
INFECÇÕES HELMÍNTICAS EM GESTANTES: DO COMPROMETIMENTO MATERNO-FETAL AO TRATAMENTO

HELMINTH INFECTIONS IN PREGNANCY : FROM MATERNAL-FETAL COMMITMENT TO TREATMENT

HEVELIN LOVISA¹; JULIANA SPEZIA²; MAUREN ISFER ANGHEBEM³;

1 - Pós-graduanda em Hematologia Clínica – Especialização Universidade Federal do Paraná - UFPR

2 - Farmacêutica Bioquímica, Mestre em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal do Paraná - UFPR

3 - Farmacêutica Bioquímica, Doutor em Ciências Farmacêuticas, Universidade Pontifícia Católica - PUC-PR

Autor para correspondência: julispz@hotmail.com

RESUMO:

As infecções parasitárias estão entre os mais importantes problemas de saúde pública pois afetam milhões de pessoas em todo mundo. Um grupo especial de pessoas afetadas são as gestantes, as quais apresentam 5 vezes maior susceptibilidade que mulheres não grávidas. Os principais helmintos que parasitam gestantes são: *Ascaris lumbricoides*, os ancilostomídeos *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus* e *Trichuris trichiura*. Uma das razões para a alta taxa de infecção parasitária em gestantes é a imuno-modulação que ocorre durante a gestação para evitar a rejeição do feto. A regulação do sistema imunológico, envolvendo hormônios, citocinas e neurotransmissores, acaba por favorecer a instalação e reprodução do parasita. Uma helmintose intestinal durante a gestação geralmente é assintomática; entretanto, manifestações leves a severas na mãe e no feto já foram reportadas. Estas manifestações podem requerer o tratamento da helmintose e as drogas de escolha são os benzimidazólicos mebendazol e albendazol. Uma vez que os estudos sobre a segurança do uso desses medicamentos durante a gestação são discordantes, o objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão descritiva sobre a relação geo-helmintos e gestante, os efeitos da parasitose na mãe e no feto e os impactos da terapia anti-helmíntica.

Palavras-chave: Parasitoses, helmintos, gestantes, anti-helmintos.

ABSTRACT:

Parasitic infections are among the most important public health problems because they affect millions of people worldwide. Pregnant women are a special group of affected, and they are 5 times more susceptible than non-pregnant women. The major helminths found in pregnant women are: *Ascaris lumbricoides*, the hookworms *Ancylostoma duodenale* and *Necator americanus* and *Trichuris trichiura*. A plausible reason for the high rate of parasitic infection in pregnant women is the immunomodulation that occurs during pregnancy to prevent rejection of the fetus. The regulation of the immune system involving hormones, cytokines and neurotransmitters facilitate installation and reproduction of the parasite. Intestinal helminthiasis during pregnancy is usually asymptomatic; however, mild to severe manifestations in the mother and fetus have been reported. These manifestations may require treatment with benzimidazole, mebendazole and albendazole. Since the studies on the safety of using these drugs during pregnancy are discordant, the aim of this study is to conduct a descriptive review on the relationship between soil-transmitted helminths and pregnant, the effects of parasitic infection in the pregnant and fetus and the impacts of anthelmintic therapy on those groups.

Keywords: parasitosis, helminthiasis, pregnant, antihelminthics

1. INTRODUÇÃO

As parasitoses são doenças infecciosas de alta prevalência em todo o mundo, constituindo um sério problema de saúde pública. Sua prevenção é simples e consiste no controle dos vetores e da saúde de animais, no tratamento profilático dos humanos e animais, no saneamento básico e higiene, e no fornecimento de água apropriada para o consumo (ORGANIZATION., 2010).

Mesmo com um declínio na taxa de mortalidade por Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIPs) nos últimos vinte anos, estas enfermidades ainda matam mais de um milhão de pessoas no mundo todos os anos (CHEHADE et al., 2013). Em 2012, as DIPs representaram quase 5% dos óbitos por grupo de causas no Brasil (SCOTT *et al.*, 2013).

Algumas parasitoses têm sido negligenciadas e, somado a isso, as alterações ambientais, demográficas e sociais, os costumes e hábitos alimentares, o estado imunológico e susceptibilidade genética do hospedeiro e os deslocamentos populacionais são fatores que propiciam as elevadas taxas de infecção parasitária (ORGANIZATION., 2010; TAMBO et al., 2014). Estima-se que 25% da população mundial esteja infectada com um ou mais helmintos, sendo os mais comuns o *Ascaris lumbricoides*, os ancilostomídeos *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale* e o *Trichuris trichiura* (PLUTZKY, 2011).

A gestação é uma condição fisiológica na qual os hormônios esteroides e outros fatores associados a eles modulam o sistema imunológico para impedir a rejeição do feto. Esta situação pode aumentar a susceptibilidade a parasitoses ou ainda promover maior risco de complicações severas decorrentes da infecção parasitária (BALSELLS *et al.*, 2015). As infecções parasitárias afetam anualmente milhares de gestantes em todo mundo. Estas infecções podem ser assintomáticas ou podem ser mais graves e atingir mãe e/ou o feto, causando atraso no crescimento, malformações e até aborto. Os agentes mais comumente envolvidos nas parasitoses congênicas são os protozoários, *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani* e *Plasmodium falciparum*. Todavia, as helmintoses têm sido associadas ao comprometimento materno-fetal, resultando em anemia materna, baixo peso do recém-nato, mortalidade perinatal e nascimento prematuro (LEVY *et al.*, 2010, 2014).

A Organização Mundial da Saúde recomenda o tratamento das infecções helmínticas em gestantes que estejam no segundo trimestre da gestação, mas ainda não está evidente o benefício deste tratamento na redução da anemia materna, da malformação congênita e da mortalidade perinatal (HAAK, 2015). Com base nestas informações, o objetivo deste trabalho é fornecer uma revisão sobre infecções helmínticas em gestantes, com ênfase em helmintoses intestinais, destacando desde a relação parasita-hospedeiro, os efeitos da parasitose na mãe e no feto, até o tratamento.

1.1 EPIDEMIOLOGIA DAS HELMINTOSES INTESTINAIS EM GESTANTES

Estima-se que cerca de 44 milhões de gestantes no mundo sejam infectadas por helmintos a cada ano (PLUTZKY, 2011). A África sub-saariana, juntamente com a Ásia, são as regiões com maior índice de helmintoses no mundo (HU et al. 2015). Todavia, infecções por *Ascaris lumbricoides*, os ancilostomídeos *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus* e *Trichuris trichiura* são endêmicas na América do Sul (YAMANOUCHI et al., 1992). Sendo os geohelmintos citados anteriormente os mais frequentes, o presente trabalho dará destaque a eles.

A ocorrência de helmintoses intestinais é alta em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, e está associada à pobreza, às condições sanitárias precárias – com acesso limitado à água tratada e à hábitos pessoais precários de higiene. Também está relacionada com fatores ambientais que favorecem o ciclo evolutivo dos parasitas, como clima tropical e baixa altitude, além dos fatores relacionados ao próprio hospedeiro. A sua prevalência entre gestantes é alta e, provavelmente, seja subestimada. Os fatores socioeconômicos, como já mencionado, somados à predisposição genética, situação imunológica da gestante e às características do parasita, são os principais determinantes na sua instalação (YU; QI; WANG, 2014).

Há tempos se verifica a alta incidência de helmintoses entre gestantes. No Brasil, 481 gestantes foram avaliadas quanto à presença de parasitoses, e 217 obtiveram resultados positivos. Os parasitas mais frequentes foram: *A. lumbricoides* (19%), Ancilostomídeos (16,7%) e *T. trichiura* (15,9%) (KONES; RUMANA, 2014). A presença de parasitas foi investigada também em 1038 gestantes venezuelanas que foram à sua consulta de pré-natal e 73,9% (767) estavam infectadas com pelo menos um parasita intestinal. *A. lumbricoides* foi identificado em 57% das gestantes, seguido de *T. trichiura*, com 36% (DELANEY; COLEY; BROWN, 2015). Em um estudo realizado por Malhotra e colaboradores (2015), 450 gestantes do Kenia foram testadas, sendo que aproximadamente 40% delas apresentavam algum helminto (TEMELKOVA-KURKTSCHIEV et al., 2000). Shrinivas e colaboradores (2014) realizaram exames coprológicos em 500 indianas que estavam no 2º ou 3º trimestre da gestação, selecionadas de forma randomizada durante a consulta pré-natal. Os resultados indicaram positividade em 12,4% (62) das gestantes, onde o helminto mais frequente foi o *A. lumbricoides* (10%), seguido dos ancilostomídeos, com 2,4% (GRANADA et al., 2014). Já outro estudo realizado com 178 nigerianas no 3º trimestre de gestação apontou para uma maior frequência de ancilostomídeos (14%), seguida de *A. lumbricoides* (8,4%) e *T. trichiura* (4,5%) entre as 31 gestantes parasitadas (KATON et al., 2012).

1.2 RELAÇÃO PARASITA-GESTANTE

Durante a gestação, o sistema imunológico é regulado por fatores imunológicos e endócrinos para evitar a rejeição do feto. A progesterona, hormônio associado à manutenção da gravidez, é imunossupressora. Ela reduz a atividade das células NK (*natural killers*), diminui a produção de óxido nítrico e TNF (fator de necrose tumoral) pelos macrófagos e também de citocinas pro-inflamatórias (VIANA *et al.*, 2013). Esta imuno-modulação acaba por influenciar na susceptibilidade da gestante a doenças parasitárias, uma vez que os hormônios, citocinas e anticorpos atuam direta e/ou indiretamente na interação parasita-hospedeiro e podem estimular a reprodução parasitária (BALSELLS *et al.*, 2015). Isto é, os hormônios afetam a resposta imune celular assim como aumentam a reprodução do parasita e o provável mecanismo dessa interação é a ligação dos hormônios esteroidais aos receptores nucleares do parasita (BALSELLS *et al.*, 2015).

Os helmintos possuem mecanismos moleculares que permitem sua sobrevivência, mesmo frente às defesas imunológicas do hospedeiro. A infecção helmíntica induz uma cascata de reações, induzindo o reconhecimento antígeno-específico. Nestes mecanismos estão envolvidos neurotransmissores, hormônios e citocinas. Alguns helmintos conseguem evadir a resposta imune do hospedeiro, pela variação antigênica, mimetismo molecular ou por afetar a apresentação e processamento de antígenos. Ainda, podem se beneficiar do microambiente hormonal e nutritivo do hospedeiro para crescer e se reproduzir (LIND; SVENSSON; ROSENGREN, 2015).

Os linfócitos T se dividem em duas categorias de acordo com seus marcadores de superfície e sua atividade: 1) linfócitos que expressam os antígenos CD4, também chamados de células T auxiliares ou T helper (Th), e 2) linfócitos que expressam os antígenos CD8, chamados de supressores. Os linfócitos T CD4 são divididos em Th1 e Th2, conforme sua capacidade de secretar citocinas (JANUSZEWSKI *et al.*, 2012). Para a manutenção da gestação, ocorre inicialmente a ativação dos linfócitos T CD4 do tipo Th2 e um aumento na secreção de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-4 (IL-4), IL-5 e IL-10. E, de maneira oposta, ocorre uma redução nas células Th1 e suas citocinas inflamatórias, e inibição das células NK que são indutoras de abortamento. Durante uma infecção helmíntica crônica, também há expansão das células CD4 do tipo Th2, além de aumento de eosinófilos, mastócitos, basófilos e anticorpos IgG e IgE. Desta forma, é plausível que as alterações imunológicas que ocorrem para manter a gestação aumentem a susceptibilidade e a severidade de doenças infecciosas como as parasitoses (YAMANOUCI *et al.*, 1989). De fato, gestantes são pelo menos 5 vezes mais susceptíveis às infecções parasitárias que mulheres não grávidas (BALSELLS *et al.*, 2015).

Também é importante salientar que durante a gestação, há uma interação entre as células maternas e fetais; logo, os mediadores maternos podem atravessar a placenta e afetar o feto (AL SIFRI *et al.*, 2014).

1.3 EFEITOS DAS HELMINTOSES NA GESTANTE E FETO

A maioria das infecções helmínticas não apresenta sintomatologia, e, quando apresenta, a sintomatologia costuma ser discreta. Isso faz com que normalmente estas infecções não sejam diagnosticadas e tratadas, podendo se tornar crônicas com o passar dos anos (YAMANOUCHI *et al.*, 1989).

A transmissão congênita de helmintos é bastante rara, embora já tenha sido relatada a presença de larvas de helmintos na placenta humana (LEVY *et al.*, 2010). As infecções maternas crônicas afetam o sistema imune do feto, mesmo sem que haja transmissão vertical, e sugere-se que isso ocorra por uma indução da resposta imune adaptativa, como já mencionado anteriormente (WON *et al.*, 2009).

O efeito de uma parasitose em grávidas e no feto em desenvolvimento dependerá do parasita, da carga parasitária e da imunidade da mãe e do feto. A parasitose pode variar de assintomática até uma gama de efeitos adversos para mãe e feto, sendo que a manifestação mais comum é a anemia, principalmente em infecções por ancilostomídeos (YU; QI; WANG, 2014).

A anemia materna é decorrente da espoliação de sangue pelo parasita, que leva a uma deficiência de ferro. A falta de ferro para o feto compromete o crescimento intrauterino, favorecendo o baixo peso ao nascimento, que está associado com maior risco de infecções e altas taxas de mortalidade. A deficiência de ferro também favorece malformações congênitas e aborto. Estes quadros geralmente se manifestam quando a infecção ocorre no primeiro trimestre da gestação. Assim como a deficiência de ferro, pode ocorrer hipoproteinemia, síndromes de má-absorção, redução de ácido fólico e zinco (DELANEY; COLEY; BROWN, 2015).

Além da anemia materna e das alterações no feto, as helmintoses intestinais em gestantes podem afetá-los de outras formas. A falha em responder adequadamente as vacinações está associada com condições de pobreza, desnutrição e infecções crônicas. Estudos desenvolvidos em animais e humanos comprovaram que infecções helmínticas podem interferir na resposta de crianças as vacinações contra outros agentes infecciosos. A exposição intrauterina às infecções parasitárias da mãe altera a resposta imune do feto e a produção de anticorpos IgG funcionais frente às futuras vacinações da criança (TEMELKOVA-KURKTSCHIEV *et al.*, 2000).

O desenvolvimento e exacerbação de doenças alérgicas não estão limitados a fatores ambientais. Quando o feto é exposto a uma grande variedade de antígenos de micro-organismos maternos, a criança tem menor risco de desenvolver alergias. Entretanto,

evidências sugerem que a susceptibilidade à alergia e a eficácia da resposta imune frente a antígenos homólogos e heterólogos seja determinada ainda intrauterinamente ou logo após o nascimento (SEOK *et al.*, 2015). Assim como as helmintoses, as doenças alérgicas são patologias crônicas associadas a altos níveis de citocinas da resposta imune Tipo 2, de IgE e eosinofilia. Com base nessa premissa, alguns estudos observacionais investigaram a associação entre alergia e infecções helmínticas, indicando que o efeito protetor das helmintoses nas reações alérgicas está associado a altos níveis de IgE no soro. Entretanto, os resultados desses estudos são discordantes. As helmintoses estimulariam a sensibilização intensa favorecendo processos alérgicos, da mesma maneira que poderiam proteger contra alergias e atopias pela exposição a antígenos de forma crônica, o que estimularia uma sensibilização branda e tolerância (BORITZA *et al.*, 2014; SMITH-PALMER *et al.*, 2014; PICCOLI *et al.*, 2015). Mais estudos são necessários para elucidar o mecanismo imune pelo qual os helmintos da mãe modificam a susceptibilidade do feto e da criança em desenvolver processos alérgicos.

Mireku e colaboradores (2015) avaliaram 635 gestantes africanas e verificaram que aquelas que apresentaram helmintoses pelo menos uma vez durante a gravidez tiveram filhos com déficit cognitivo e motor. Isso indica que outras complicações relacionadas com a infecção parasitária materna podem acometer seus filhos e que o mecanismo pelo qual elas acontecem ainda precisa ser mais bem elucidado (BORNFELDT; TABAS, 2011).

Casos mais raros envolvendo helmintoses e complicações gestacionais já foram relatados, como o de uma moça de 23 anos, que chegou ao pronto atendimento relatando estar na 8ª semana de gestação e com dor suprapúbica e discreto sangramento vaginal. No atendimento foi constatado palidez, desidratação e hipotensão. Uma ultrassonografia transabdominal pélvica relevou um útero vazio, o que levou a suspeita de gravidez ovariana ectópica, confirmada por procedimento cirúrgico. O material retirado foi enviado para análise, a qual revelou a presença de ovos e verme adulto sugestivo de *Enterobius vermicularis*, que foi confirmado pela análise molecular. A enterobíase extra-intestinal é rara, mas neste caso revelou que uma salpingite causada pela infecção ectópica de *E. vermicularis* contribuiu para a gestação ectópica (HERNANDEZ *et al.*, 2011).

1.4 TRATAMENTO

As parasitoses são doenças negligenciadas, apesar de acometerem milhões de pessoas no mundo. Algumas classes terapêuticas são destinadas para tratamento de helmintoses, sendo que o Ministério da Saúde recomenda o uso dos benzimidazólicos mebendazol e albendazol para as geo-helmintoses (HAMED;

BRENNER; ROGUIN, 2011). Estes medicamentos se ligam à β -tubulina livre, inibindo a sua polimerização e, assim, interferindo na captação de glicose dependente de microtúbulos das células tegumentárias e intestinais do parasita. Essas drogas exercem ação inibitória seletiva sobre a função microtubular dos helmintos; assim, ocorre inibição irreversivelmente de captação da glicose pelos vermes, promovendo a paralisação e morte progressiva do parasita. A ligação da droga com a β -tubulina pode interferir em processos como a mitose, o que pode ser considerado o mecanismo de toxicidade fetal dos benzimidazólicos, evidenciado em ratos (CANTO *et al.*, 2011; BONAKDARAN; KHARAQANI, 2014).

De acordo com a regulação de 1979 do FDA (Food and Drug Administration) todo medicamento ou produto deveria ser classificado em categorias de risco (A, B, C, D ou X), de acordo com o risco para gestante e feto. Os anti-helmínticos albendazol e mebendazol eram enquadrados na categoria de risco C. Nesta categoria estavam as drogas: a) testadas em animais, onde foram verificados efeitos embriotóxicos e teratogênicos; b) que não foram testadas com estudos controlados envolvendo mulheres, e; c) o seu uso somente deveria ser indicado se o benefício justificasse o potencial teratogênico. Em dezembro de 2014, o mesmo órgão federal americano publicou novas regras sobre o assunto e propôs a remoção das categorias de risco para gestação, por entender que as categorias eram confusas e não forneciam informações sobre o risco fetal de forma acurada e precisa. Logo, a recomendação atual do FDA, inclusive para os anti-helmínticos, é que a bula do medicamento traga um sumário dos riscos durante a gestação e lactação, uma discussão dos dados e evidências que suportam o sumário e informações relevantes aos prescritores (LINDHEIMER; TALER; CUNNINGHAM, 2008). No caso dos anti-helmínticos, cujas bulas ainda apontam para potencial risco embriotóxico e teratogênico, esta nova recomendação pode ser mais adequada, já que estudos randomizados que utilizaram anti-helmínticos no segundo e terceiro trimestre de gestação não encontraram evidências da sua associação com anormalidades congênitas (BURTIS *et al.*, 2001; MACISAAC; EKINCI; JERUMS, 2014; HAAK, 2015; RYCKMAN *et al.*, 2015), e o medo de teratogenicidade impede que as gestantes sejam tratadas, mesmo quando indicado (SCHAEFER-GRAF *et al.*, 2008).

O Albendazol é absorvido no intestino conforme a alimentação e o pH estomacal, e é rapidamente metabolizado à forma ativa, o sulfóxido de albendazol, o qual é posteriormente biotransformado a albendazol-sulfona, inativa (BALDWIN *et al.*, 2011). Em relação ao mebendazol, sua biodisponibilidade é baixa (22%) em virtude da sua baixa absorção e rápida metabolização hepática. Embora esta droga induza malformações dose-dependentes em embriões de ratos, este efeito teratogênico não foi evidenciado em coelhos e outras espécies animais, o que sugere que mebendazol não representa um risco teratogênico significativo em humanos, se utilizado em doses usuais (ROSHAN; STANTON, 2013).

Albendazol e mebendazol podem passar para o leite materno. O uso desses anti-helmínticos durante a lactação é controverso. Alguns autores recomendam a descontinuação durante a amamentação (KANELLIS; KANG, 2005). No entanto, foi demonstrado que a quantidade de metabólitos dessas drogas que é encontrada no leite materno é mínima e é improvável que seja prejudicial ao lactente (BALDWIN *et al.*, 2011).

Isso não significa dizer que os anti-helmínticos não apresentam efeitos adversos. Mpairwe e colaboradores (2011) demonstraram que o tratamento de helmintoses com albendazol durante a gravidez aumentou o risco para eczema infantil, embora o mecanismo pelo qual isso ocorra não foi elucidado (CANTO *et al.*, 2011).

A Organização Mundial de Saúde recomendou, em 2002, que o tratamento com anti-helmintos fosse implementado nos programas de pré-natal em áreas onde a prevalência desses parasitas (principalmente os ancilostomídeos), fosse superior a 20-30%; como é o caso do Brasil. Uma única dose de 400 mg de albendazol ou 500 mg de mebendazol é recomendado durante o segundo trimestre e em regiões endêmicas, uma segunda dose é indicada durante o terceiro trimestre de gestação. Entretanto, após o diagnóstico de infecção helmíntica em gestante, o clínico deverá decidir sobre o risco-benefício do tratamento para mãe e feto, isso porque ainda não existe um consenso mundial sobre o tratamento de helmintoses intestinais neste grupo de pacientes (2008).

Já foi evidenciado que o tratamento anti-helmíntico em gestantes elevou a concentração de hemoglobina dessas pacientes, assim como o peso ao nascer e a sobrevivência de suas crianças (CHOI *et al.*, 2014; SLUIJS *et al.*, 2015). Entretanto, Elliot e colaboradores (2011) realizaram um estudo randomizado com gestantes no segundo ou terceiro trimestre tratadas com uma dose única de albendazol (400 mg) comparando com gestantes no mesmo período gestacional porém tratadas com placebo, e perceberam que a dose única de albendazol (400 mg) foi efetiva contra *A. lumbricoides*, porém pouco efetiva contra *Strongyloides stercoralis* e *T. trichiura*. A pesquisa não demonstrou benefício do tratamento em relação à anemia materna ou em relação ao peso do recém-nascido (HAAK, 2015).

Em 2009, foi publicada uma revisão envolvendo 9 grandes estudos sobre o tema mostrando que todos falharam em produzir evidências suficientes para recomendar o uso desses fármacos depois do primeiro trimestre de gestação (DI CIANNI *et al.*, 2003). Outro estudo envolvendo 2515 gestantes de Uganda demonstrou que o uso de albendazol durante o segundo e terceiro trimestre de gestação reduziu o grau de anemia somente naquelas gestantes com infecção helmíntica moderada a severa (RYCKMAN *et al.*, 2015).

Uma vez que não há dados definitivos sobre a segurança do uso desses medicamentos durante a gestação, é prudente avaliar o risco-benefício de forma

individual e informar a gestante dos possíveis desfechos. Sempre que possível, o tratamento deve ser adiado para o período gestacional posterior à organogênese. O assunto ainda requer maior investigação, visto que em recente revisão realizada por Salam e colaboradores (2015) foi constatado que os dados disponíveis são insuficientes para recomendar o uso seguro de anti-helmintos após o primeiro trimestre de gestação (PLUTZKY, 2011).

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gestação é uma condição fisiológica onde ocorre uma modulação do sistema imune para evitar a rejeição do feto. Essa imunossupressão expõe a mulher a uma maior susceptibilidade a infecções parasitárias.

As infecções parasitárias em gestantes podem ser assintomáticas ou apresentar efeitos adversos variados para mãe e feto. A anemia materna é uma complicação parasitária frequente, mas outras manifestações podem ocorrer, como resposta deficiente à vacinas e desenvolvimento de alergias. Os riscos de aborto aumentam em gestantes com infecções parasitárias e o feto pode apresentar malformações congênitas, peso baixo ao nascimento ou morte perinatal.

As medidas profiláticas contra helmintoses intestinais são simples, porém de difícil aplicação em cenários socioeconômicos baixos. Condições sanitárias precárias, pobreza e famílias amplas favorecem a infecção. As parasitoses são doenças negligenciadas e o tratamento empírico tem levantado dúvidas sobre o favorecimento de resistência aos anti-helmínticos tradicionais.

Não há evidência forte o suficiente para a indicação do tratamento com antihelmintos depois do primeiro trimestre de gestação, assim como o uso desses fármacos parece não impactar no desfecho da gestação, tampouco no peso do recém-nascido, na mortalidade perinatal ou na prematuridade do parto. Logo, estudos mais conclusivos sobre o assunto devem ser conduzidos para um entendimento definitivo em relação ao assunto.

3. REFERÊNCIAS

AL SIFRI, S. N. *et al.* Results of the Dyslipidemia International Study (DYSIS)-Middle East: clinical perspective on the prevalence and characteristics of lipid abnormalities in the setting of chronic statin treatment. **Plos One**. v. 9, n. 1, p. e84350. 2014.

BALDWIN, W. *et al.* Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. **Diabetes**. v. 60, n.4, p. 1258-69. 2011.

BALSELLS, M. *et al.* Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. **BMJ**. v. 350, p. h102. 2015.

BONAKDARAN, S.; KHARAQANI, B. Association of serum uric acid and metabolic syndrome in type 2 diabetes. **Curr Diabetes Rev**. v. 10, n.2, p. 113-7. 2014.

BORITZA, K. C. *et al.* 1,5 Anhydroglucitol serum concentration as a biomarker for screening gestational diabetes in early pregnancy. **Clin Chem Lab Med**. v. 52, n.8, p. e179-81. 2014.

BORNFELDT, K. E.; TABAS, I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. **Cell Metab**. v. 14, n.5, p. 575-85. 2011.

BURTIS, C. A. *et al.* **Tietz fundamentals of clinical chemistry**. 5th. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001.

CANTO, J. G. *et al.* Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. **JAMA**. v. 306, n.19, p. 2120-7. 2011.

CHEHADE, J. M.; GLADYSZ, M.; MOORADIAN, A. D. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. **Drugs**. v. 73, n.4, p. 327-39. 2013.

CHOI, Y. J. *et al.* Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. **FASEB J**. v. 28, n.7, p. 3197-204. 2014.

DELANEY, S. S.; COLEY, R. Y.; BROWN, Z. 1,5-Anhydroglucitol: a new predictor of neonatal birth weight in diabetic pregnancies. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**. v. 189, p. 55-8. 2015.

DI CIANNI, G. *et al.* Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. **Diabetes Metab Res Rev**. v. 19, n.4, p. 259-70. 2003.

GRANADA, C. *et al.* Can overt diabetes mellitus be predicted by an early A1C value in gestational diabetics? **J Reprod Med**. v. 59, n.7-8, p. 343-7. 2014.

GREVEN, W. L. *et al.* Glycemic variability in inadequately controlled type 1 diabetes and type 2 diabetes on intensive insulin therapy: a cross-sectional, observational study. **Diabetes Technol Ther**. v. 12, n.9, p. 695-9. 2010.

HAAK, T. Combination of linagliptin and metformin for the treatment of patients with type 2 diabetes. **Clin Med Insights Endocrinol Diabetes**. v. 8, p. 1-6. 2015.

HAMED, S.; BRENNER, B.; ROGUIN, A. Nitric oxide: a key factor behind the dysfunctionality of endothelial progenitor cells in diabetes mellitus type-2. **Cardiovasc Res**. v. 91, n.1, p. 9-15. 2011.

HERNANDEZ, C. *et al.* Prevalence and risk factors accounting for true silent myocardial ischemia: a pilot case-control study comparing type 2 diabetic with non-diabetic control subjects. **Cardiovasc Diabetol**. v. 10, p. 9. 2011.

JANUSZEWSKI, A. S. *et al.* Plasma 1,5 anhydroglucitol levels, a measure of short-term glycaemia: assay assessment and lower levels in diabetic vs. non-diabetic subjects. **Diabetes Res Clin Pract**. v. 95, n.1, p. e17-9. 2012.

KANELLIS, J.; KANG, D. H. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. **Semin Nephrol**. v. 25, n.1, p. 39-42. 2005.

KATON, J. *et al.* Hemoglobin A1c and postpartum abnormal glucose tolerance among women with gestational diabetes mellitus. **Obstet Gynecol**. v. 119, n.3, p. 566-74. 2012.

KONES, R.; RUMANA, U. Prevention of cardiovascular disease: updating the immensity of the challenge and the role of risk factors. **Hosp Pract (1995)**. v. 42, n.1, p. 92-100. 2014.

LEVY, A. *et al.* Family history of diabetes mellitus as an independent risk factor for macrosomia and cesarean delivery. **J Matern Fetal Neonatal Med**. v. 23, n.2, p. 148-52. 2010.

LIND, M.; SVENSSON, A. M.; ROSENGREN, A. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. **N Engl J Med**. v. 372, n.9, p. 880-1. 2015.

LINDHEIMER, M. D.; TALER, S. J.; CUNNINGHAM, F. G. Hypertension in pregnancy. **J Am Soc Hypertens**. v. 2, n.6, p. 484-94. 2008.

MACISAAC, R. J.; EKINCI, E. I.; JERUMS, G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. **American Journal of Kidney Diseases**. v. 63, n.2 Suppl 2, p. S39-62. 2014.

MARSEILLE-TREMBLAY, C. *et al.* Impact of maternal circulating cholesterol and gestational diabetes mellitus on lipid metabolism in human term placenta. **Mol Reprod Dev.** v. 75, n.6, p. 1054-62. 2008.

PICCOLI, G. B. *et al.* Is renal hyperfiltration protective in chronic kidney disease-stage 1 pregnancies? A step forward unravelling the mystery of the effect of stage 1 chronic kidney disease on pregnancy outcomes. **Nephrology (Carlton).** v. 20, n.3, p. 201-8. 2015.

PLUTZKY, J. Macrovascular effects and safety issues of therapies for type 2 diabetes. **Am J Cardiol.** v. 108, n.3 Suppl, p. 25B-32B. 2011.

ROSHAN, B.; STANTON, R. C. A story of microalbuminuria and diabetic nephropathy. **J Nephropathol.** v. 2, n.4, p. 234-240. 2013.

RYCKMAN, K. K. *et al.* Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. **BJOG.** v. 122, n.5, p. 643-51. 2015.

SCHAEFER-GRAF, U. M. *et al.* Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. **Diabetes Care.** v. 31, n.9, p. 1858-63. 2008.

SCOTT, R. A. *et al.* The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. **Diabetologia.** v. 56, n.1, p. 60-9. 2013.

SEOK, H. *et al.* 1,5-anhydroglucitol as a useful marker for assessing short-term glycemic excursions in type 1 diabetes. **Diabetes Metab J.** v. 39, n.2, p. 164-70. 2015.

SLUIJS, I. *et al.* A Mendelian randomization study of circulating uric acid and type 2 diabetes. **Diabetes.** v. p. 2015.

SMITH-PALMER, J. *et al.* Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract.** v. 105, n.3, p. 273-84. 2014.

TAMBO, E. *et al.* Surveillance-response systems: the key to elimination of tropical diseases. **Infect Dis Poverty.** v. 3, p. 17. 2014.

TEMELKOVA-KURKTSCHIEV, T. S. *et al.* Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. **Diabetes Care**. v. 23, n.12, p. 1830-4. 2000.

VIANA, L. V. *et al.* Poor glycaemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: a cross-sectional study. **BMJ Open**. v. 3, n.9, p. e003336. 2013.

WON, J. C. *et al.* 1,5-Anhydroglucitol reflects postprandial hyperglycemia and a decreased insulinogenic index, even in subjects with prediabetes and well-controlled type 2 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract**. v. 84, n.1, p. 51-7. 2009.

YAMANOUCHI, T. *et al.* Plasma 1,5-anhydro-D-glucitol as new clinical marker of glycemic control in NIDDM patients. **Diabetes**. v. 38, n.6, p. 723-9. 1989.

YAMANOUCHI, T. *et al.* Origin and disposal of 1,5-anhydroglucitol, a major polyol in the human body. **Am J Physiol**. v. 263, n.2 Pt 1, p. E268-73. 1992.

YU, H.; QI, X.; WANG, X. Application of glycated hemoglobin in the perinatal period. **Int J Clin Exp Med**. v. 7, n.12, p. 4653-9. 2014.