,0847	-0,08	1,23
Área rural	<b>0,36</b>	0,0336	0,03	0,7
Com baixa altura e sem abortos recorrentes	<b>-0,43</b>	0,0027	-0,71	-0,15
Sem baixa altura e com abortos recorrentes	0,64	0,0694	-0,05	1,33
Com baixa altura e com abortos recorrentes	-1,31	0,1920	-3,28	0,66
Sexo feminino	<b>-0,47</b>	0,0003	-0,73	-0,22
Secundigesta	<b>0,37</b>	0,0313	0,03	0,71
Multigesta	0,20	0,2786	-0,16	0,57



A análise de resíduos, disponível no Apêndice B (Gráficos B1.4 a B1.8), indica que há alguns pontos influentes. No entanto, eles não modificam a inferência e o sentido dos parâmetros. Há comportamento praticamente normal dos resíduos, assim como homocedasticidade e aparente independência dos resíduos – suposições que devem ser satisfeitas no modelo.

As duas observações com as maiores alavancagens, e cujos resíduos foram discrepantes, consistem nos recém-nascidos das duas gestantes que possuíam baixa altura e haviam passado por abortos recorrentes. A retirada das duas observações altera pouco as estimativas. Optou-se, então, por mantê-las nos modelos, tanto no com a paridade gestacional, quanto no sem.

#### **4.2. Ganho de peso da gestante**

Espera-se que o ganho de peso materno seja impactado negativamente por infecções maláricas. No entanto, deseja-se verificar o modo pelo qual isso ocorre. A estratégia de análise é o ajustamento de modelos lineares. Como todas as variáveis explicativas são categóricas, é utilizada a técnica de Análise de Variância (ANOVA) – mais informações podem ser encontradas em Neter et al. (2004).

Aqui, a variável dependente em análise é o peso final da gestante subtraído do peso inicial. O modelo proposto tentará explicar a variação da resposta diante das seguintes variáveis explicativas:

- Grupo
- Idade da gestante
- Estado civil
- Escolaridade
- Local de residência
- Auxílio do governo
- Renda
- Altura da mãe
- Baixo peso da mãe
- Teve recém-nascido anterior com baixo peso
- Teve abortos recorrentes anteriores (2 ou mais)



- Sexo do recém-nascido
- Houve anemia gestacional
- Parasitemia
- Paridade gestacional
- Primo-infecção
- Período gestacional em que ocorreram as infecções
- Grupo de cortinado
- Borrifou a casa com inseticida no ano
- Adotou alguma outra medida preventiva
- Quantidade de malárias durante a gravidez

A estratégia de análise foi realizar um ajuste com todas as variáveis explicativas acima, mantendo no modelo apenas as significativas ao nível de 0,30. Para as variáveis que permaneceram no modelo, foram acrescentadas as interações duas a duas de todas as variáveis. Novamente, essa seleção inicial de variáveis para o modelo é necessária, para a convergência dos resultados.

Com as interações, foram retiradas todas as não significativas ao nível de 0,30 e, então, retiradas as não significativas ao nível de 0,05, uma a uma, por ordem decrescente de Valor-P.

Permaneceram no modelo as interações entre paridade e efetuar algum tipo de prevenção à malária, que não a borrifação anual de inseticida. Para facilitar a interpretação, ela foi reparametrizada. Como resultado, obtivemos a seguinte tabela de ANOVA (Tabela 8):

Tabela 8 – ANOVA para verificar efeitos das variáveis explicativas no ganho de peso materno

Fator	Graus de liberdade (GL)	Soma de quadrados	Quadrados médios	Valor F	Valor-P
<b>Grupo</b>	3	604	201,2	8,665	<0,0001
<b>Escolaridade</b>	2	575	287,4	12,378	<0,0001
<b>Paridade e prevenção</b>	5	511	102,3	4,405	0,0006
<b>Resíduos</b>	415	9637	23,2		



As estimativas para cada um dos parâmetros do ajuste são apresentadas na Tabela 9. Elas mostram, por exemplo, diminuição significativa no ganho de peso materno por gestantes infectadas por *P. vivax*, em comparação com as gestantes do grupo controle, tudo o mais mantido fixado. As variáveis significativas ao nível de 0,05 serão ressaltadas com negrito, a fim de facilitar a leitura.

As categorias de referência do modelo são:

- Grupo: controle
- Escolaridade: até quatro anos de estudo
- Paridade gestacional e prevenção: primigesta e sem outro tipo de prevenção à malária.

Tabela 9 – Estimativas para os parâmetros do modelo para o ganho de peso materno, com intervalos de confiança (95%)

	<b>Estimativa</b>	<b>Valor-P</b>	<b>Limite inferior</b>	<b>Limite superior</b>
<b>Intercepto</b>	<b>11,25</b>	<0,0001	9,54	12,95
<b><i>P. vivax</i></b>	<b>-2,42</b>	<0,0001	-3,53	-1,30
<b><i>P. falciparum</i></b>	-1,15	0,1049	-2,55	0,24
<b>Mista</b>	-1,35	0,1016	-2,98	0,27
<b>De 4 a 8 anos de escolaridade</b>	<b>2,58</b>	0,0011	1,04	4,11
<b>Mais de 8 anos de escolaridade</b>	<b>2,99</b>	0,0001	1,47	4,51
<b>Primigesta e tem outra prevenção</b>	0,25	0,7952	-1,62	2,11
<b>Secundigesta e não tem outra prevenção</b>	<b>1,61</b>	0,0257	0,20	3,02
<b>Secundigesta e tem outra prevenção</b>	-1,24	0,2309	-3,27	0,79
<b>Multigesta e não tem outra prevenção</b>	-1,25	0,0393	-2,45	-0,06
<b>Multigesta e tem outra prevenção</b>	<b>-2,53</b>	0,0160	-4,58	-0,47

A análise dos resíduos comprova que o modelo é adequado. As suposições de normalidade dos resíduos, de homocedasticidade de variância e de independência entre observações parecem satisfeitas. O Gráfico B2.1 do Apêndice B apresenta os resultados.



### 4.3. Avaliação do peso placentário

Primeiramente, nesta análise, foram utilizados modelos lineares, com ajuste inicial levando em conta o peso placentário corrigido e as seguintes variáveis explicativas:

- Grupo
- Idade da gestante
- Estado civil
- Escolaridade
- Local de residência
- Auxílio do governo
- Renda
- Altura da mãe
- Baixo peso da mãe
- Teve recém-nascido anterior com baixo peso
- Teve abortos recorrentes anteriores (2 ou mais)
- Sexo do recém-nascido
- Houve anemia gestacional
- Parasitemia
- Paridade gestacional
- Primo-infecção
- Período gestacional em que ocorreram as infecções
- Grupo de cortinado
- Borrifou a casa com inseticida no ano
- Adotou alguma outra medida preventiva
- Quantidade de malárias durante a gravidez

A mesma estratégia de análise do modelo anterior (para ganho de peso materno) foi adotada. Ela consistiu em realizar um ajuste com todas as variáveis explicativas, mantendo no modelo apenas as significativas ao nível de 0,30. Para as variáveis que permaneceram, foram incluídas todas as interações duas a duas.

Na primeira seleção de variáveis, o grupo de infecção apresentou nível de descritivo superior a 0,30, o que o excluiria automaticamente da análise. Optou-se por manter essa variável, que é a de principal interesse dos pesquisadores. No entanto, prosseguindo na análise com modelos lineares, não se obteve bom ajuste,



seja com a presença de grupos ou ausência. A análise de resíduos indicou a existência de caudas pesadas, que não foram bem captadas pelo modelo. Portanto, uma vez que o ajuste final não atendeu às suposições necessárias, buscamos novas alternativas.

Assim, optou-se por utilizar Modelos Aditivos Generalizados para Localização, Escala e Forma (Generalised Additive Models for Location Scale and Shape – GAMLSS). Referências sobre esta modelagem estão disponíveis em Stasinopoulos et al. (2008).

Para utilizar este pacote de modelagem, temos de identificar uma família de distribuição para a variável resposta (peso da placenta corrigido). Com as ferramentas de análise do GAMLSS, identificamos que a distribuição com melhor ajuste é a de T de Student assimétrica 4. O histograma pode ser observado na Figura 17.

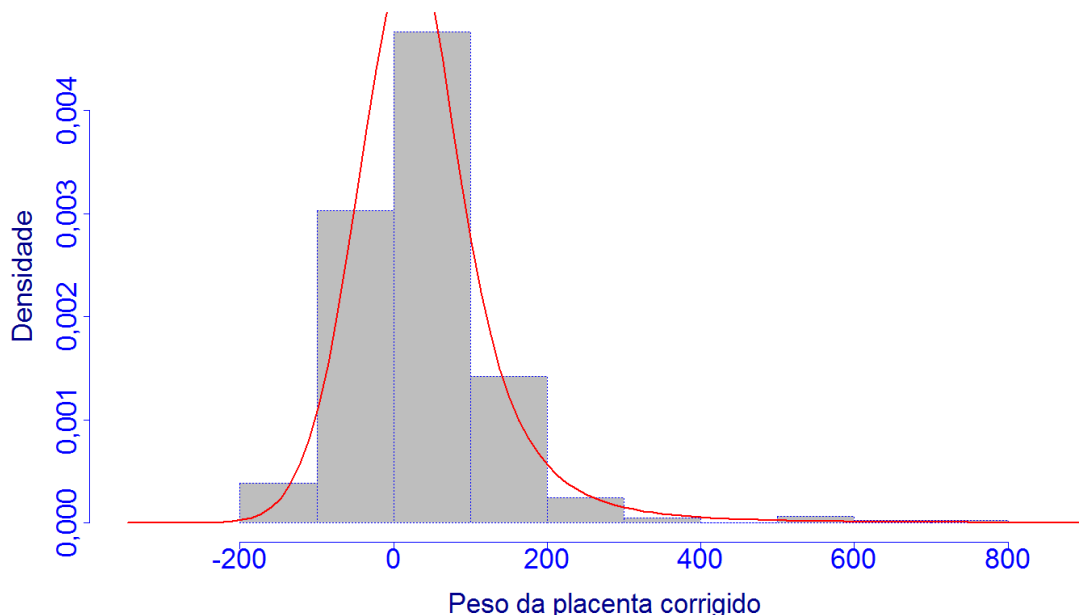


Figura 17 – Histograma do peso placentário corrigido e distribuição com melhor ajuste

Desse modo, essa foi a distribuição utilizada para a modelagem: com caudas pesadas e leve assimetria. Com isso, foi ajustado um modelo com todas as



variáveis explicativas disponíveis. Fatores que não tiveram nenhuma variável com nível descritivo igual ou inferior a 0,30 foram retirados do ajuste. Então, foram inseridas as interações.

Ressalta-se que a técnica de fazer uma pré-seleção de variáveis para entrada no modelo, juntamente com suas interações, é necessária para garantir a convergência. No entanto, mesmo com ela, o modelo com interações não convergiu, sendo, portanto, adotado o modelo sem as interações.

O modelo final obtido teve como variáveis significativas: grupo, período e paridade gestacionais. Foi, então, conduzida uma reparametrização das variáveis de grupo com período de infecção, para avaliar se há elementos suficientes em cada um dos grupos. A Tabela 10 apresenta os resultados e evidencia a falta de observações em algumas categorias:

Tabela 10 – Número de observações na variável reparametrizada de grupo de infecção por período de infecção

Variáveis reparametrizadas	Número de observações
Controle	186
<i>P. vivax</i> e primeiro período	11
<i>P. vivax</i> e segundo período	97
<i>P. vivax</i> e dois períodos	29
<i>P. falciparum</i> e primeiro período	8
<i>P. falciparum</i> e segundo período	66
<i>P. falciparum</i> e dois períodos	1
Mista e primeiro período	1
Mista e segundo período	26
Mista e dois períodos	18
Total	443

Optou-se por remover as observações que constituíam, per si, um grupo, uma vez que suas estimativas poderiam influenciar demais os resultados do modelo. Então, foi realizado um novo ajuste desde o início. O modelo final tem como



variáveis significativas a variável de grupo/período mais a paridade gestacional. Foi mantida a variável de recém-nascido de baixo peso em gestação anterior, pois ela foi significativa a 0,10 e confere boas propriedades ao modelo, facilitando sua convergência. As estimativas para os parâmetros são apresentadas na Tabela 11, com destaque em negrito para as que foram significativas ao nível de 0,05.

A interpretação das estimativas é análoga à dos demais modelos utilizados neste relatório, ou seja, uma estimativa é significativamente diferente da categoria de referência, quando tem um Valor-P inferior a 0,05. Sua leitura, tudo o mais mantido fixado, significa a variação no peso placentário corrigido, em g, com relação à categoria de referência.

Foram adotadas como referência (intercepto):

- Grupo: controle (sem infecção)
- Teve recém-nascido anterior com baixo peso: não
- Paridade: primigesta

Tabela 11 – Estimativas para os parâmetros do modelo para o peso placentário corrigido, com intervalos de confiança (95%)

	Estimativa	Valor-P	Limite inferior	Limite superior
<b>Intercepto</b>	<b>25,39</b>	0,0002	11,95	38,83
<i>P. vivax</i> e primeiro período	-19,91	0,3899	-65,26	25,43
<i>P. vivax</i> e segundo período	-11,58	0,2119	-29,74	6,58
<i>P. vivax</i> e dois períodos	<b>-38,16</b>	0,0113	-67,54	-8,78
<i>P. falciparum</i> e primeiro período	40,08	0,1127	-9,34	89,50
<i>P. falciparum</i> e segundo período	-8,47	0,4297	-29,48	12,53
Mista e segundo período	-15,21	0,3385	-46,32	15,90
Mista e dois períodos	-19,38	0,2818	-54,64	15,87
Teve recém-nascido anterior com baixo peso	-20,35	0,0992	-44,50	3,79
<b>Secundigesta</b>	<b>26,09</b>	0,0066	7,3	44,83
<b>Multigesta</b>	8,06	0,3513	-8,87	24,98

O modelo indica que mulheres que sofreram infecções de *P. vivax* nos dois períodos gestacionais têm, comparativamente ao grupo controle, tudo o mais



mantido fixado, uma redução de 38,16 g no peso placentário corrigido pelo peso do recém-nascido. Secundigestas, por sua vez, apresentam ganhos no peso placentário de 26,09 g, quando comparadas às primigestas.

Vale lembrar que, como o peso corrigido é calculado pelo peso placentário subtraído de um sexto do peso do recém-nascido, são possíveis valores negativos – que indicam peso placentário inferior ao que seria recomendável para uma gestante saudável. Uma gestante primigesta infectada por *P. vivax* nos dois períodos gestacionais, em média, tem peso placentário inferior ao recomendado.

A análise de resíduos para o modelo aqui adotado preconiza que eles tenham comportamento aproximadamente normal padrão. As medidas descritivas dos resíduos apontam:

- Média: 0,0006 (próxima de 0, como desejável)
- Variância: 1,0023 (próxima de 1, como desejável)
- Coeficiente de assimetria: 0,0054 (próximo de 0, como desejável)
- Coeficiente de curtose: 2,9778 (próximo de 3, como desejável)

Os gráficos oferecidos pelo pacote corroboram a tese de que a suposição de normalidade dos resíduos está satisfeita, assim como de homocedasticidade e de independência entre eles, e podem ser encontrados na Seção B3 do Apêndice B.

#### **4.4. Desfechos gestacionais segundo o grupo de infecção**

Nesta seção são analisadas as ocorrências dos seguintes desfechos gestacionais adversos: aborto ou natimortalidade e nascimento prematuro. Também são estudadas as ocorrências de parto normal ou cesárea conforme o grupo de infecção malária.

##### **4.4.1. Aborto e natimortalidade**

A análise sobre a ocorrência de abortos e natimortalidade foi feita com base em 526 gestantes (das 600, 28 foram retiradas por satisfazerem aos critérios de exclusão e as demais não possuíam informação sobre peso do recém-nascido nem sobre



natimortalidade ou aborto). Entendeu-se que gestantes que não tinham informação de peso do recém-nascido nem sobre aborto ou natimortalidade, ainda não tinham dado à luz até o fim da pesquisa. Na base de dados restante foram observados 13 abortos e 4 casos de natimortos.

A Tabela 12 apresenta a distribuição desses desfechos gestacionais por grupo controle ou parasitário. Dado o baixo número de ocorrências, abortos e natimortalidade foram juntados.

Tabela 12 – Tabela de contingência para natimortalidade ou aborto na gestação – com número de casos e proporção na coluna –, segundo grupo controle ou parasitário

	<b>Não teve aborto ou natimortalidade</b>	<b>Teve aborto ou natimortalidade</b>	<b>Total</b>
<b>Controle</b>	194 (0,985)	3 (0,015)	<b>197</b>
<b><i>P. vivax</i></b>	166 (0,954)	8 (0,046)	<b>174</b>
<b><i>P. falciparum</i></b>	97 (0,970)	3 (0,030)	<b>100</b>
<b>Mista</b>	52 (0,945)	3 (0,055)	<b>55</b>
<b>Total</b>	<b>509 (0,968)</b>	<b>17 (0,032)</b>	<b>527</b>

Observa-se que o grupo de controle e o de infectadas por *P. falciparum* apresentaram menores proporções de abortos ou natimortalidade do que esperado. O oposto ocorreu com *P. vivax* e mista. No entanto, o Teste Exato de Fisher para dados de contagem não forneceu evidência suficiente para afirmar que os grupos são distintos (Valor-P = 0,2220). Uma referência para este teste é Agresti (1996).

Utilizando os três tipos de infecção malárica, as razões de chance (*odds ratio*) e respectivos intervalos de confiança (95%) são os seguintes (Tabela 13), comparativamente ao grupo controle (com estimativa 1):



Tabela 13 – Razões de chance e intervalos de confiança de 95% para a ocorrência de abortos ou natimortalidade, por tipo de infecção malárica, comparativamente ao grupo controle (estimativa 1)

	<b>Estimativa</b>	<b>Valor-P</b>	<b>Limite inferior</b>	<b>Limite superior</b>
<b>Controle</b>	1,00	-	-	-
<b><i>P. vivax</i></b>	3,11	0,0938	0,73	18,48
<b><i>P. falciparum</i></b>	2,00	0,4264	0,26	15,18
<b>Mista</b>	3,71	0,1419	0,48	28,50

Observa-se que, ao nível de significância de 0,05, nenhuma das razões de chance para a ocorrência de abortos ou natimortalidade foram significativas. No entanto, adotando nível de 0,10, a chance de infectadas por *P. vivax* sofrerem aborto ou natimortalidade passa a ser significativamente maior que a do grupo controle: ela é de 3,11 vezes a do grupo controle (ou seja 2,11 vezes maior).

Para verificar se, no conjunto de infectados, a associação poderia estar mais evidente, procedeu-se ao agrupamento das três categorias de observações infectadas. Os resultados são expressos na Tabela 14.

Tabela 14 – Tabela de contingência para natimortalidade ou aborto na gestação – com número de casos e proporção na coluna –, segundo grupo controle ou infectado

	<b>Não teve aborto ou natimortalidade</b>	<b>Teve aborto ou natimortalidade</b>	<b>Total</b>
<b>Controle</b>	194 (0,985)	3 (0,015)	<b>197</b>
<b>Infecção</b>	315 (0,957)	14 0,043	<b>329</b>
<b>Total</b>	<b>509</b> <b>(0,968)</b>	<b>17</b> <b>(0,032)</b>	<b>527</b>

Novamente, segundo o Teste Exato de Fisher, não há evidência, ao nível de significância de 0,05, da associação entre abortos ou natimortalidade e a infecção malárica (Valor-P = 0,0675, para teste unicaudal).



A razão de chances (*odds ratio*) entre infectadas e grupo controle foi de 2,87 – isto é, a chance de ocorrência de aborto ou natimortalidade entre as gestantes infectadas foi 1,87 vez maior, porém, só significativa ao nível de 0,10. O intervalo de confiança para essa razão de chances é: [0,79; 15,77], que inclui o 1, caso de igualdade entre chances.

#### 4.4.2. Partos prematuros

A proporção de prematuros segundo grupo controle ou parasitário é apresentada na Tabela 15. Foram retiradas da análise todas as observações que não apresentavam, adicionalmente aos critérios de exclusão já aplicados, resposta para a semana em que ocorreu o parto. Foram suprimidos também os casos de aborto e natimortalidade. O resultado foi um banco de dados com 509 observações – 29 delas são partos prematuros.

Tabela 15 – Tabela de contingência para partos pré-termo ou termo/pós-termo – com número de casos e proporção na coluna –, segundo grupo controle ou parasitário

	<b>Parto a termo ou pós-termo</b>	<b>Parto pré-termo</b>	<b>Total</b>
<b>Controle</b>	189 (0,974)	5 (0,026)	<b>194</b>
<b><i>P. vivax</i></b>	153 (0,922)	13 (0,078)	<b>166</b>
<b><i>P. falciparum</i></b>	89 (0,918)	8 (0,082)	<b>97</b>
<b>Mista</b>	49 (0,942)	3 (0,058)	<b>52</b>
<b>Total</b>	<b>480 (0,943)</b>	<b>29 (0,057)</b>	<b>509</b>

Nas gestantes infectadas com *P. vivax*, *P. falciparum* e malária mista ocorreu maior proporção de partos pré-termo do que no total dos grupos. O contrário se deu no grupo controle. O Teste Exato de Fisher bicaudal não apontou diferenças significativas entre os grupos (Valor-P = 0,0711). No entanto, a diferença é significativa ao nível de significância de 0,10.



A Tabela 16 apresenta as razões de chance de ocorrência de parto prematuro nos diferentes grupos de infecção, comparativamente ao grupo controle. Também são fornecidos os respectivos intervalos de confiança ao nível de 95%. É possível observar que a chance de ocorrência de partos prematuros em gestantes infectadas por *P. vivax* foi significativamente superior à do grupo controle (3,20 vezes ou 2,20 vezes maior), com Valor-P de 0,0257.

Tabela 16 – Razões de chance e intervalos de confiança de 95% para a ocorrência de partos prematuros, por tipo de infecção malárica, comparativamente ao grupo controle (estimativa 1)

	<b>Estimativa</b>	<b>Valor-P</b>	<b>Limite inferior</b>	<b>Limite superior</b>
<b>Controle</b>	1,00	-	-	-
<b><i>P. vivax</i></b>	<b>3,20</b>	0,0257	1,04	11,73
<b><i>P. falciparum</i></b>	3,38	0,0390	0,94	13,52
<b>Mista</b>	2,30	0,2903	0,35	12,32

Procedeu-se ao agrupamento das observações infectadas, para realizar novo teste. Os resultados são expressos na Tabela 17.

Tabela 17 – Tabela de contingência partos pré-termo ou termo/pós-termo – com número de casos e proporção na coluna –, segundo grupo controle ou infectado

	<b>Parto a termo ou pós-termo</b>	<b>Parto pré-termo</b>	<b>Total</b>
<b>Controle</b>	189 (0,974)	5 (0,026)	<b>194</b>
<b>Infecção</b>	291 (0,924)	24 0,076	<b>315</b>
<b>Total</b>	<b>480 (0,943)</b>	<b>29 (0,057)</b>	<b>509</b>

O Teste Exato de Fisher registra evidência da associação entre partos prematuros e a infecção malárica (Valor-P = 0,0177, teste bicaudal). A razão de chances (*odds ratio*) para partos prematuros entre infectadas e não infectadas foi de



3,11. Isso significa que a chance de ocorrência de parto prematuro entre as gestantes infectadas é 2,11 vezes maior. O intervalo de confiança para essa razão de chances é: [1,14; 10,62].

#### 4.4.3. Ocorrência de partos normais ou cesáreas

Além dos critérios de exclusão já observados nas duas análises, para esta seção foram excluídas também as gestantes sem informação sobre o tipo de parto. A base de dados resultante contém 508 observações. A Tabela 18 apresenta a distribuição de gestantes segundo tipo de parto e grupo de infecção.

Tabela 18 – Tabela de contingência para partos normais ou cesárea – com número de casos e proporção na coluna –, segundo grupo controle ou parasitário

	<b>Parto normal</b>	<b>Parto cesárea</b>	<b>Total</b>
<b>Controle</b>	86 (0,443)	108 (0,557)	<b>194</b>
<b><i>P. vivax</i></b>	102 (0,618)	63 (0,382)	<b>165</b>
<b><i>P. falciparum</i></b>	61 (0,629)	36 (0,371)	<b>97</b>
<b>Mista</b>	34 (0,654)	18 (0,346)	<b>52</b>
<b>Total</b>	<b>283</b> <b>(0,557)</b>	<b>225</b> <b>(0,443)</b>	<b>508</b>

É possível observar que a proporção de partos normais no grupo controle é menor do que a do total de observações. O oposto ocorre nos grupos com infecções maláricas. Assim, o Teste Exato de Fisher, bicaudal foi capaz de identificar associação significativa ao nível descritivo (Valor-P) de 0,0009. Isto pode sugerir maior facilidade de parto normal nas gestantes infectadas. A Tabela 19 apresenta os resultados para as razões de chance de ocorrência de parto cesárea.



Tabela 19 – Razões de chance e intervalos de confiança de 95% para a ocorrência de partos cesárea, por tipo de infecção malárica, comparativamente ao grupo controle (estimativa 1)

	Estimativa	Valor-P	Limite inferior	Limite superior
<b>Controle</b>	1,00	-	-	-
<b><i>P. vivax</i></b>	<b>0,49</b>	0,0010	0,31	0,77
<b><i>P. falciparum</i></b>	<b>0,47</b>	0,0029	0,28	0,80
<b>Mista</b>	<b>0,42</b>	0,0074	0,21	0,83

Com isso, é possível afirmar que as chances de ocorrência de parto cesárea, diante da amostra observada, são significativamente menores entre as gestantes infectadas por malária (nos três tipos de infecção). A chance de infectadas com *P. vivax* terem cesárea, por exemplo, é 51% menor que a do grupo controle.

## 5. Conclusões

Pelas análises estatísticas aqui apresentadas foi possível verificar efeitos significativos do tipo de infecção, idade da mãe, local de residência, altura da mãe, recorrência de abortos anteriores, sexo do recém-nascido e número de gestações nas variáveis respostas peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico dos recém-nascidos.

Pela Análise de Variância Multivariada foi possível verificar redução significativa de:

- Peso do recém-nascido em gestantes infectadas por *P. vivax*, em 106 g, na comparação com o grupo de observações controle, tudo o mais fixado (Valor-P = 0,023).
- No perímetro cefálico de recém-nascidos de gestantes infectadas por *P. vivax*, em 0,5 cm, em comparação com o grupo controle, tudo o mais fixado (Valor-P = 0,003).



- No perímetro cefálico de recém-nascidos de gestantes infectadas por *P. falciparum*, em 0,7 cm, em comparação com o grupo controle, tudo o mais fixado (Valor-P < 0,001).

O modelo de Análise de Variância (ANOVA) identificou efeito significativo de grupo de infecção, escolaridade, número de gestações e outro tipo de prevenção à malária no ganho de peso materno. A infecção por *P. vivax* provoca a redução média de 2,3 kg no ganho de peso da gestante, em comparação com o grupo controle, tudo o mais fixado (Valor-P < 0,001).

Já o Modelo Aditivo Generalizado para Localização, Escala e Forma (GAMLSS) possibilitou verificar a redução significativa de 37,9 g no peso placentário de gestantes infectadas por *P. vivax*, em comparação com o grupo controle, tudo o mais fixado (Valor-P = 0,012).

Testes Exatos de Fisher permitiram verificar associação significativa entre malária e partos prematuros (Valor-P = 0,018) e a ocorrência da doença e de partos normais (Valor-P < 0,001). Não houve associação significativa das diferentes categorias malária com aborto ou natimortalidade (Valor-P = 0,222). No entanto, agrupando as categorias de malária, foi identificada a associação dela com esses dois desfechos gestacionais desfavoráveis ao nível de significância de 0,10.

Por fim, como optou-se por analisar descritivamente somente, devido ao baixo número de observações, o grupo de recém-nascidos prematuros (idades gestacionais de até 36 semanas), foi possível verificar indícios de efeitos de grupo de infecção e de idade gestacional no peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico de recém-nascidos, no ganho de peso materno e no peso da placenta, apenas nesse nível de exploração da amostra. Tais indícios poderão, possivelmente, ser confirmados em estudos futuros, com amostras maiores de prematuros.



## **Apêndice A:**

## **Gráficos**



## A1 – Gráficos sobre peso, estatura, Índice de Rohrer, perímetro cefálico do recém-nascido por variáveis de interesse

Gráfico A1.1 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por grupo controle ou tipo de parasita da infecção

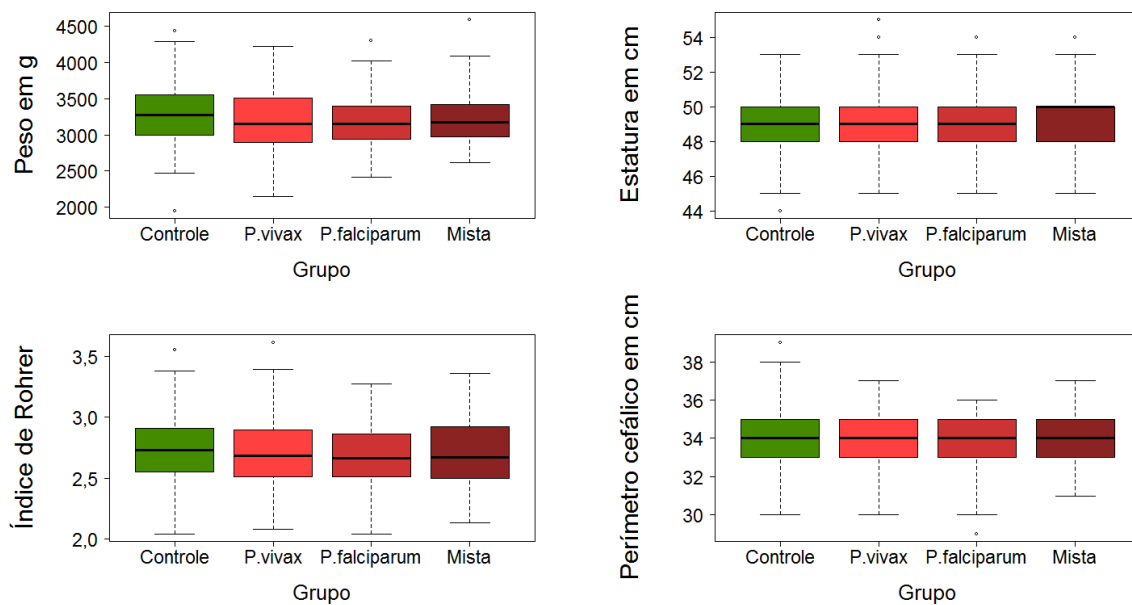




Gráfico A1.2 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por grupo etário

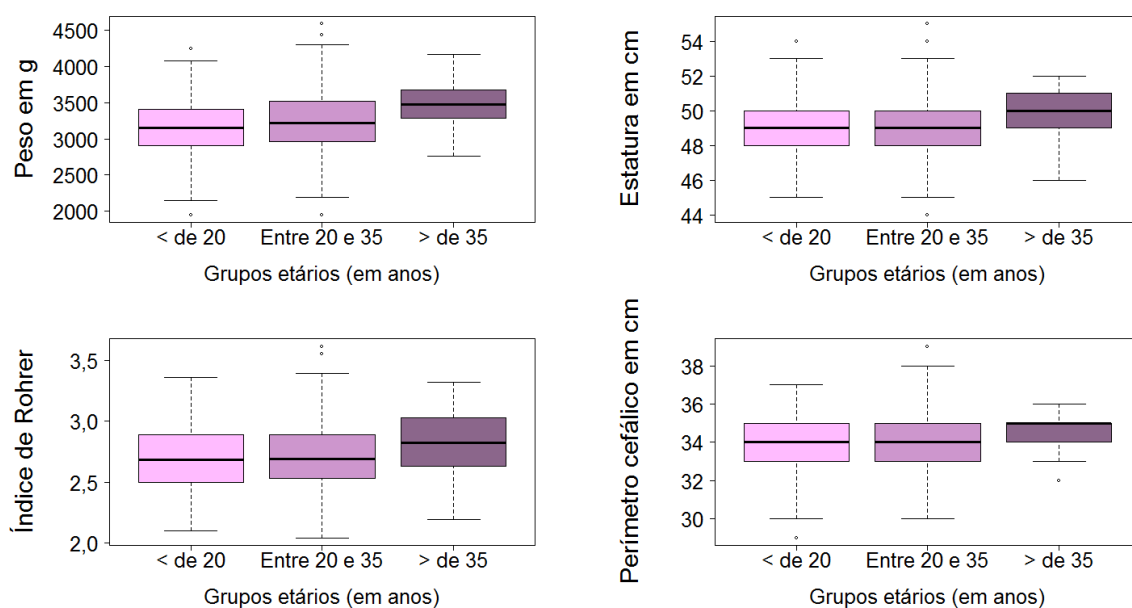


Gráfico A1.3 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por estado civil

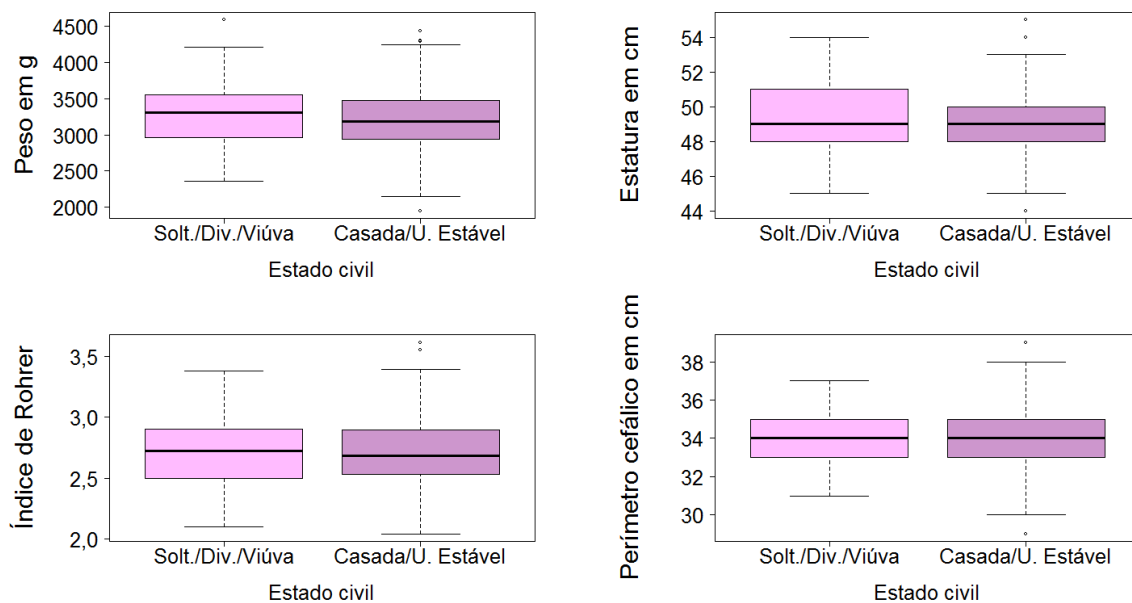




Gráfico A1.4 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por escolaridade

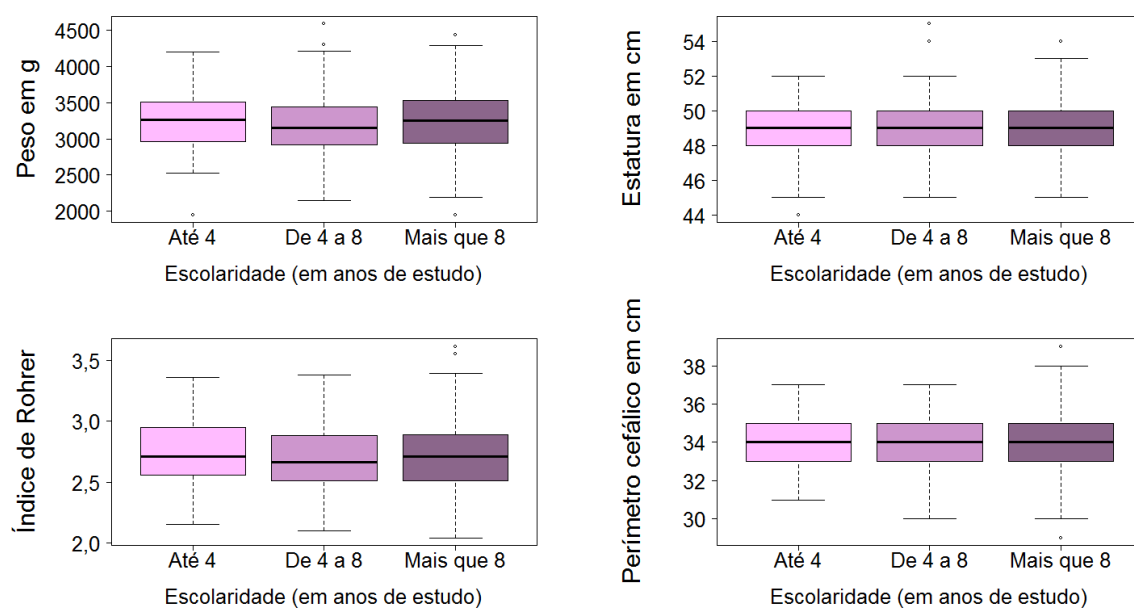


Gráfico A1.5 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por local de residência

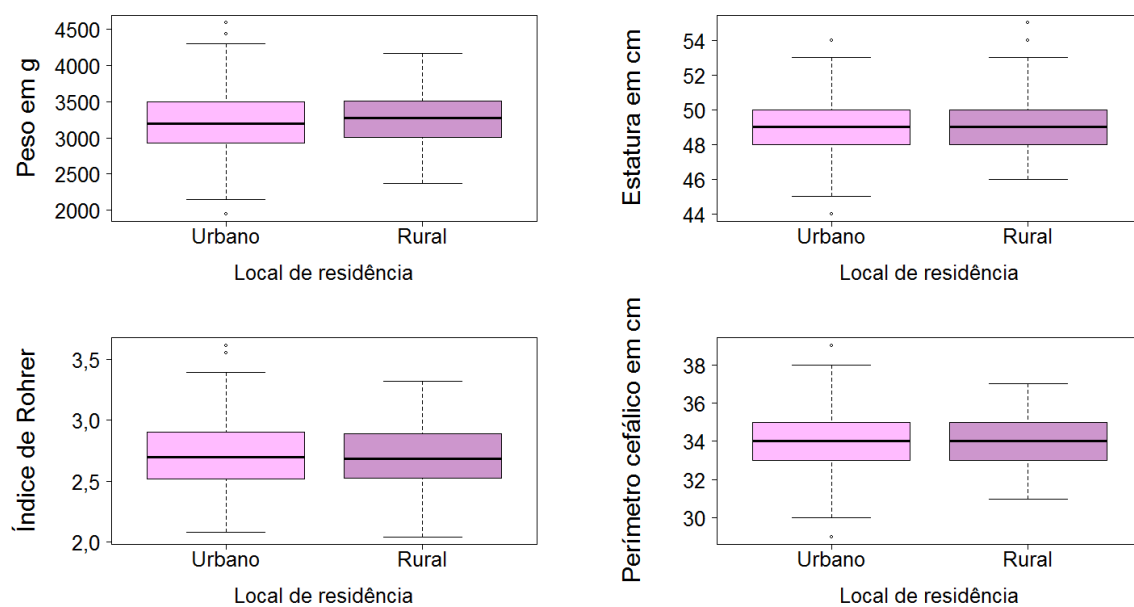




Gráfico A1.6 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por recebimento ou não de auxílio do governo

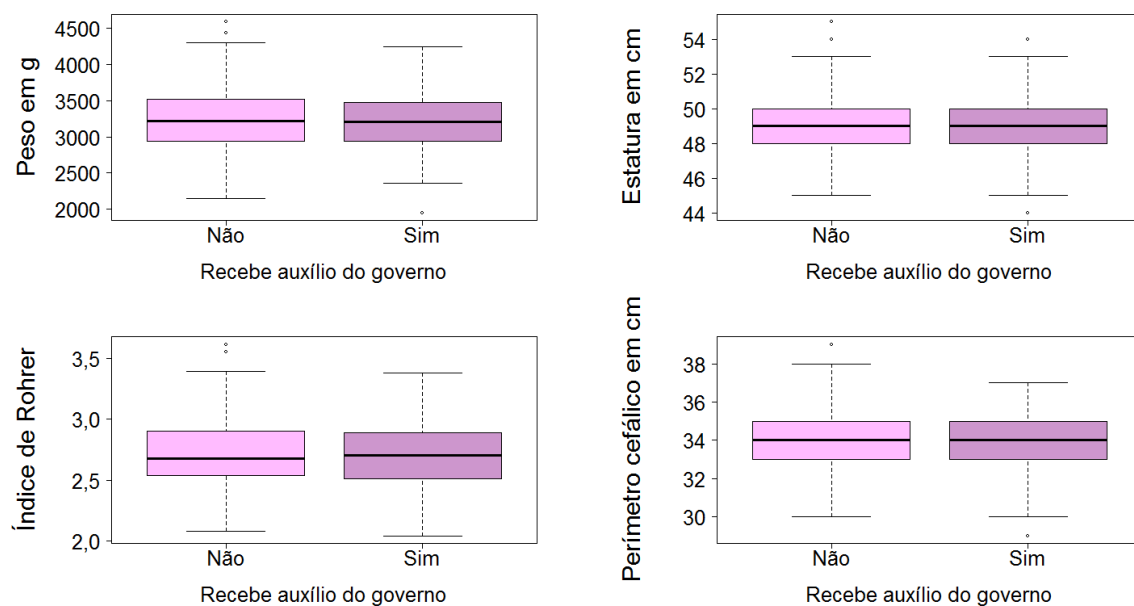


Gráfico A1.7 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por renda

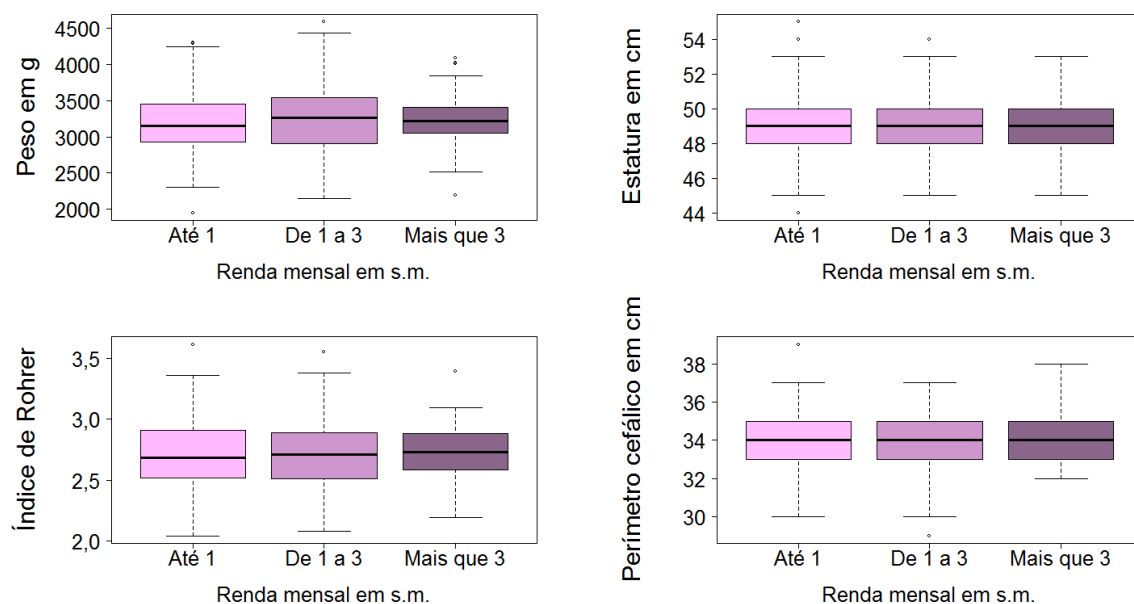




Gráfico A1.8 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por altura da mãe

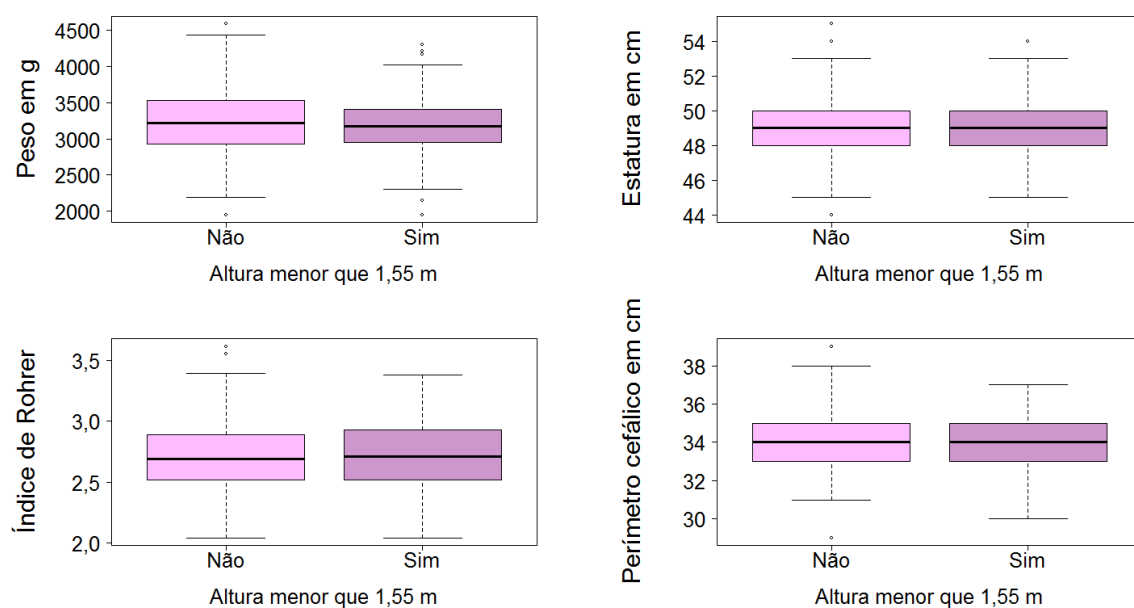


Gráfico A1.9 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por peso da mãe no início da gestação

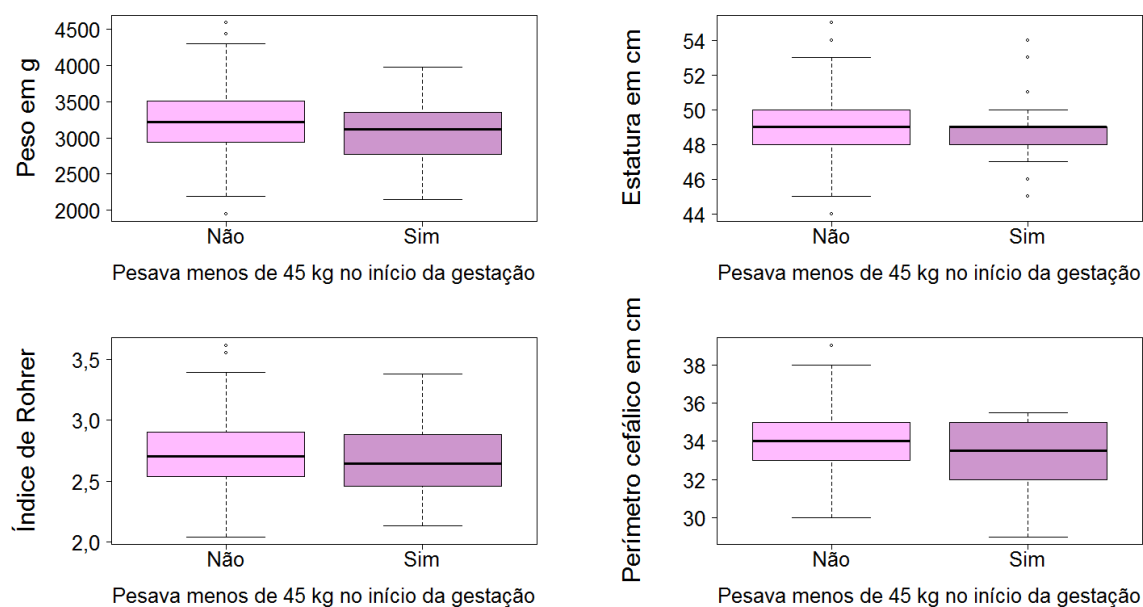




Gráfico A1.10 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por ter apresentado, em gestações anteriores, recém-nascido com baixo peso

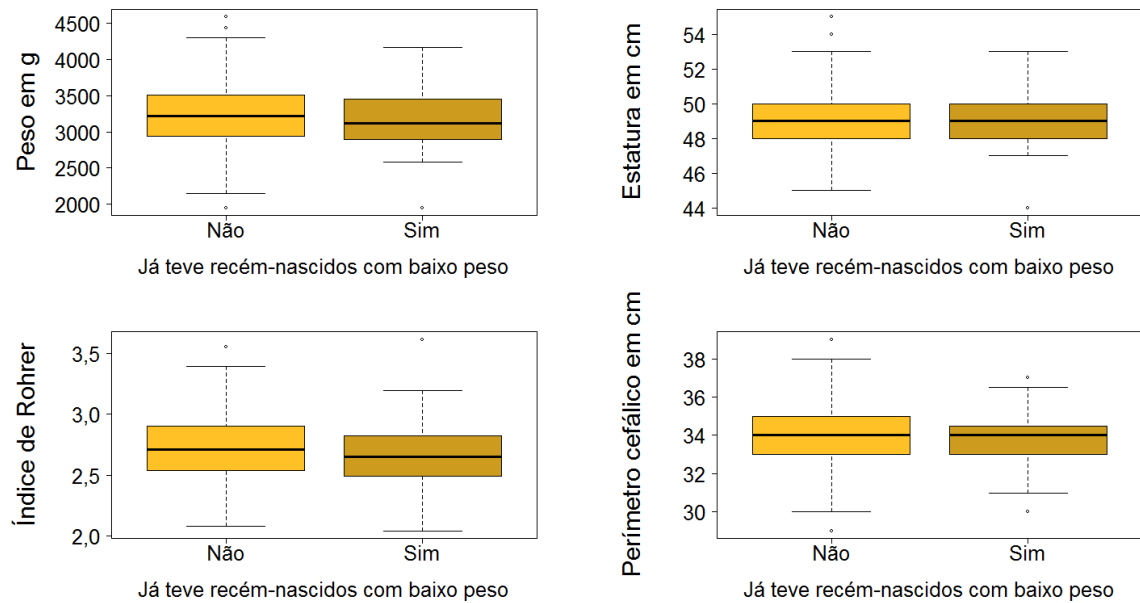


Gráfico A1.11 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por ter apresentado dois ou mais abortos (sim ou não)

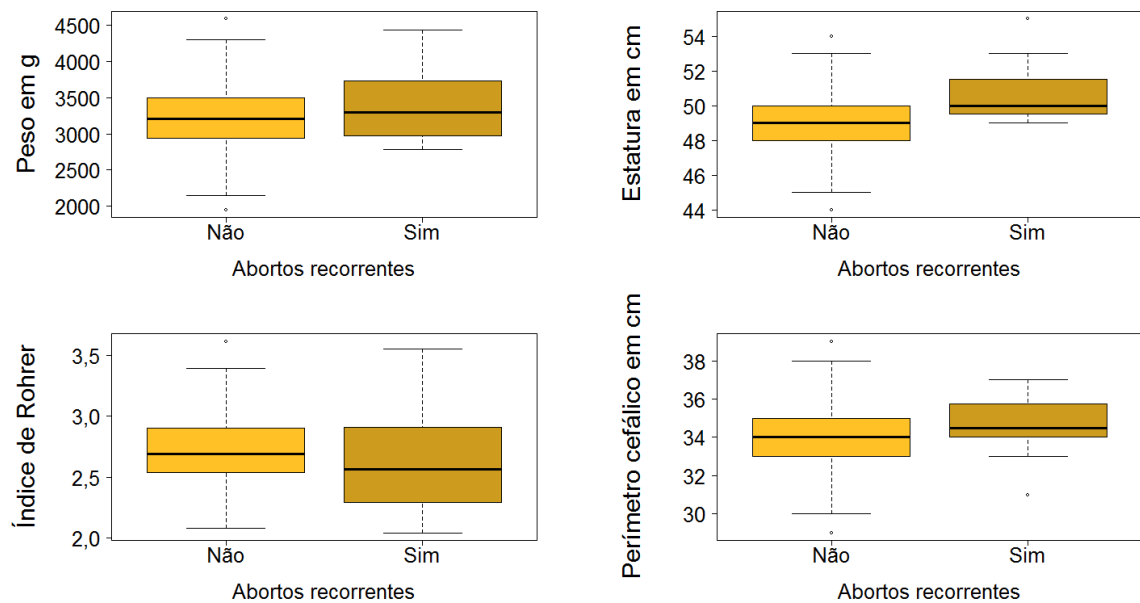




Gráfico A1.12 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por sexo do recém-nascido

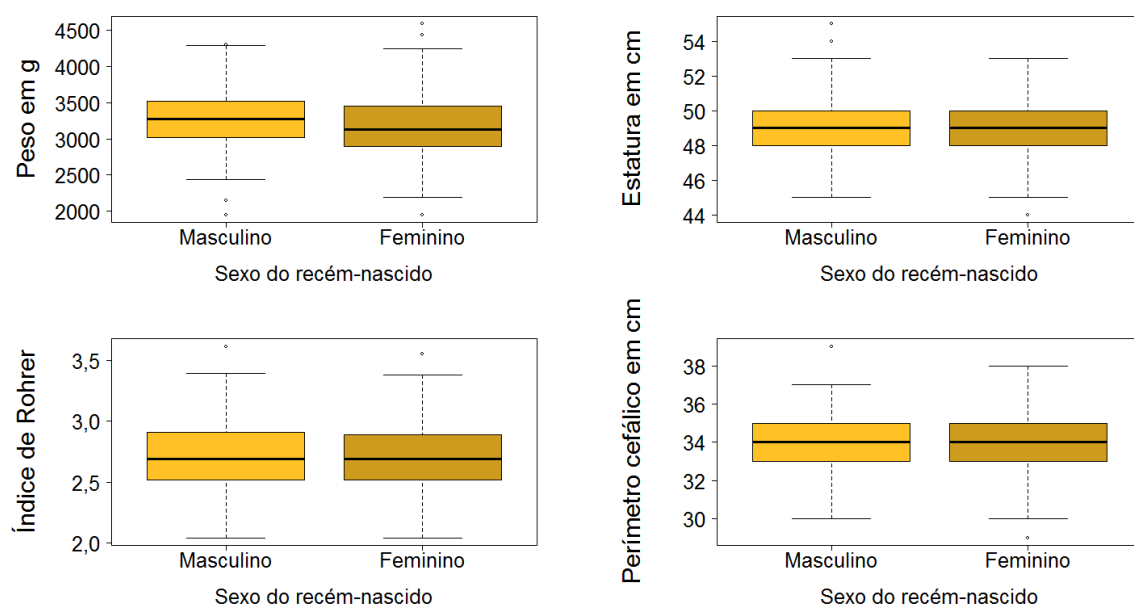


Gráfico A1.13 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por registro de anemia na gestação

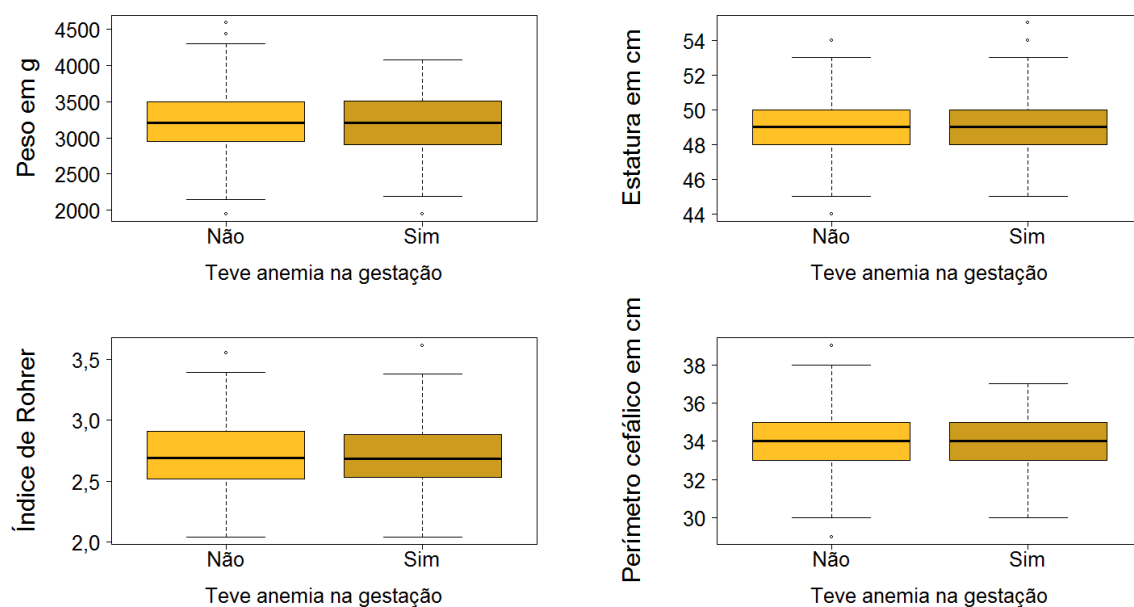




Gráfico A1.14 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por paridade gestacional

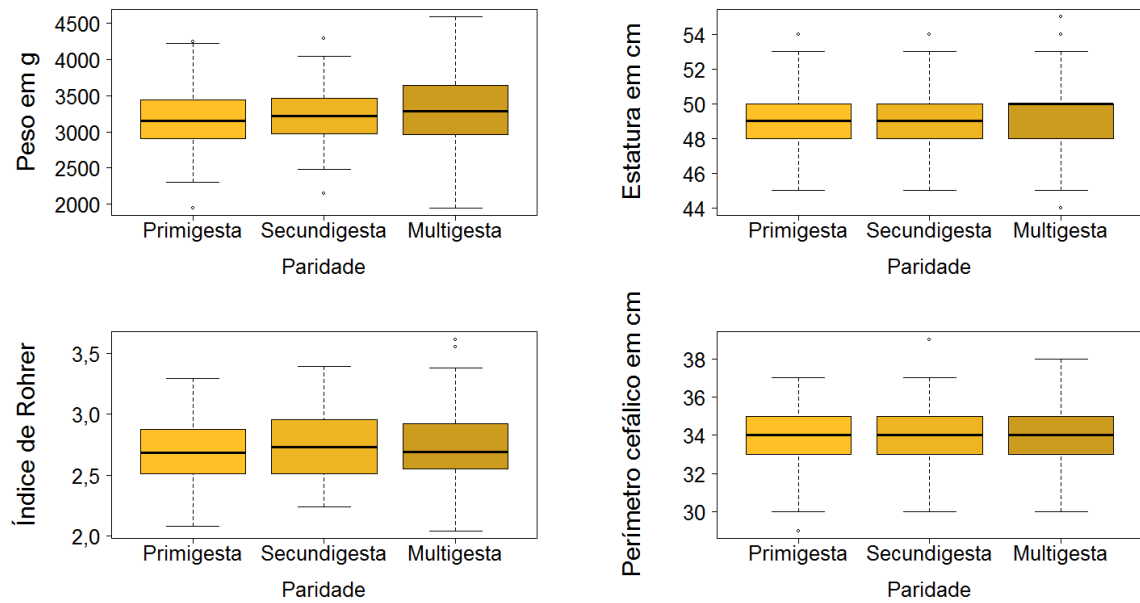


Gráfico A1.15 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por parasitemia máxima registrada nas infecções (ou sem parasitemia)

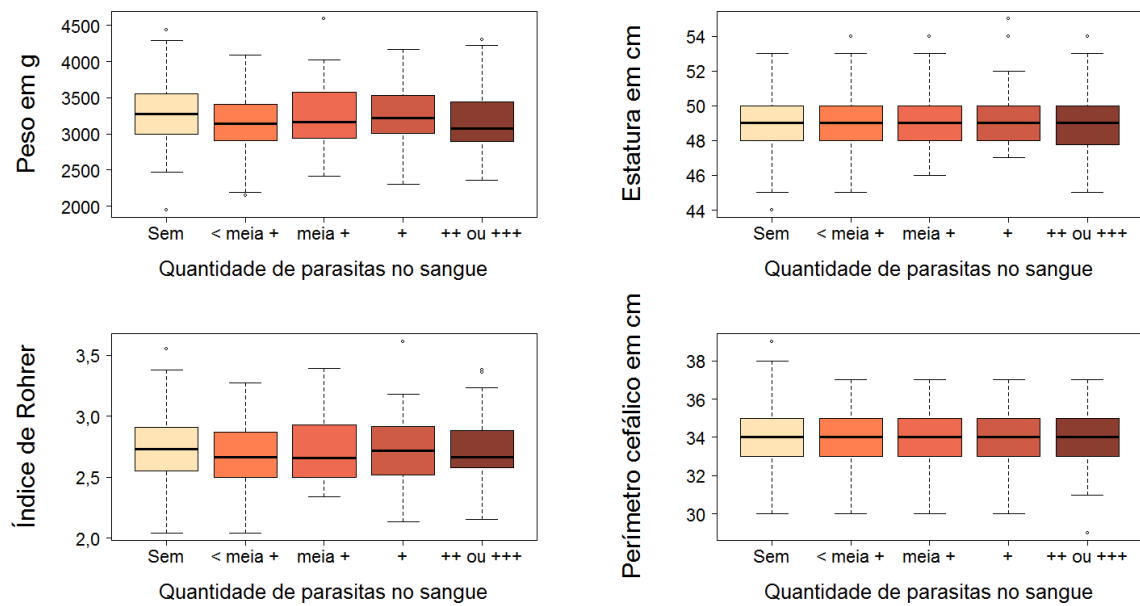




Gráfico A1.16 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por primo-infecção (sim, não ou não teve infecção malárica)

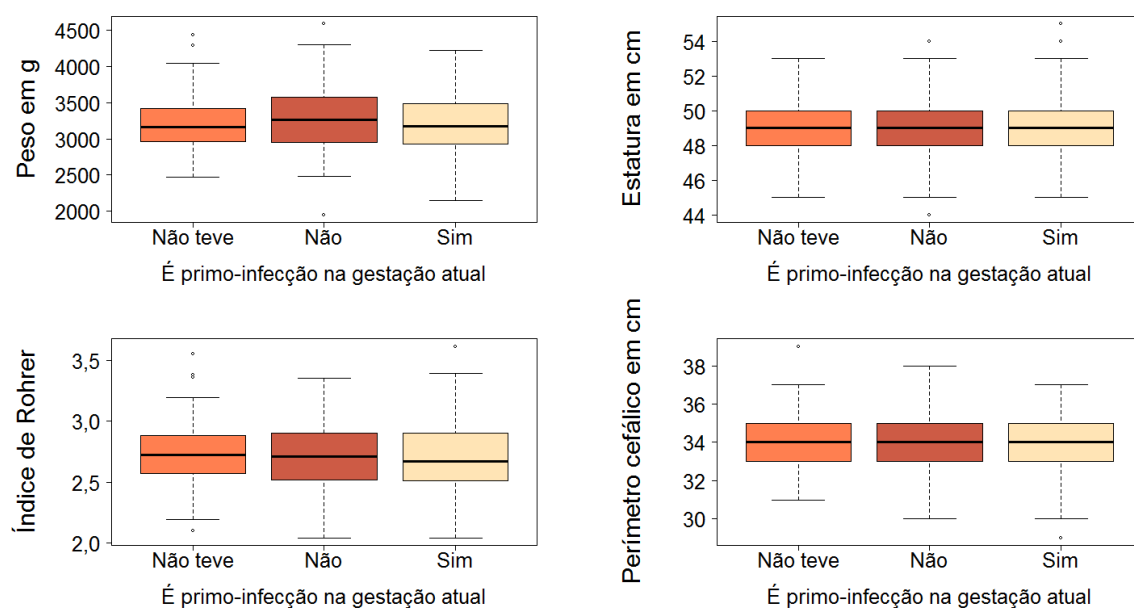


Gráfico A1.17 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por período gestacional em que ocorreram (ou não) as infecções

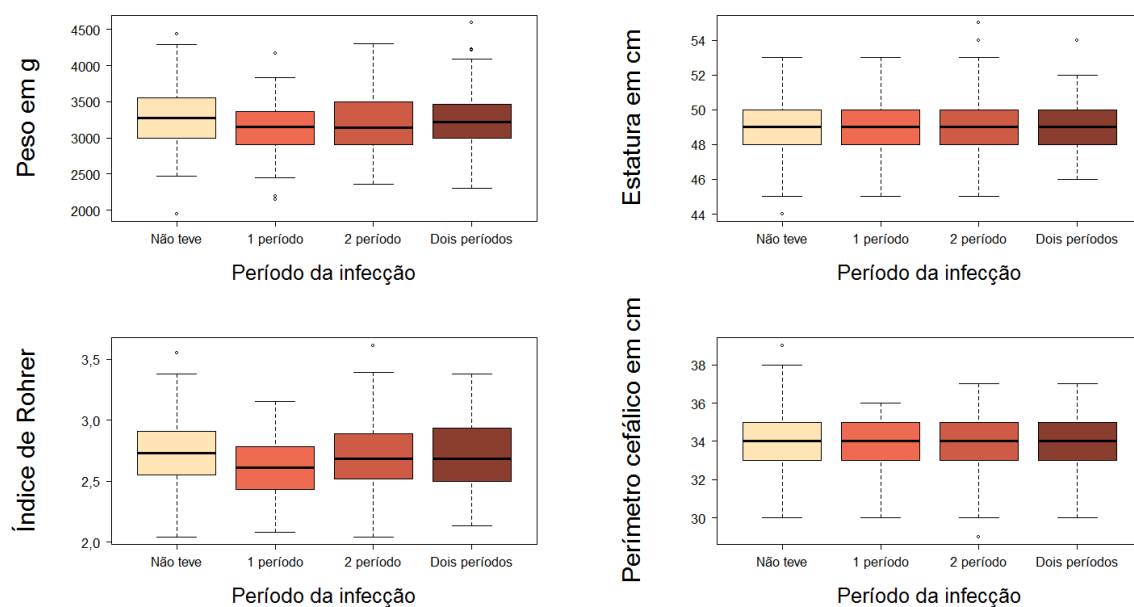




Gráfico A1.18 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por tipo de cortinado e prática de dormir ou não embaixo dele (não tem; não dorme e é não impregnado; não dorme e é impregnado; dorme e é não impregnado; dorme e é impregnado)

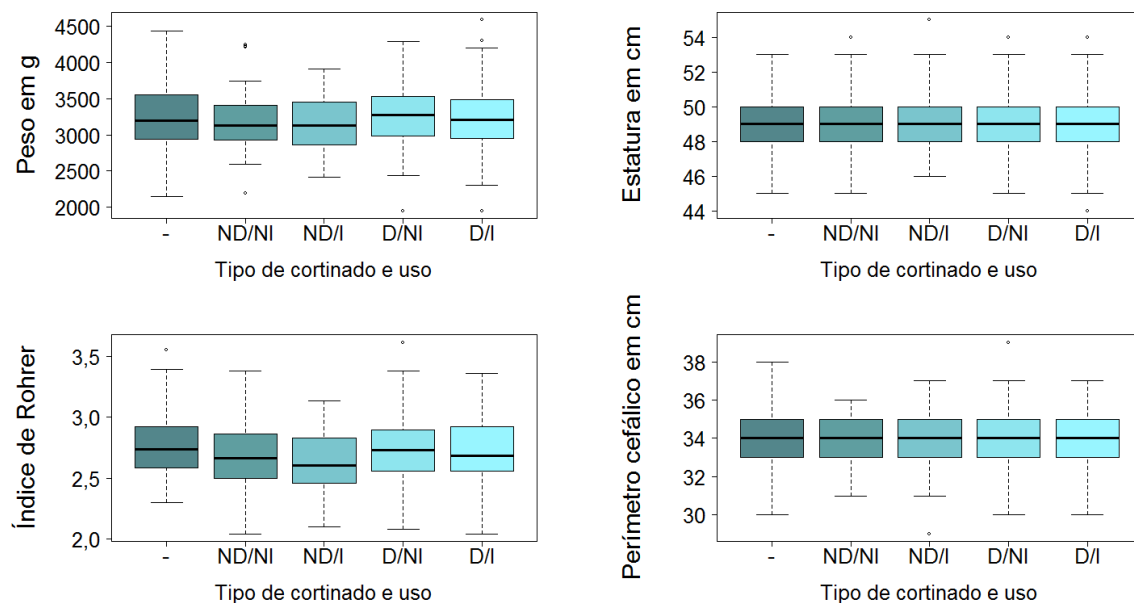


Gráfico A1.19 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por borrifação anual com inseticida (sim ou não)

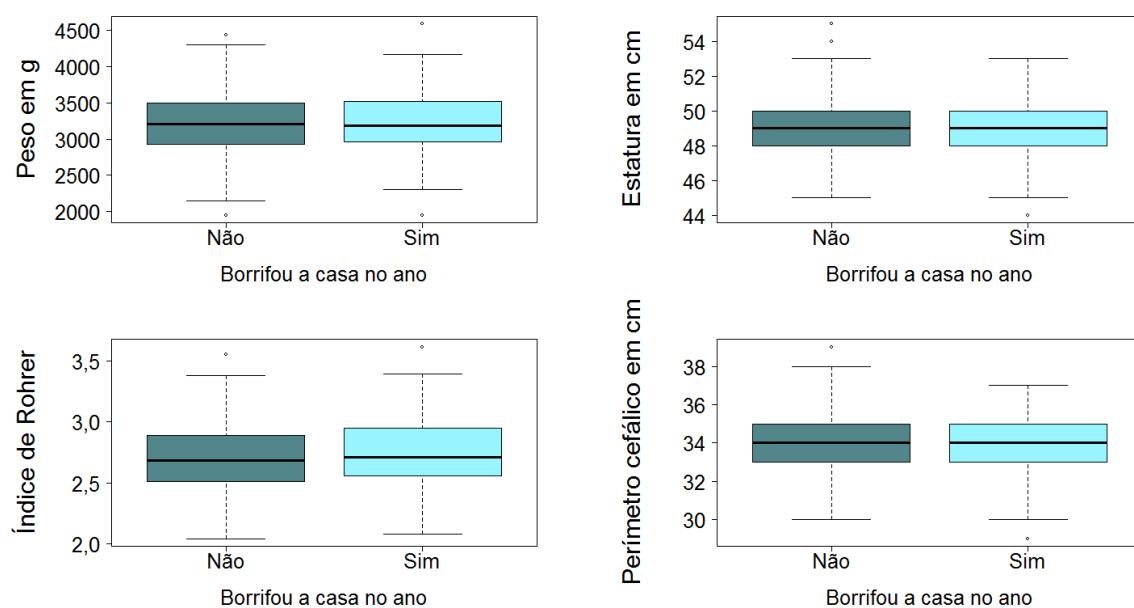
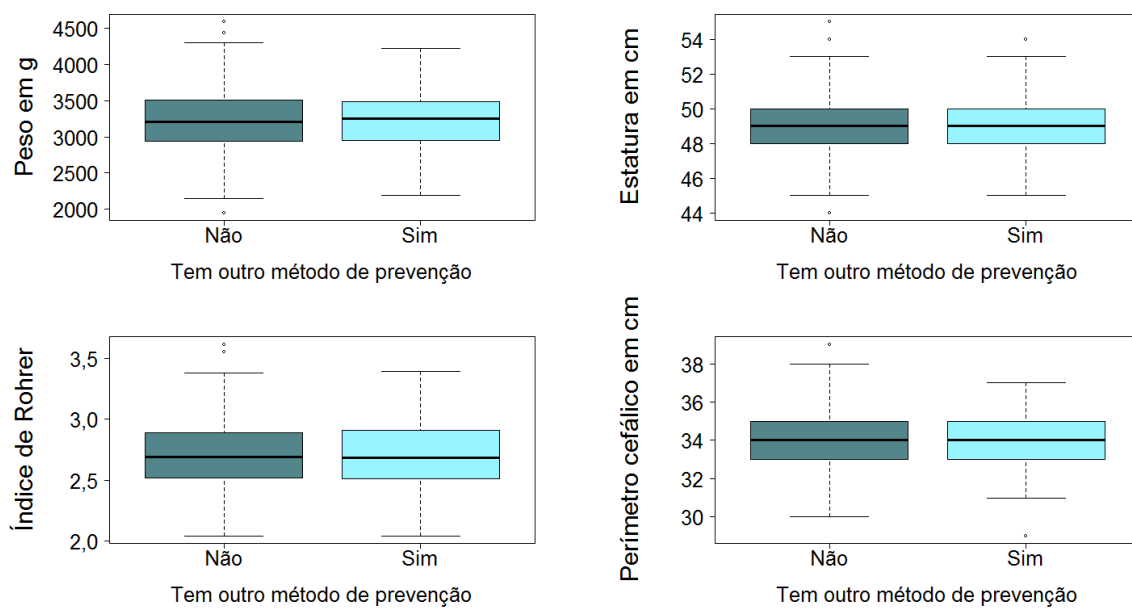




Gráfico A1.20 – Peso, estatura, Índice de Rohrer e perímetro cefálico do recém-nascido por presença de algum outro método de prevenção contra malária





## A2 – Gráficos sobre aumento de peso da gestante

Gráfico A2.1 – Ganho de peso da gestante por grupo controle ou parasitário

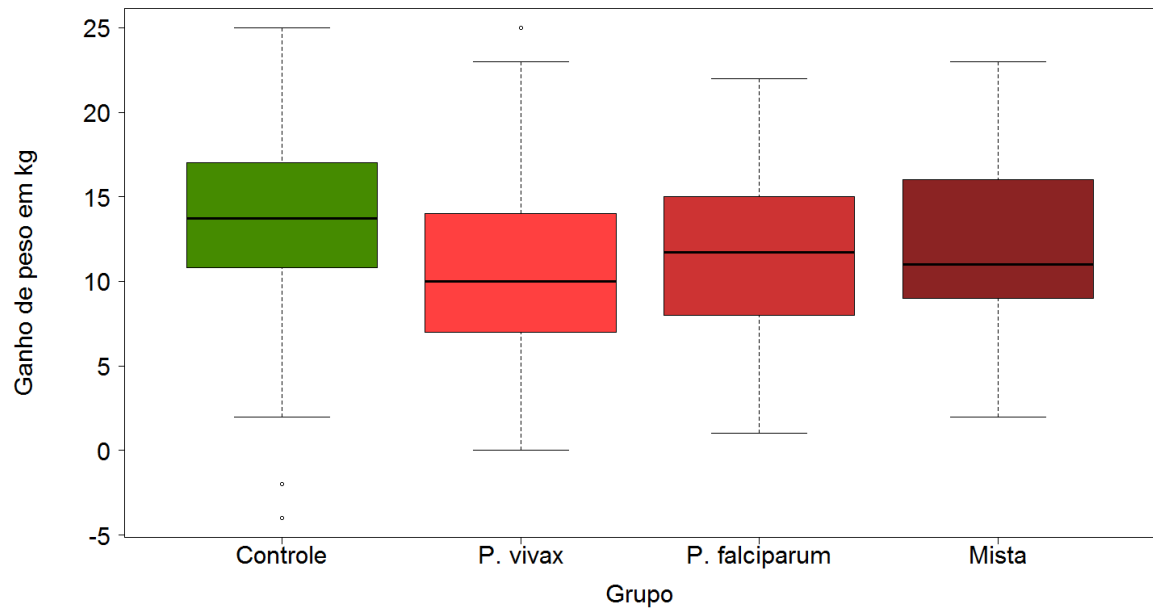


Gráfico A2.2 – Ganho de peso da gestante por grupos etários

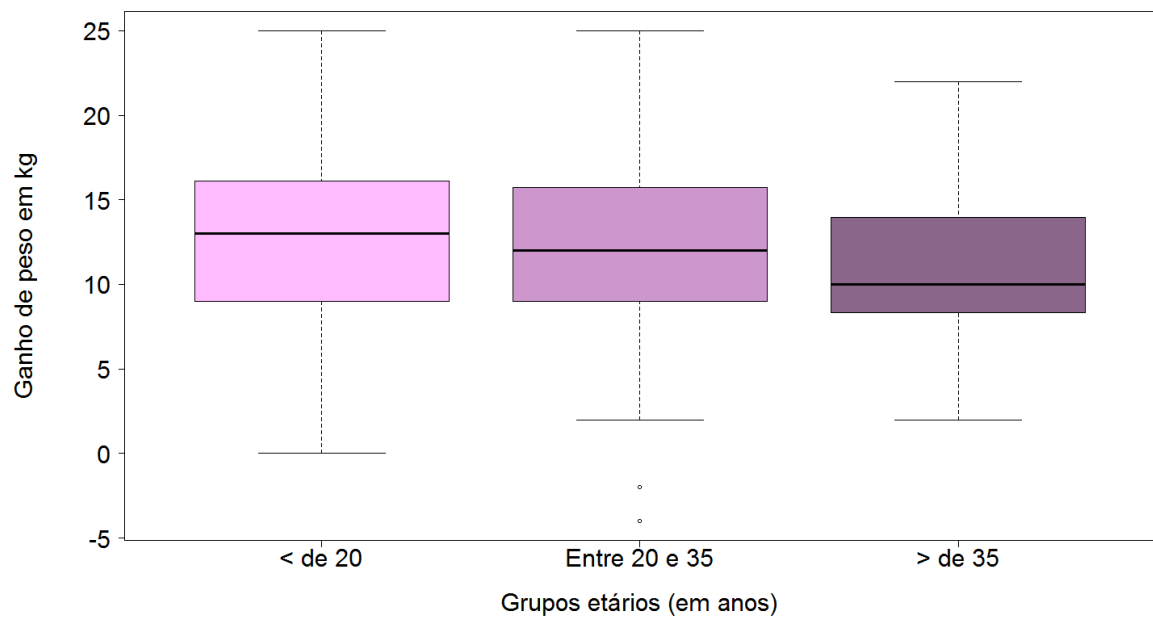




Gráfico A2.3 – Ganho de peso da gestante por renda, auxílio do governo, local de residência e escolaridade

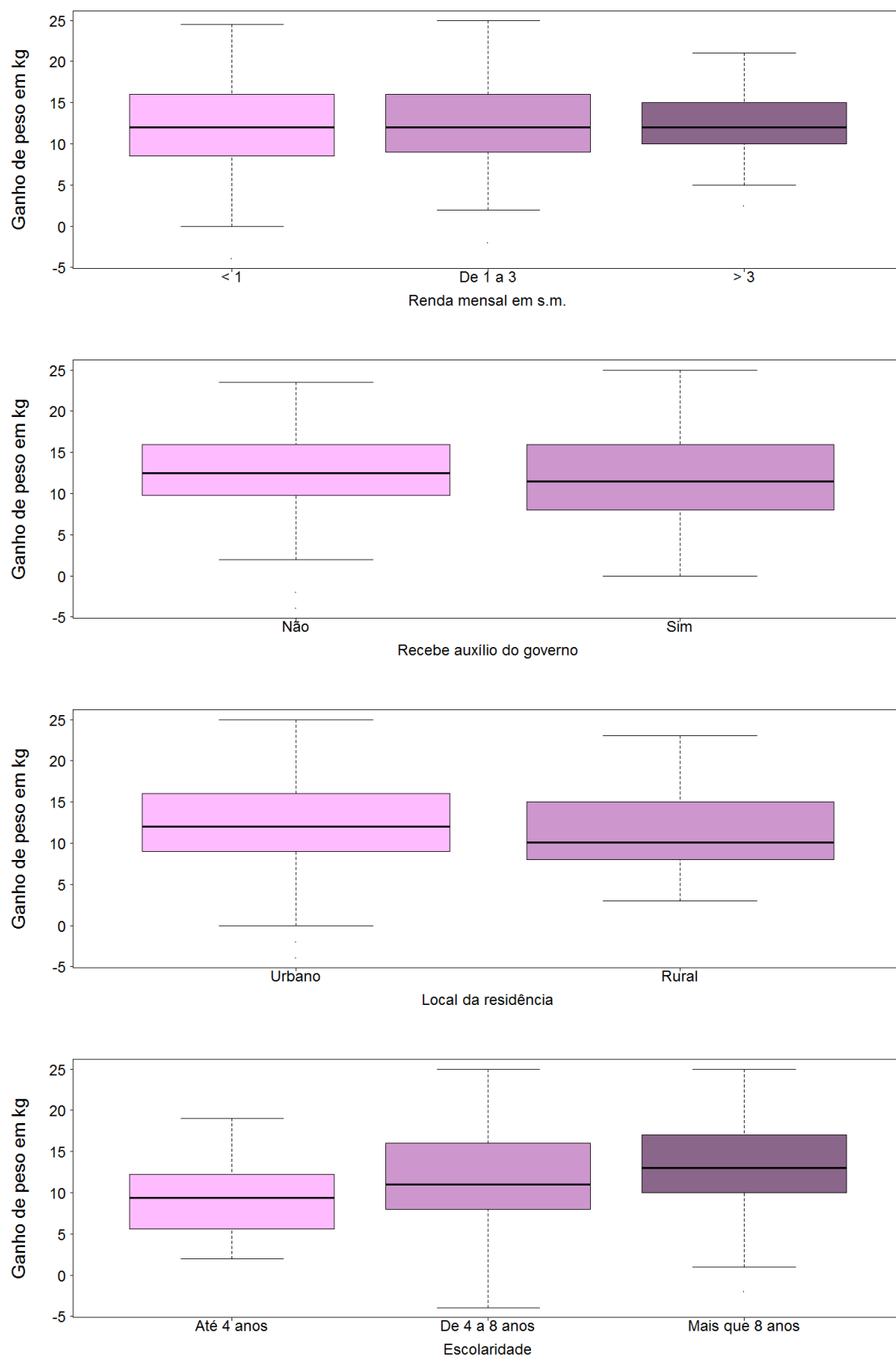




Gráfico A2.4 – Ganho de peso da gestante por altura da mãe e peso no início da gestação

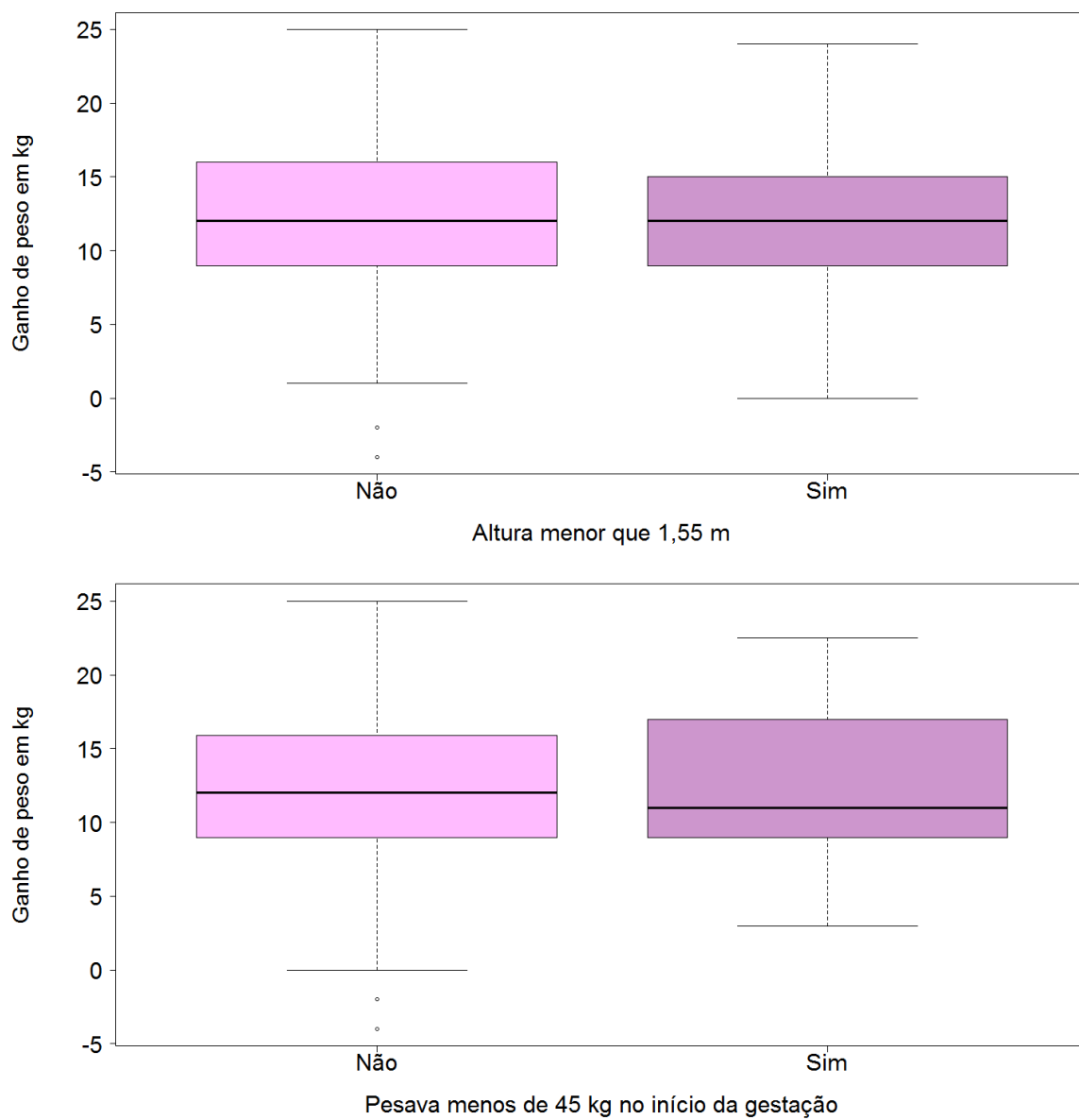




Gráfico A2.5 – Ganho de peso da gestante por abortos recorrentes, anemia na gestação, paridade gestacional e sexo do recém-nascido

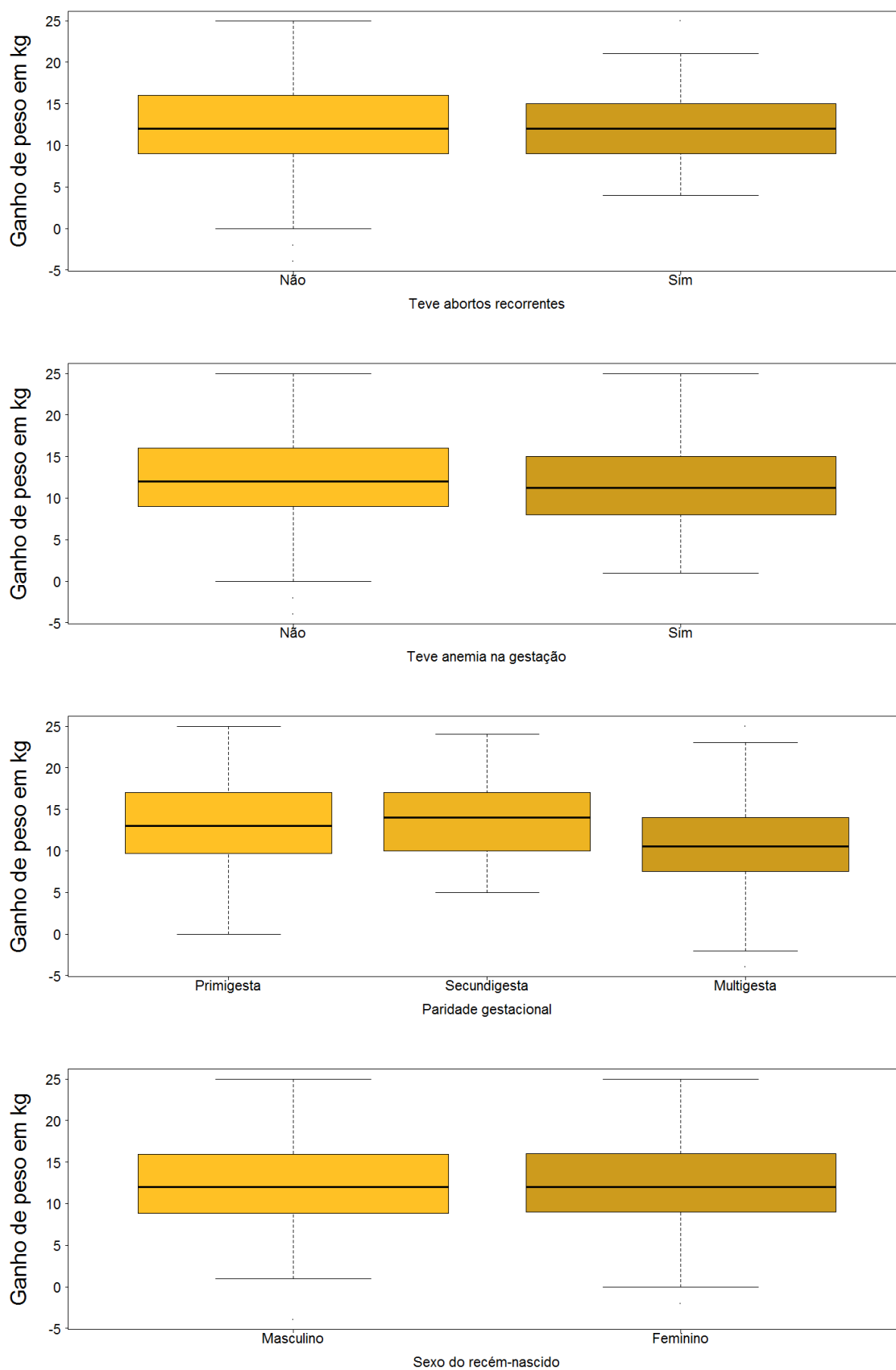




Gráfico A2.6 – Ganho de peso da gestante por parasitemia máxima registrada

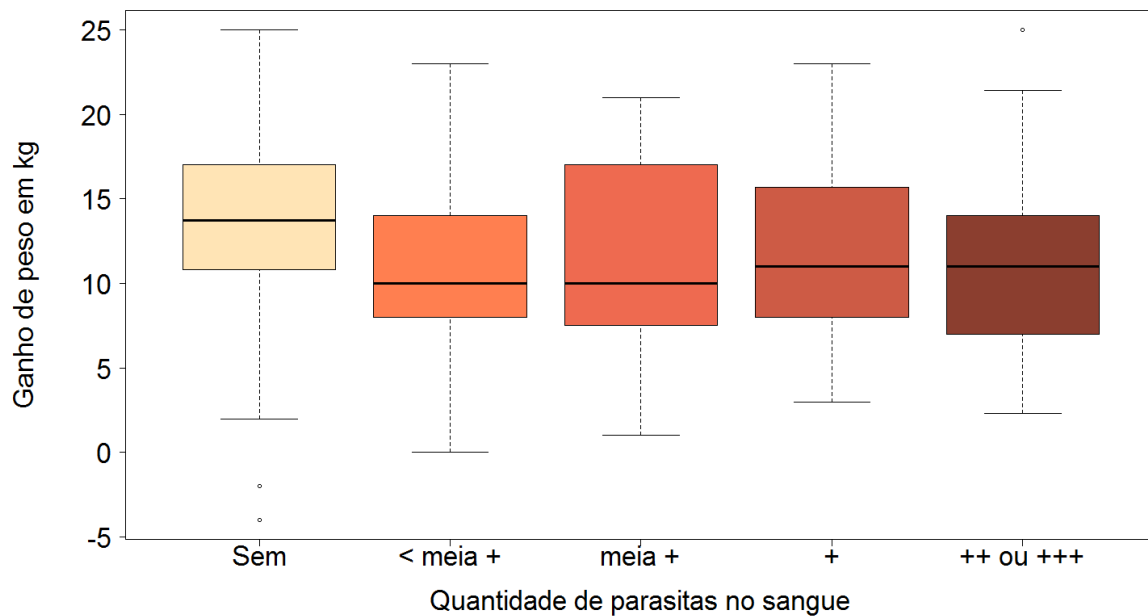


Gráfico A2.7 – Ganho de peso da gestante por período de infecção

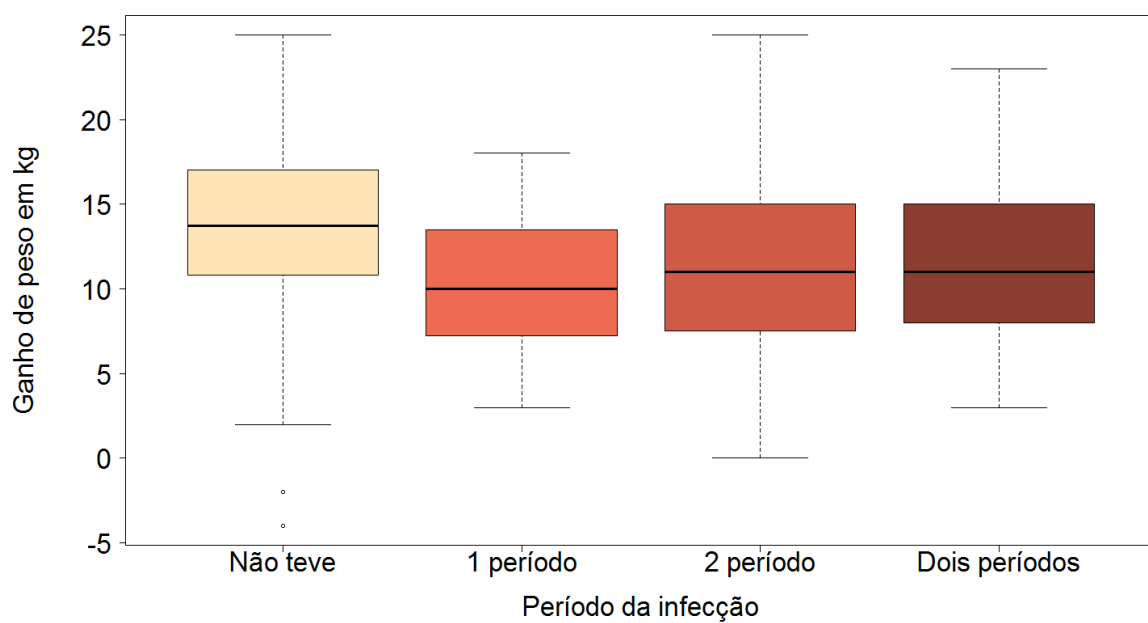




Gráfico A2.8 – Ganho de peso da gestante por primo-infecção (sim, não ou não foi infectada)

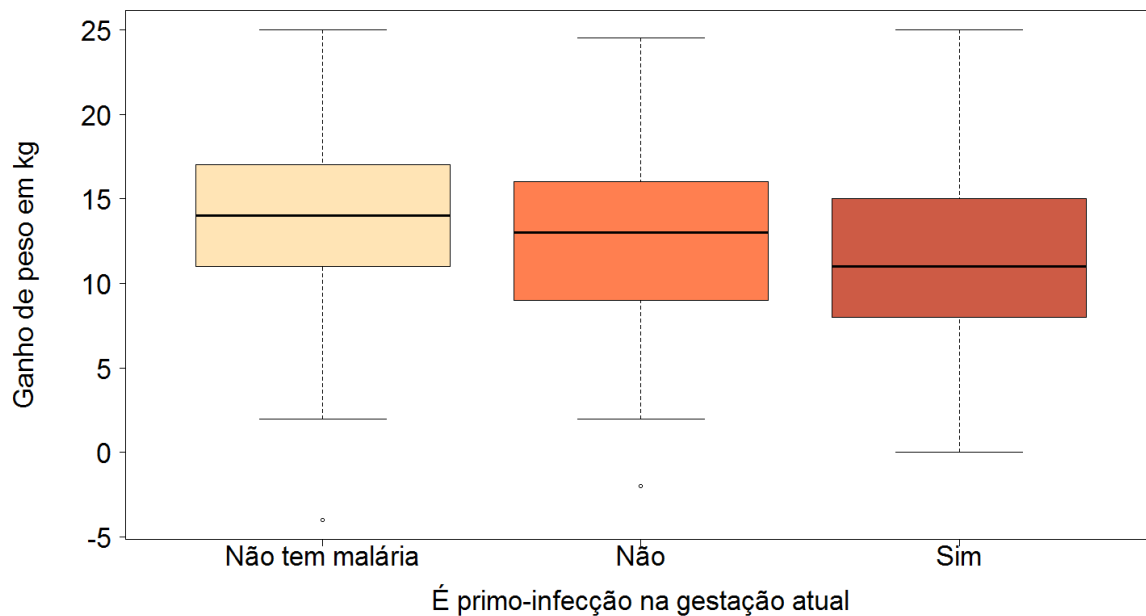


Gráfico A2.9 – Ganho de peso da gestante por quantidade de infecções durante a gestação

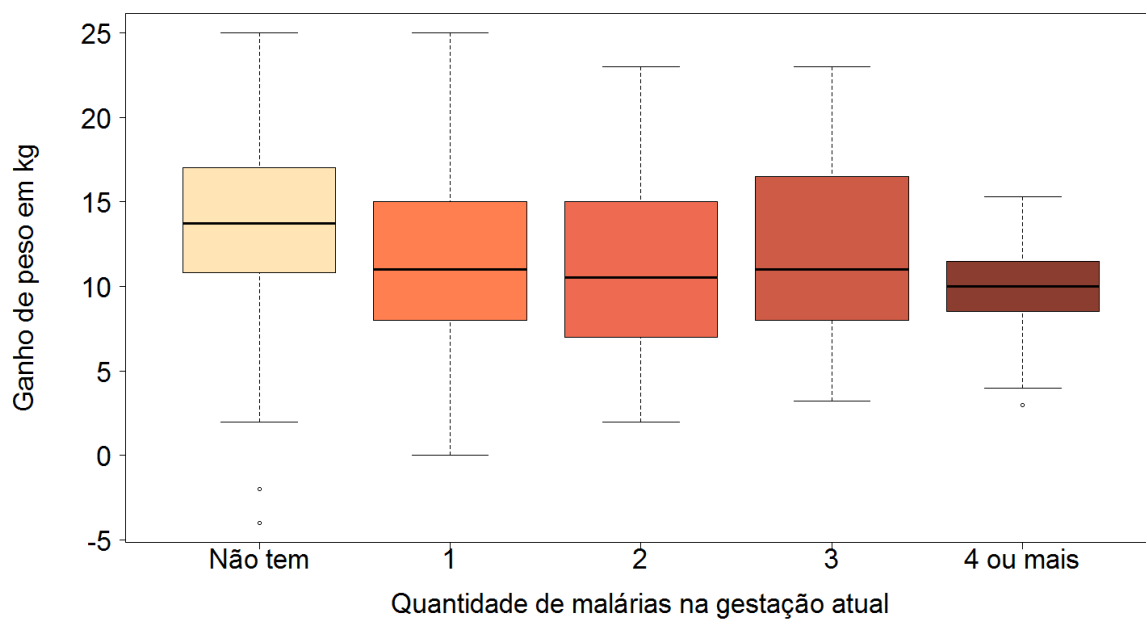
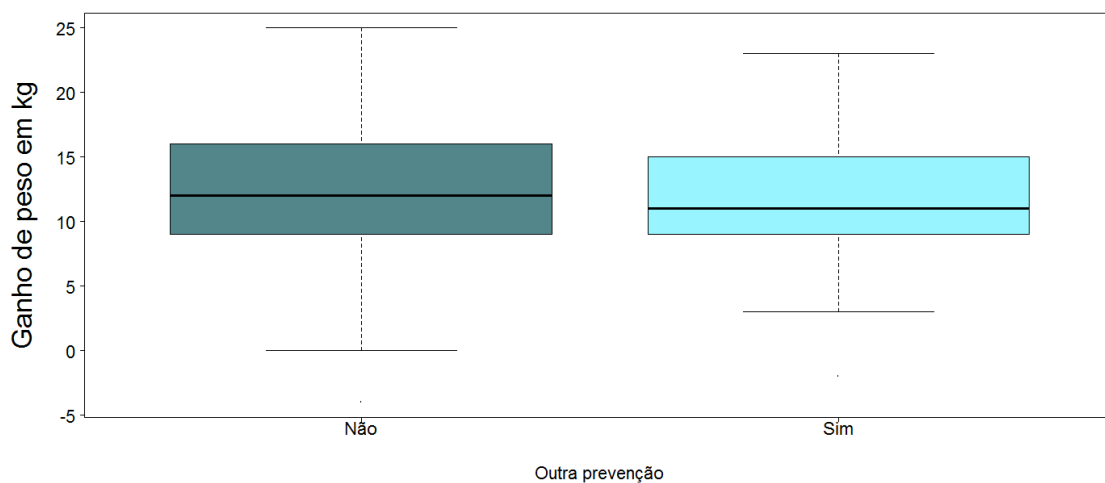
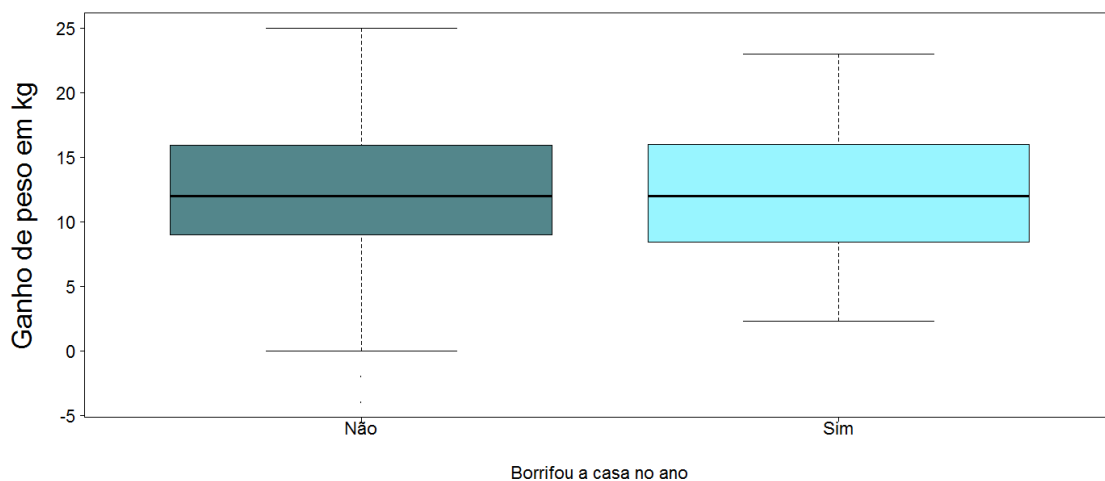
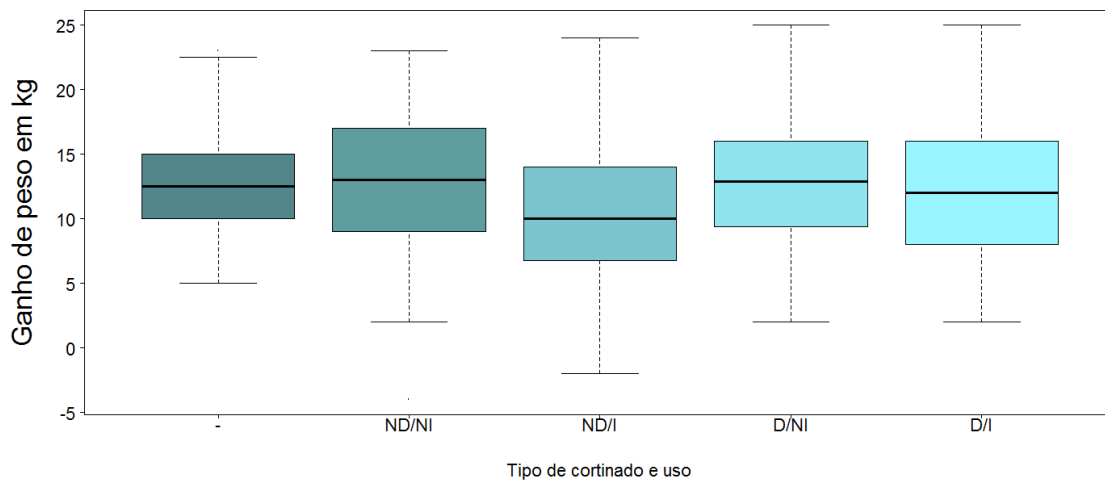




Gráfico A2.10 – Ganho de peso da gestante por tipo de cortinado e prática de dormir ou não embaixo dele (não tem; não dorme e é não impregnado; não dorme e é impregnado; dorme e é não impregnado; dorme e é impregnado); borrifação anual e outros métodos de prevenção





### A3 – Gráficos relacionados ao peso da placenta

Gráfico A3.1 – Peso placentário corrigido, por grupo controle ou parasitário

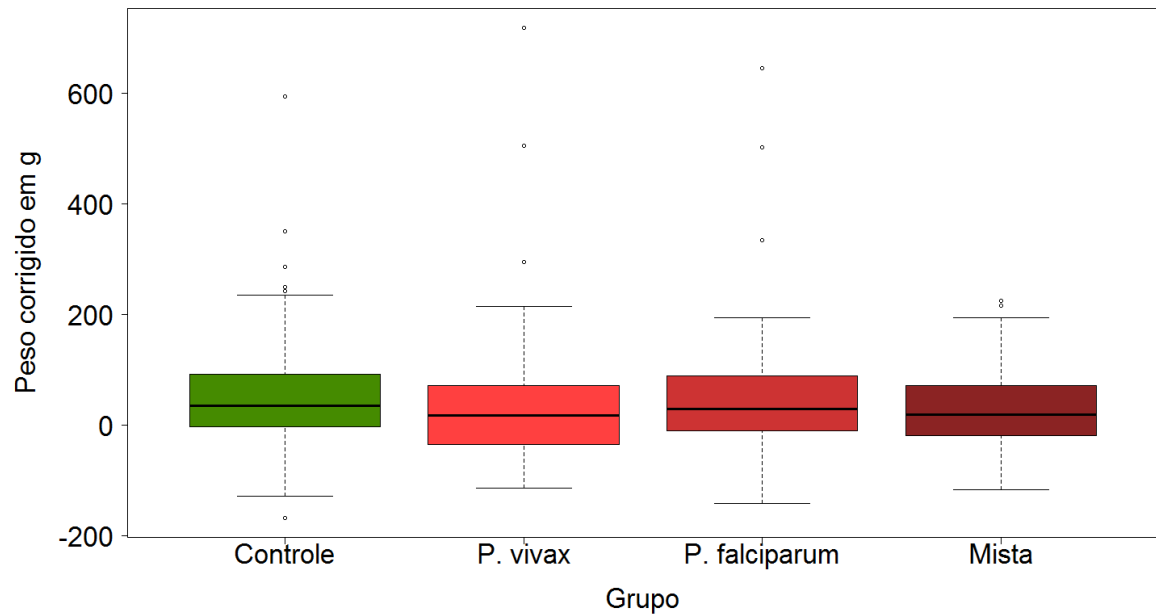


Gráfico A3.2 – Peso placentário corrigido, por grupos etários

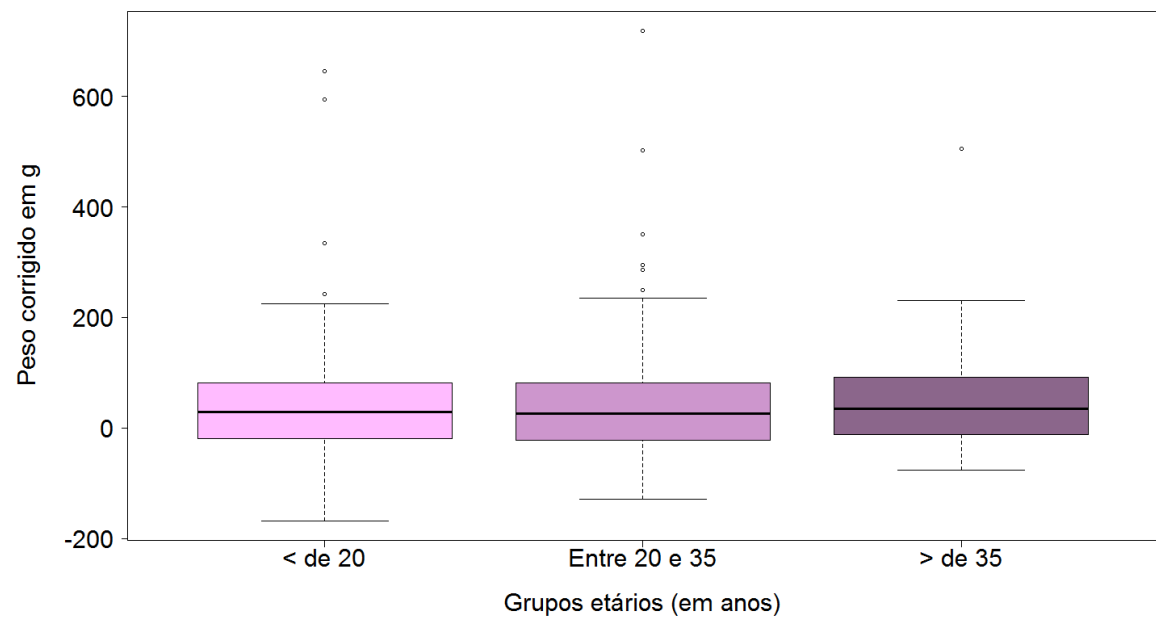




Gráfico A3.3 – Peso placentário corrigido, por renda, auxílio do governo, local de residência e escolaridade

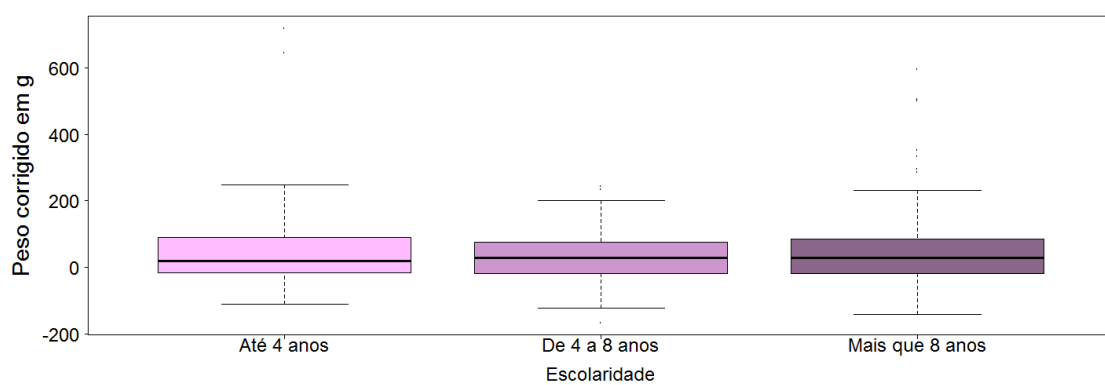
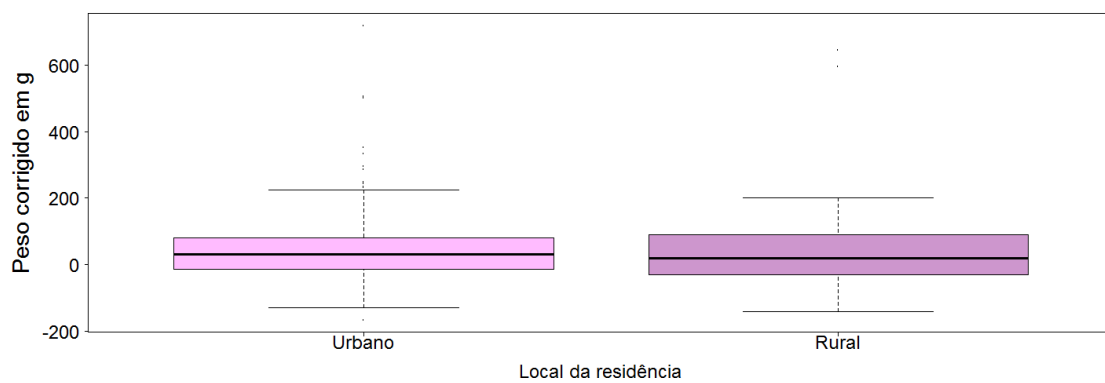
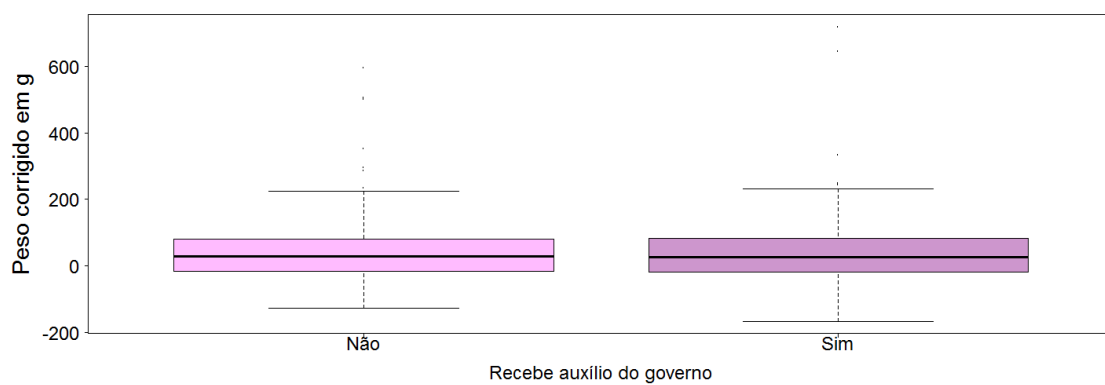
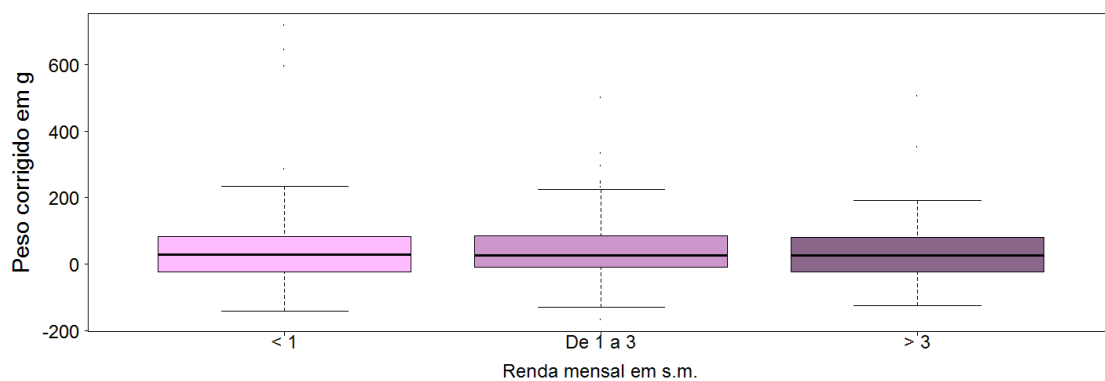




Gráfico A3.4 – Peso placentário corrigido, por altura da mãe e peso no início da gestação

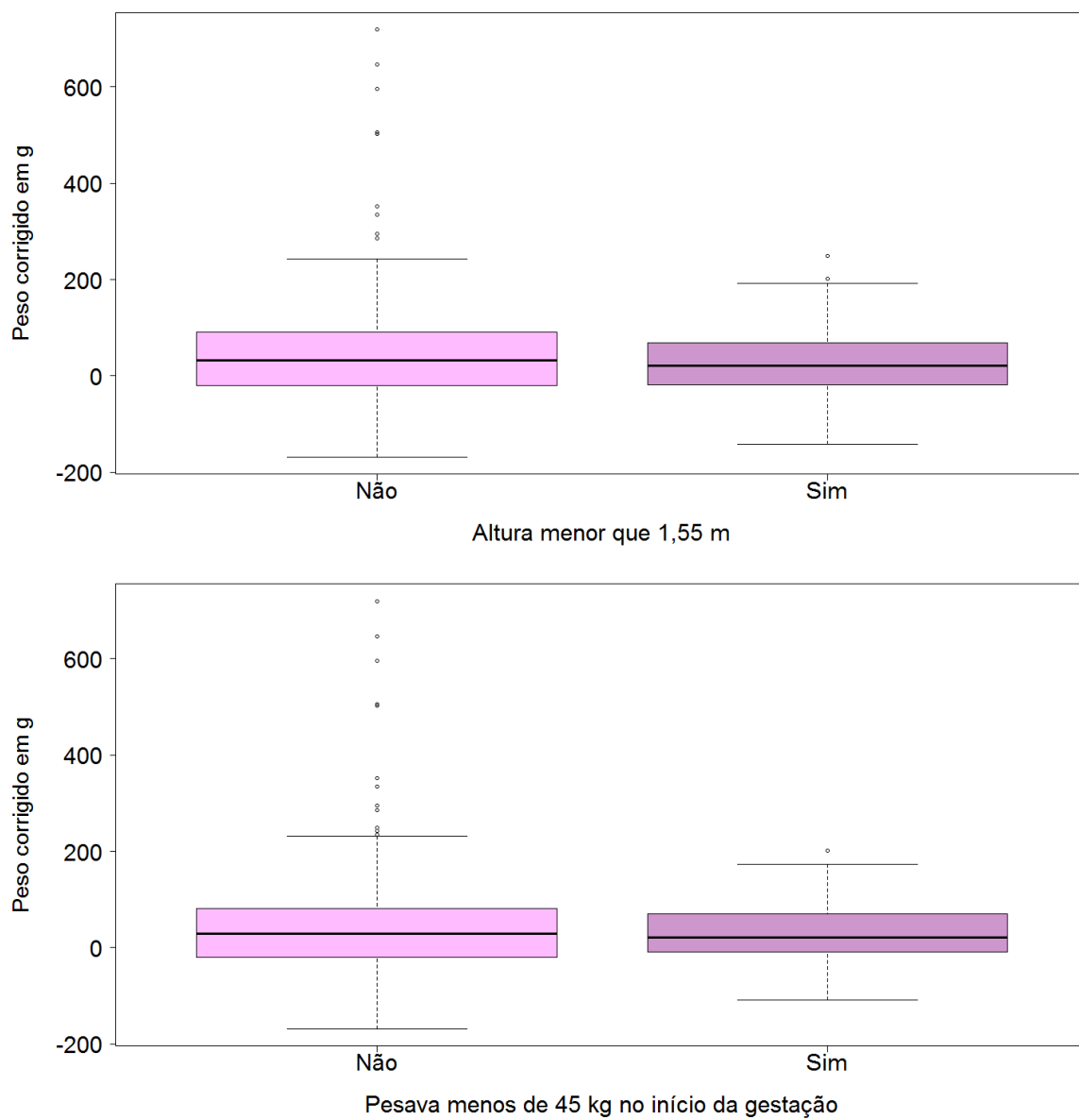




Gráfico A3.5 – Peso placentário corrigido, por abortos recorrentes, anemia na gestação, paridade gestacional e sexo do recém-nascido

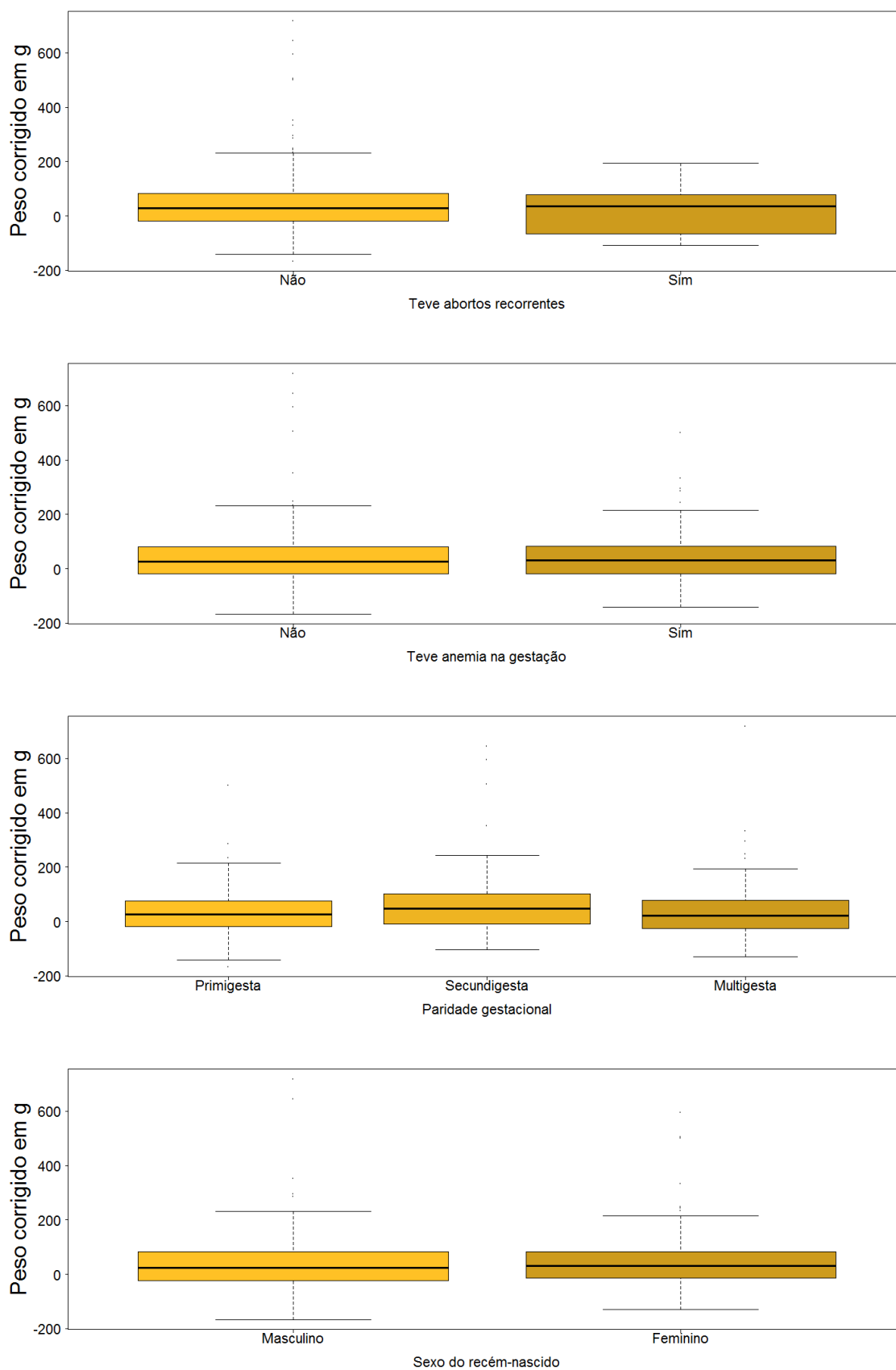




Gráfico A3.6 – Peso placentário corrigido, por parasitemia máxima registrada

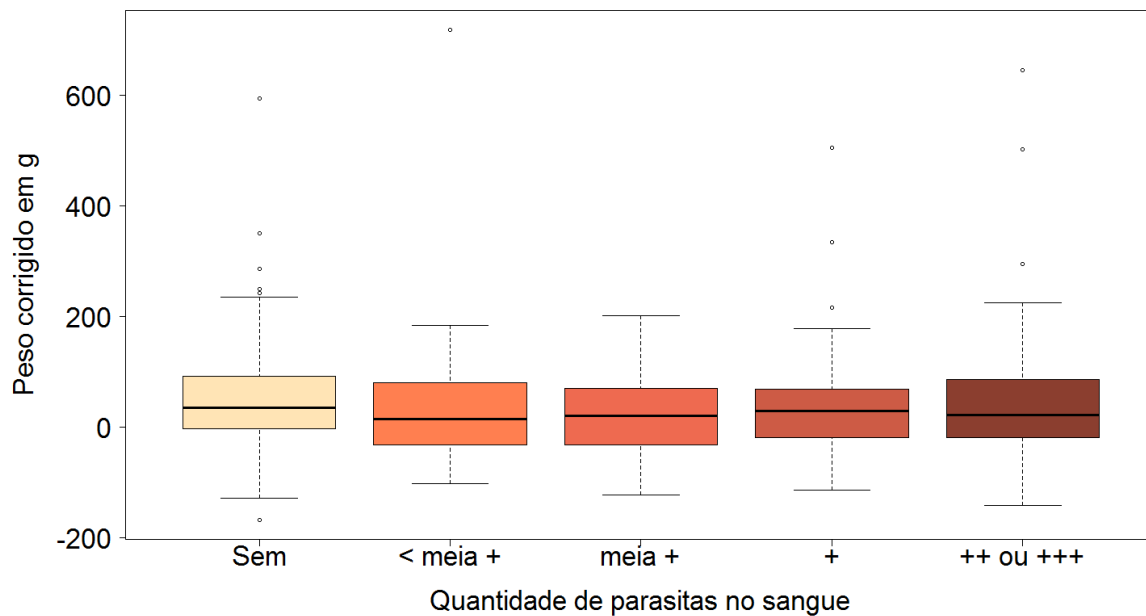


Gráfico A3.7 – Peso placentário corrigido, por período de infecção

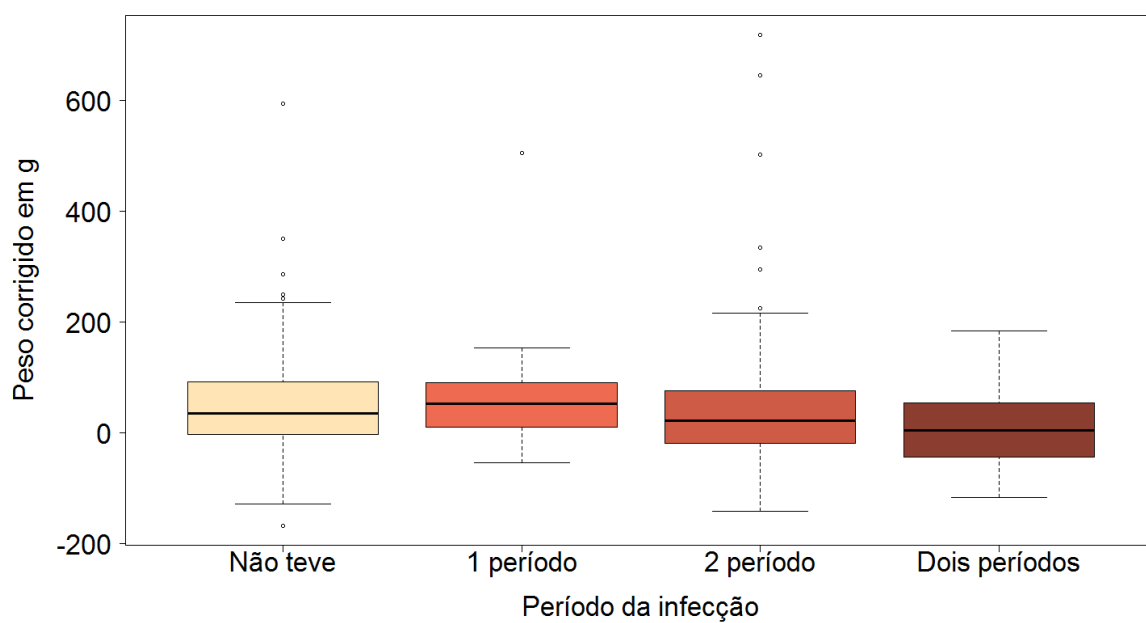




Gráfico A3.8 – Peso placentário corrigido, por primo-infecção (sim, não ou não foi infectada)

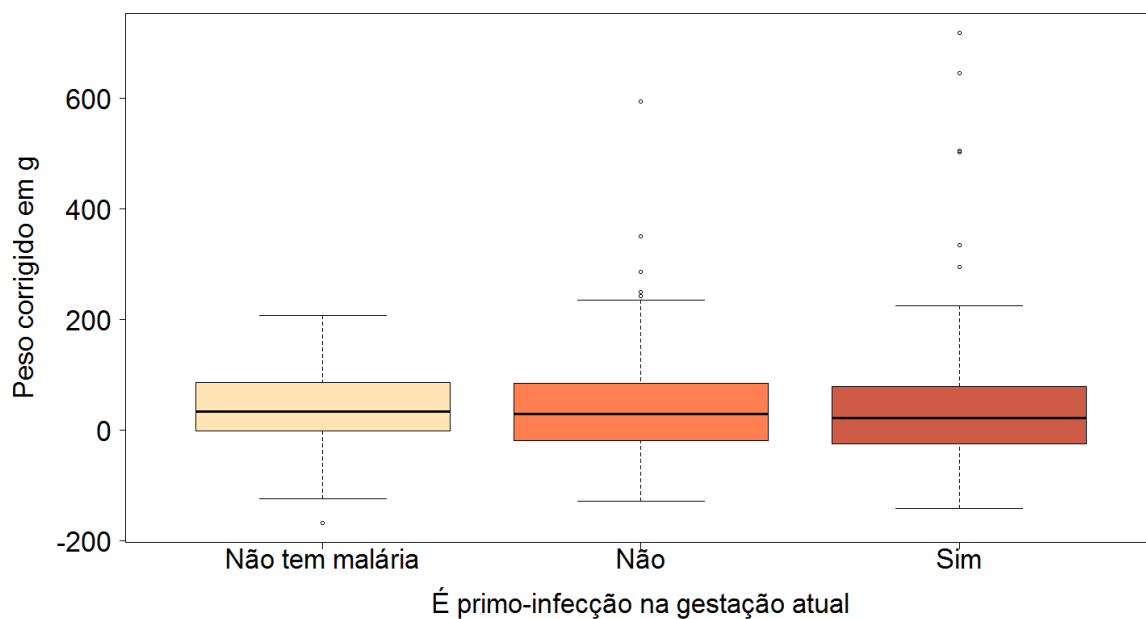


Gráfico A3.9 – Peso placentário corrigido por quantidade de infecções durante a gestação

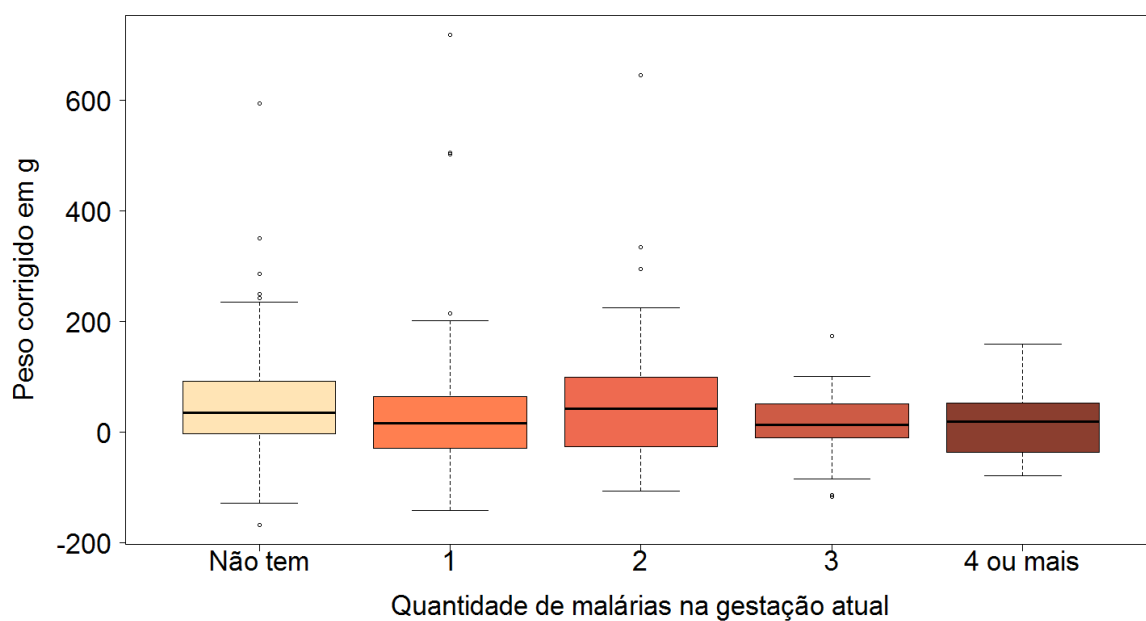
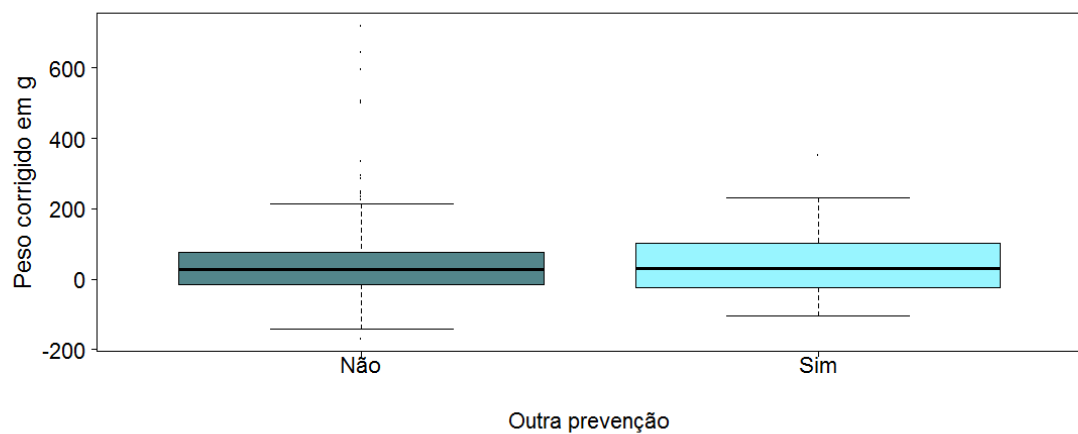
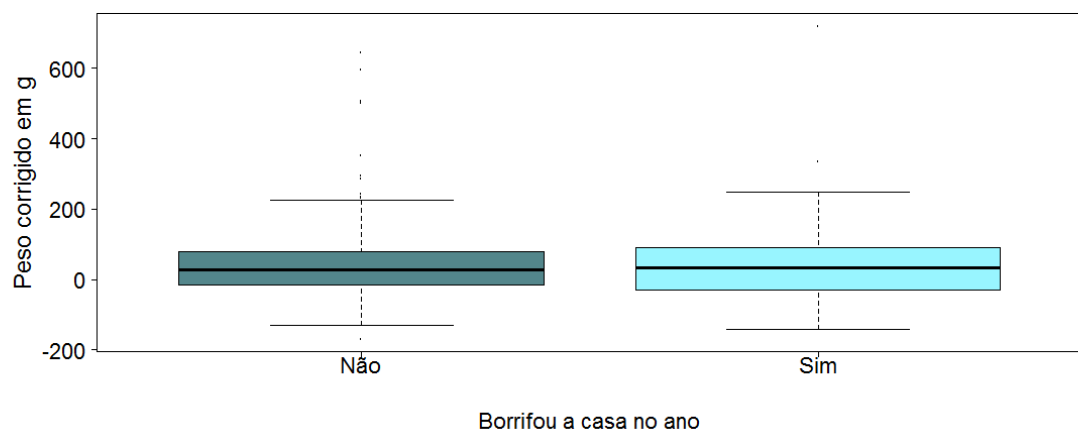
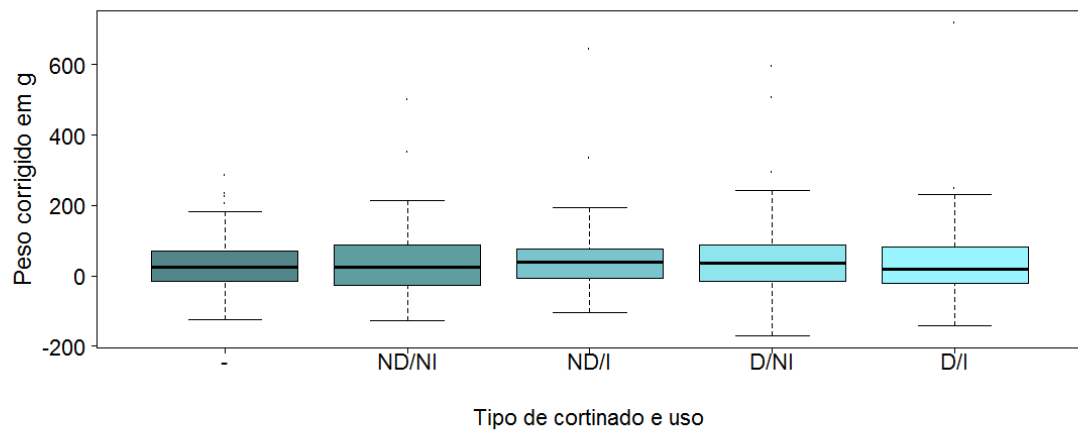




Gráfico A3.11 – Peso placentário corrigido, por tipo de cortinado e prática de dormir ou não embaixo dele (não tem; não dorme e é não impregnado; não dorme e é impregnado; dorme e é não impregnado; dorme e é impregnado); borrifação anual e outros métodos de prevenção





## **Apêndice B:**

### **Análise de resíduos**



## B1 – Análise de resíduos para efeito de grupo e de infecção malárica no recém-nascido

Gráfico B1.1 – Gráficos de análise de resíduos para o peso do recém-nascido em modelo para verificar o efeito de grupo de infecção malárica diante de variáveis explicativas

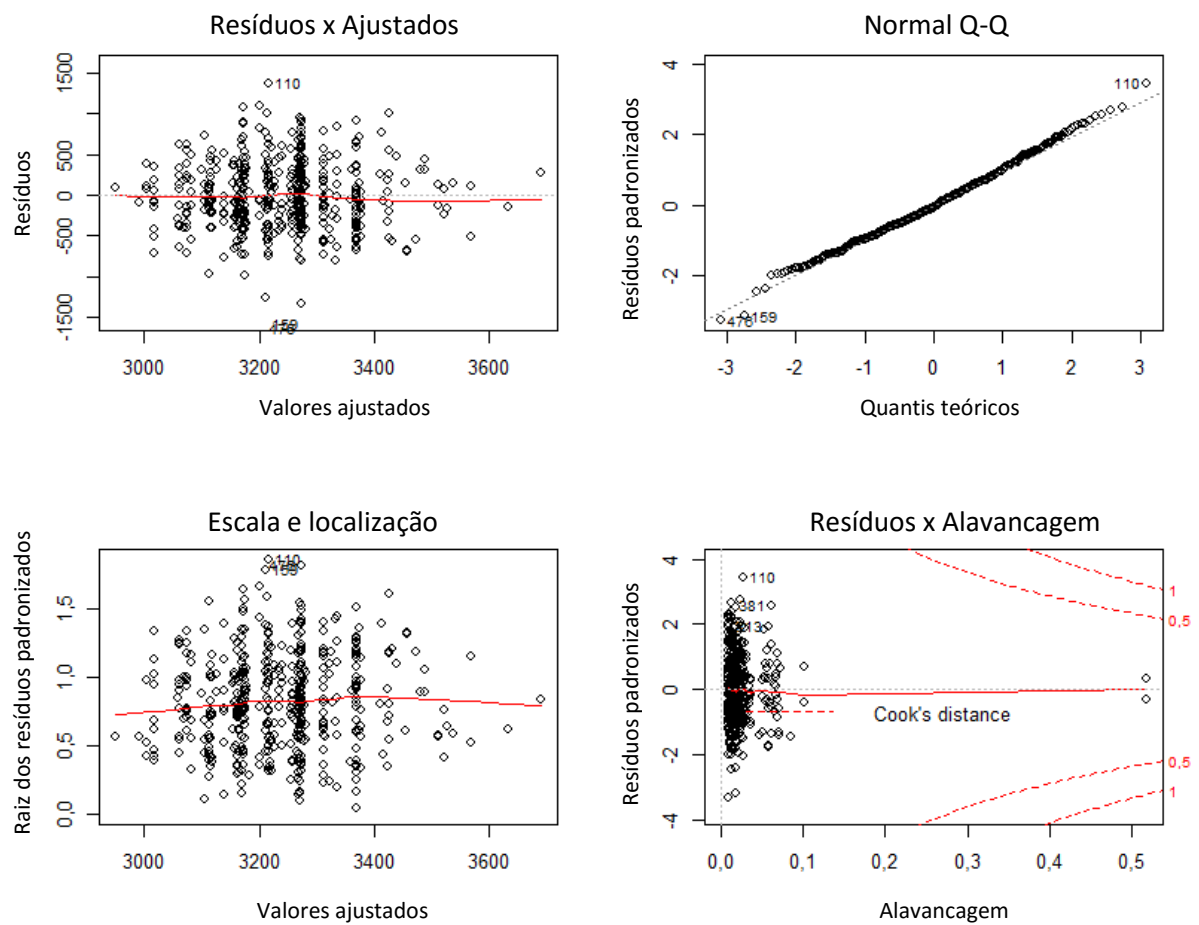




Gráfico B1.2 – Gráficos de análise de resíduos para a estatura do recém-nascido em modelo para verificar o efeito de grupo de infecção malárica diante de outras variáveis explicativas

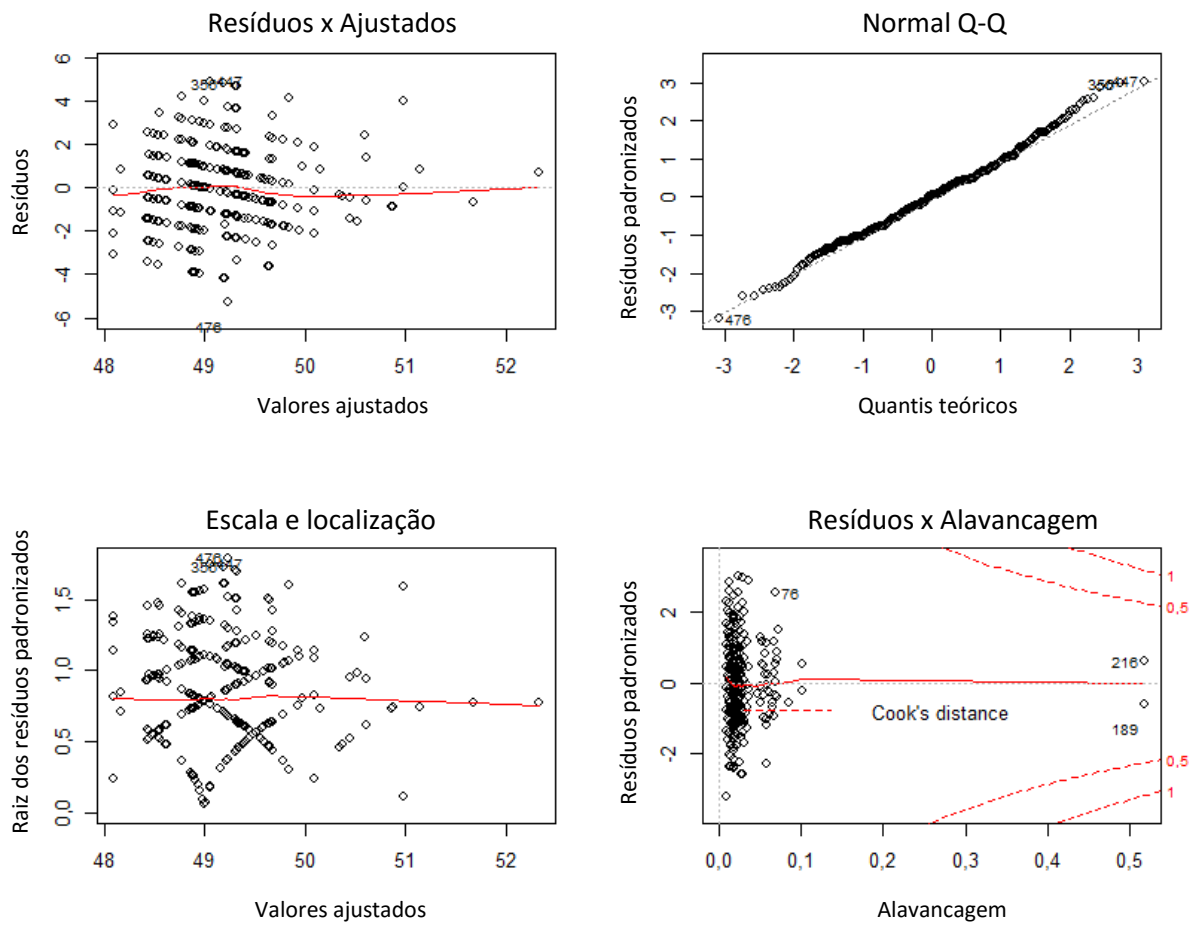




Gráfico B1.3 – Gráficos de análise de resíduos para o Índice de Rohrer do recém-nascido em modelo para verificar o efeito de grupo de infecção malárica diante de outras variáveis explicativas

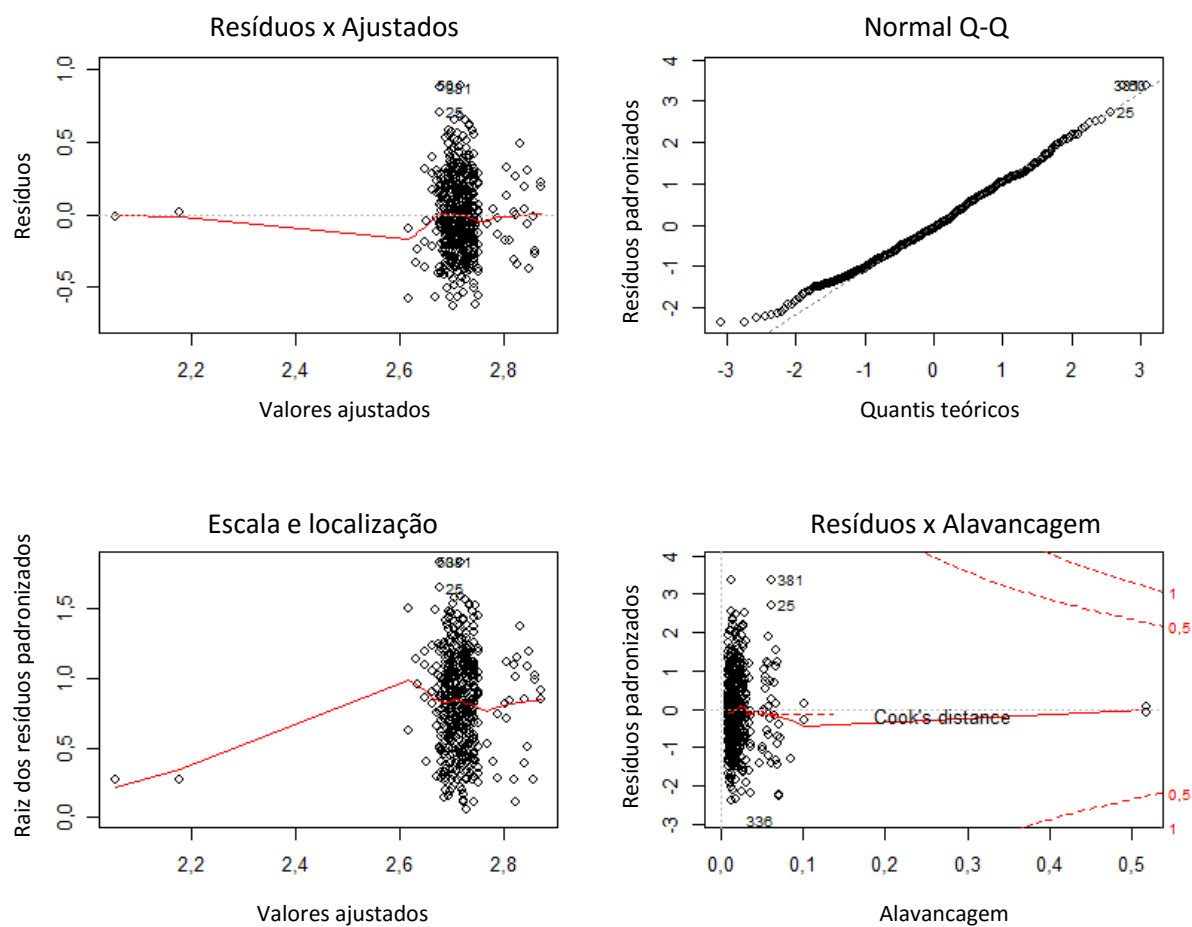




Gráfico B1.4 – Gráficos de análise de resíduos para o perímetro cefálico do recém-nascido em modelo para verificar o efeito de grupo de infecção malárica diante de outras variáveis explicativas

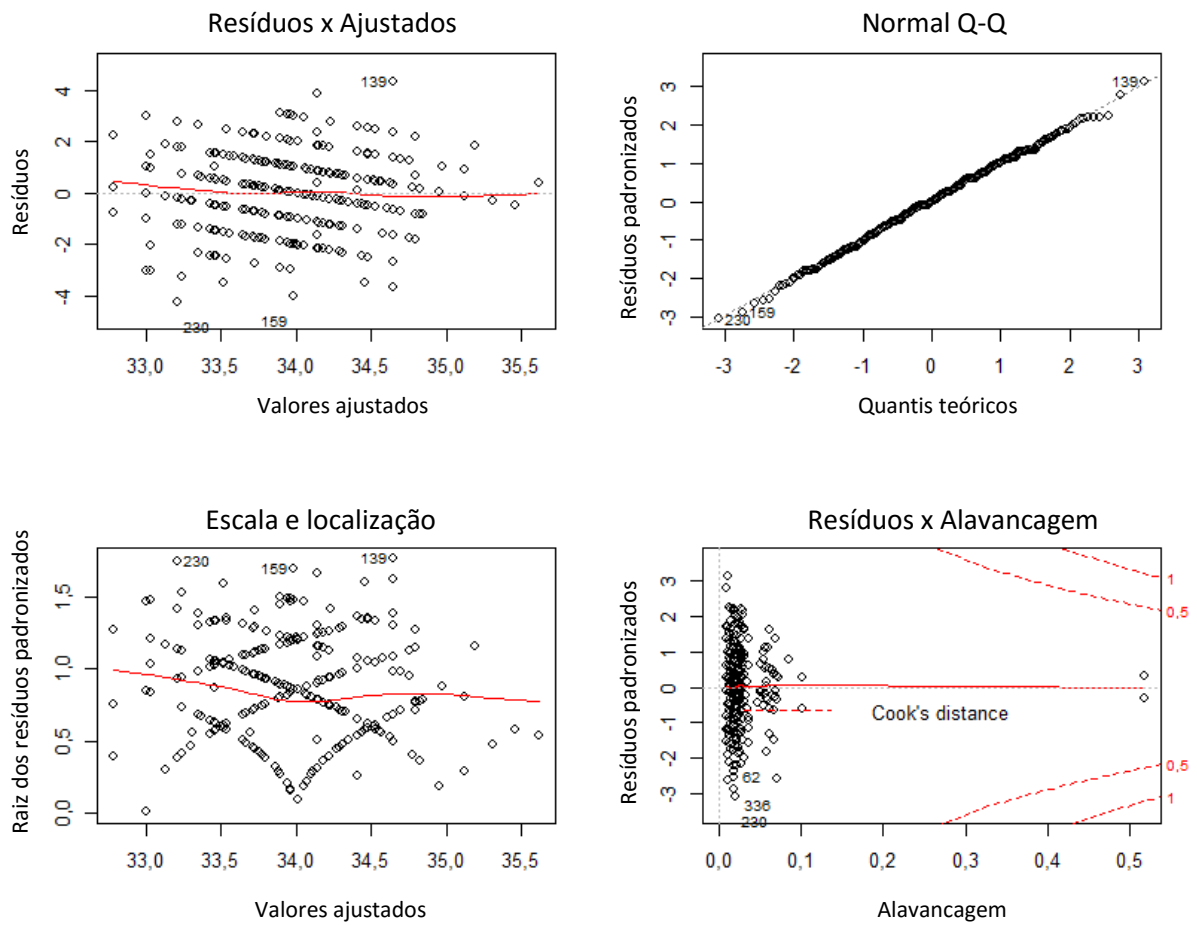




Gráfico B1.5 – Gráficos de análise de resíduos para o peso do recém-nascido em modelo para verificar o efeito de grupo e características da malária

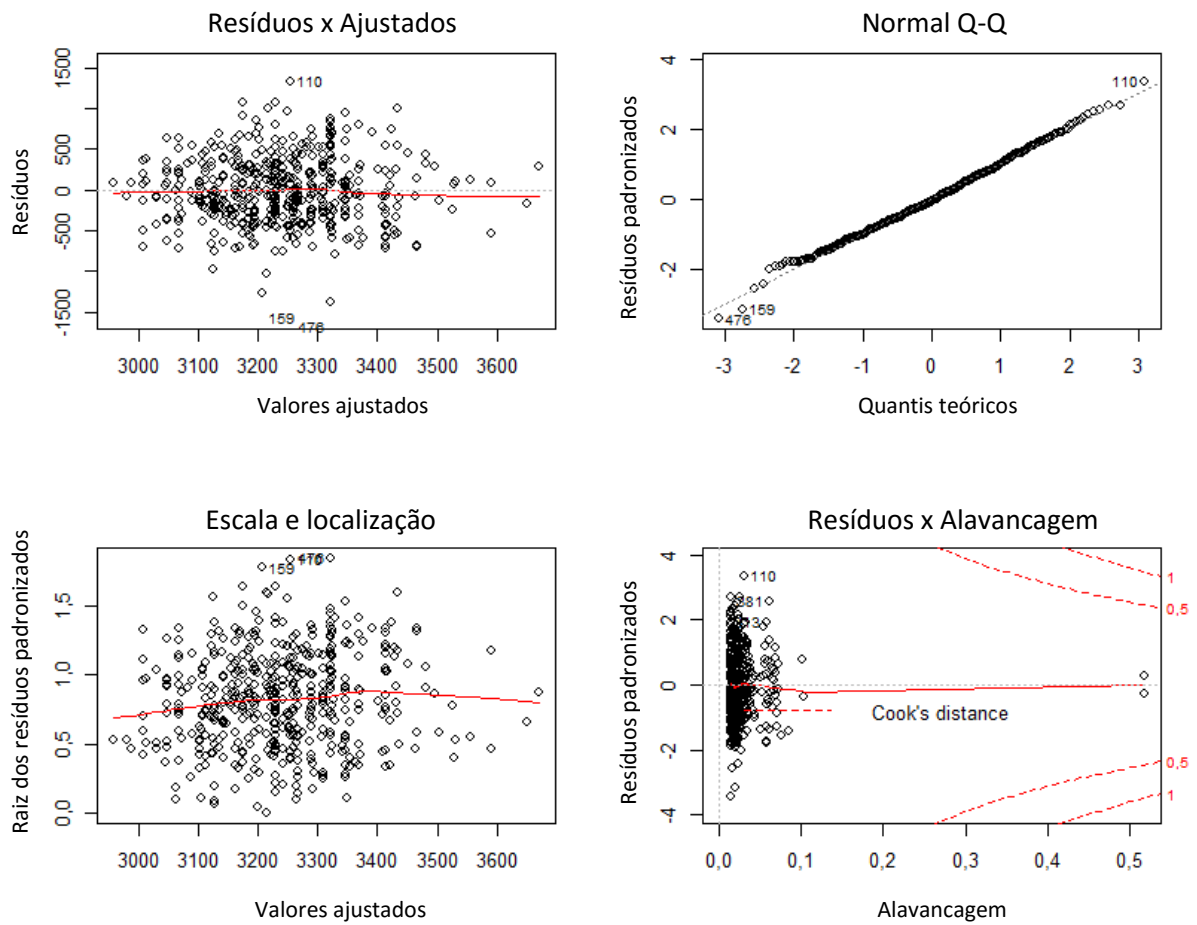




Gráfico B1.6 – Gráficos de análise de resíduos para a estatura do recém-nascido em modelo para verificar o efeito de grupo e características da malária

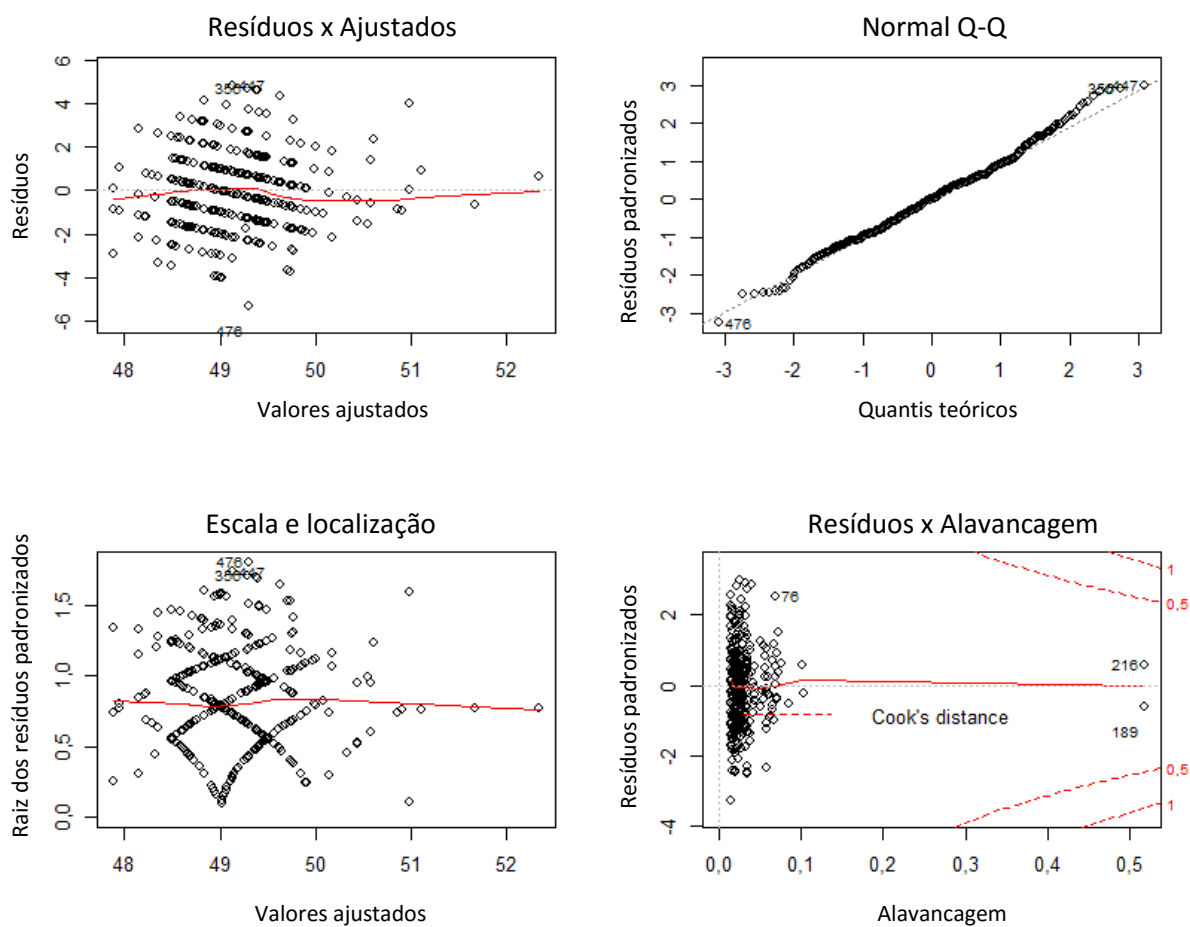




Gráfico B1.7 – Gráficos de análise de resíduos para o Índice de Rohrer do recém-nascido em modelo para verificar o efeito de grupo e características da malária

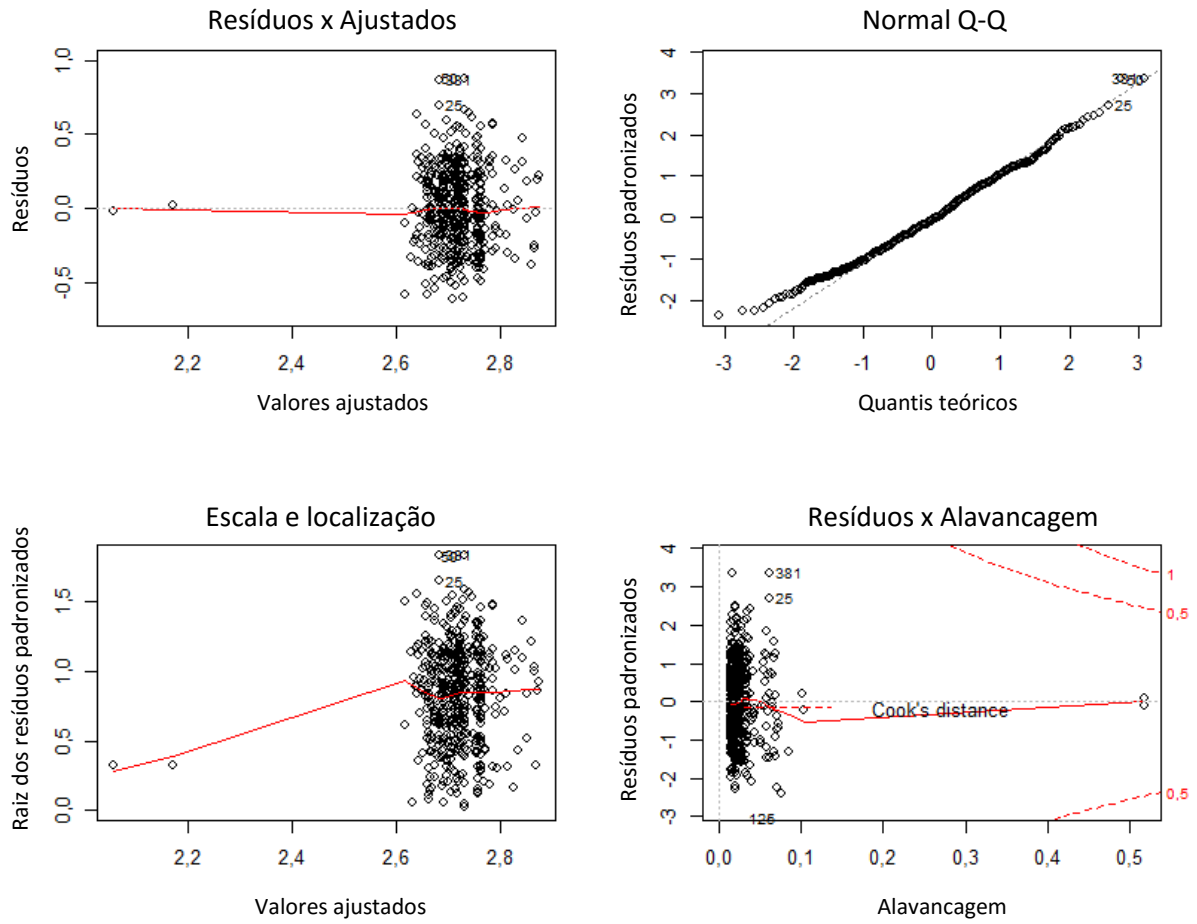
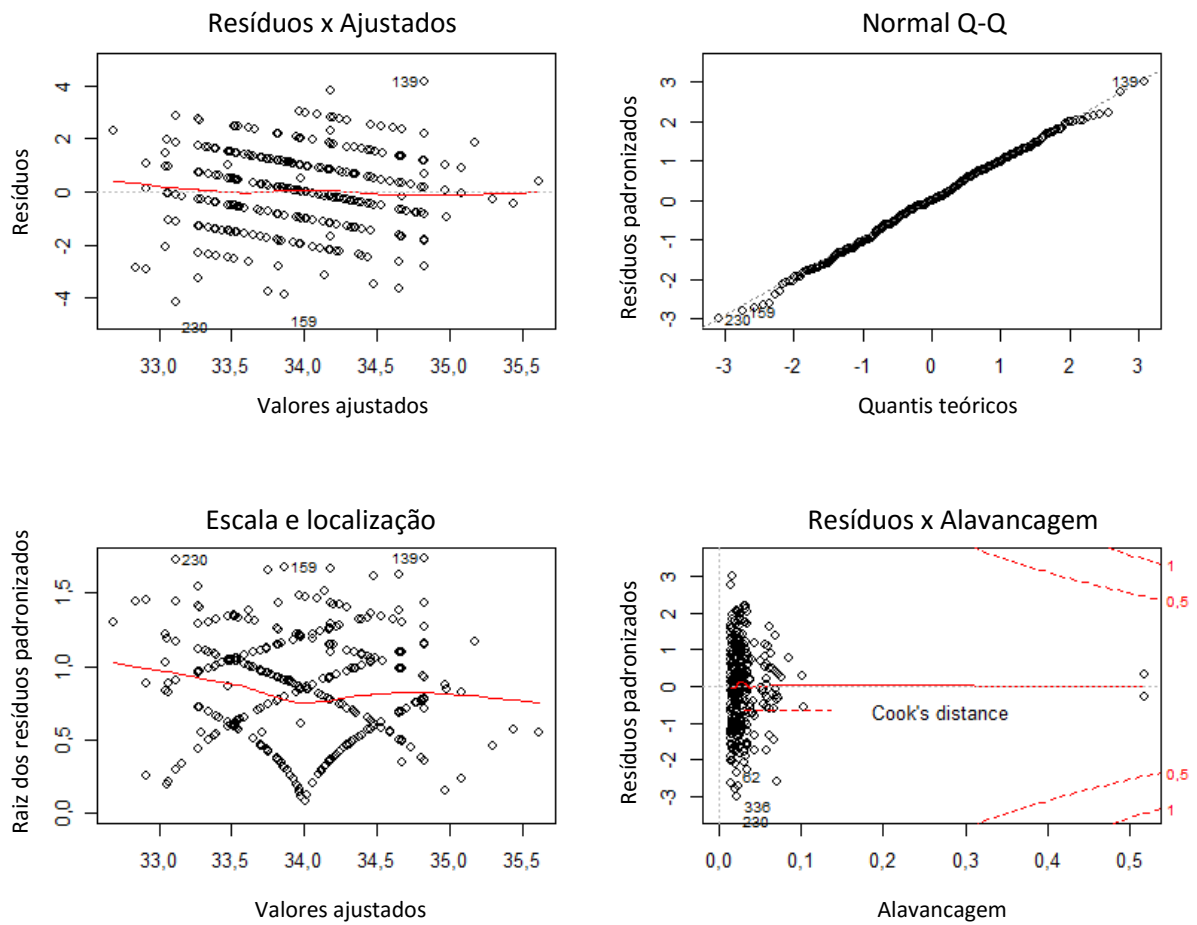




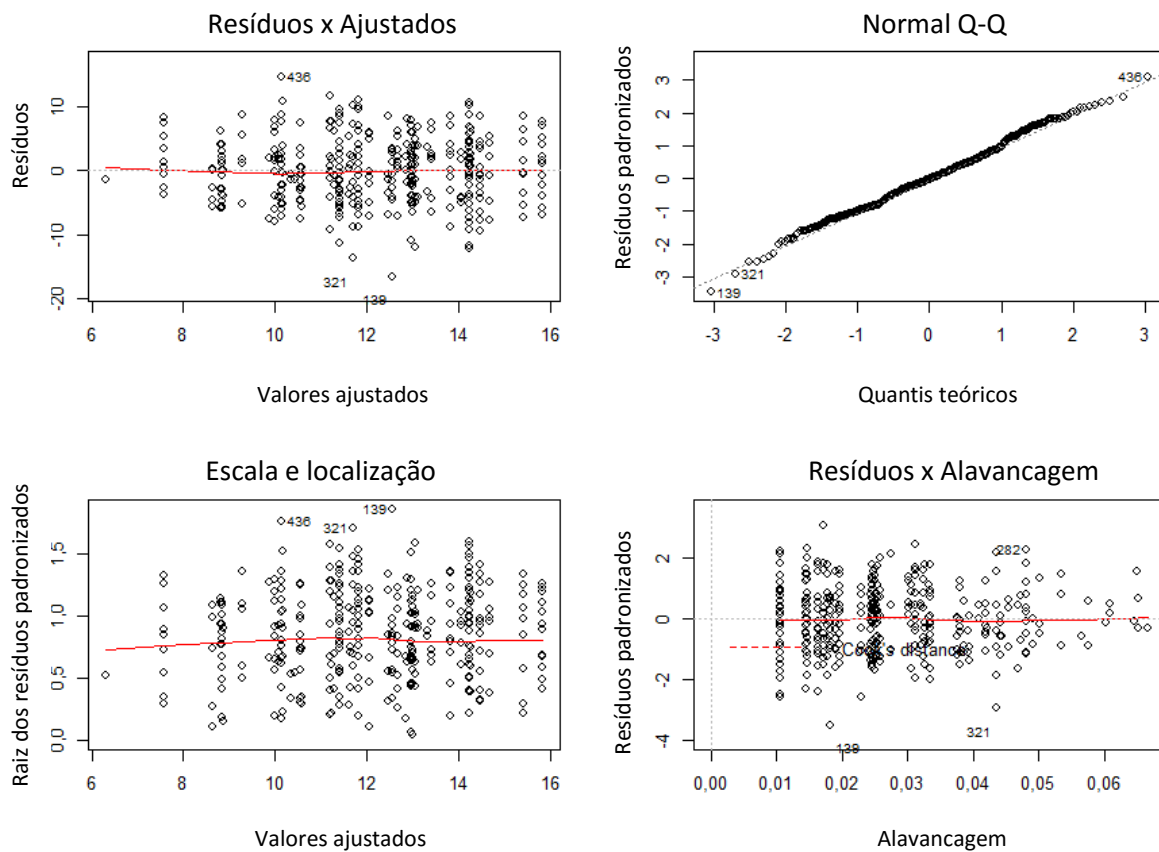
Gráfico B1.8 – Gráficos de análise de resíduos para o perímetro cefálico do recém-nascido em modelo para verificar o efeito de grupo e características da malária





## B2 – Análise de resíduos para modelo sobre ganho de peso materno

Gráfico B2.1 – Gráficos de análise de resíduos em modelo para verificar os efeitos associados a mudanças no ganho de peso materno





### B3 – Análise de resíduos para modelo relacionado à placenta

Gráfico B3.1 – Gráficos de análise de resíduos em modelo para verificar os efeitos associados a mudanças no peso placentário corrigido

