

Fatores Associados à Hipovitaminose D em Indivíduos com Malária: um Estudo com Grupo Controle na Amazônia Brasileira

Factors Associated with Hypovitaminosis D in Individuals with Malaria: a Control Group Study in the Brazilian Amazon

Janaina Maria Setto¹
Rosana Maria Feio Libonati²
Ana Maria Revoredo da Silva Ventura³
Tânia do Socorro Souza Chaves⁴
Carina Guilhon Sequeira⁵
Arnaldo Jorge Martins Filho⁶
Ricardo Luiz Dantas Machado⁷
Sylvia do Carmo Castro Franceschin⁸
Jéssica Thuanny Teixeira Barreto⁹

RESUMO

Objetivo: Avaliar os níveis séricos de 25(OH)D em pacientes com malária e sua relação com dados epidemiológicos, estado nutricional e consumo de vitamina D. **Metodologia:** Estudo transversal analítico com 123 pacientes com malária e 122 do grupo controle com avaliação de dados epidemiológicos, estado nutricional, consumo de vitamina D, fatores de exposição solar e aspectos laboratoriais (parasitemia, lipidograma, provas de função hepática e renal), no período de janeiro/2018 a outubro/2019, no município de Itaituba, Pará, Brasil. **Resultados:** A prevalência de deficiência de 25(OH)D entre os pacientes com malária (28,5%) e aqueles do grupo controle (24,6%) foi similar ($p>0,05$), entretanto, os indivíduos com malária e residentes em garimpo apresentaram níveis significativamente menores do que aqueles sem malária, também residentes em garimpo ($p<0,01$). O tipo de pele, tempo e horário de exposição solar e uso de protetor solar não influenciaram os níveis de 25(OH)D. O consumo alimentar de vitamina D (diário) foi significativamente superior nos indivíduos com malária. **Conclusão:** Observou-se que o sobrepeso/obesidade e hipertrigliceridemia foram fatores de risco e o tempo de evolução da doença (dias) foi fator de proteção para hipovitaminose D. Níveis séricos de TC, HDL, LDL foram significativamente inferiores nos indivíduos com malária em relação aos do grupo controle, com influência da parasitemia (*P. vivax*). O aumento de TG se associou de forma inversa com os níveis séricos de 25(OH)D.

DESCRIPTORES

Malária. Vitamina D. Estado Nutricional.

ABSTRACT

Objective: To evaluate serum levels of 25(OH)D in patients with malaria and their relationship with epidemiological data, nutritional status, and vitamin D consumption. **Methodology:** Analytical, cross-sectional study with 123 patients with malaria and 122 in the control group, with evaluation of epidemiological data, nutritional status, vitamin D consumption, sun exposure factors and laboratory aspects (parasitemia, lipid profile, liver and kidney function tests), from January/2018 to October/2019, in the municipality of Itaituba, Pará, Brazil. **Results:** The prevalence of 25(OH)D deficiency among patients with malaria (28,5%) and of the control group (24,6%) was similar ($p>0.05$), however, individuals with malaria who were residents in gold mines presented significant lower levels than those without malaria also residing in gold mines ($p<0.01$). The type of skin, time and hour of sun exposure and use of sunscreen did not reflect on the levels of 25(OH)D. Food intake of vitamin D (daily) was significantly higher in individuals with malaria. **Conclusion:** It was observed that overweight/obesity and hypertriglyceridemia were risk factors and the duration of the disease (days) was a protective factor for hypovitaminosis D. Serum levels of TC, HDL, LDL were lower compared to the control group, influenced by parasitemia (*P. vivax*). The increase in TG was inversely associated with the serum levels of 25(OH)D.

DESCRIPTORS

Malaria. Vitamin D. Nutritional Status.

¹ Professora de Magistério Superior, Centro de Instrução Almirante Braz de Aguiar, Marinha do Brasil; Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, Pará, Brasil.

² Professora do Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, Pará, Brasil.

³ Médica Pesquisadora, Laboratório de Ensaio Clínicos em Malária, Instituto Evandro Chagas (IEC/SVS/MS), Ananindeua, Pará, Brasil; Professora, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), Universidade Estadual do Pará (UEPA), Belém, Pará, Brasil.

⁴ Pesquisadora, Laboratório de Ensaio Clínicos em Malária, Instituto Evandro Chagas (IEC/SVS/MS); Professora, Faculdade de Medicina (FAMED), Universidade Federal do Pará; Professora, Curso de Medicina, CESUPA, Belém, Pará, Brasil.

⁵ Professora, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) - Departamento de Saúde Integrada, Universidade Estadual do Pará (UEPA), Belém, Pará, Brasil.

⁶ Pesquisador, Seção de Patologia, Instituto Evandro Chagas, Ananindeua, Pará, Brasil.

⁷ Professor da Universidade Federal Fluminense (UFF), Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

⁸ Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, Minas Gerais, Brasil.

⁹ Nutricionista, Pós-Graduação em Nutrição Esportiva e Estética, Belém, Pará, Brasil.

A malária é uma doença aguda febril causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos ao homem por meio da picada do mosquito fêmea do gênero *Anopheles*¹. Destaca-se como uma das principais causas de anemia e morbimortalidade no mundo, sendo uma das doenças parasitárias de maior impacto na saúde pública^{2,3}.

Estudos populacionais em diferentes faixas etárias demonstram a relação entre o estado nutricional e a infecção malárica^{3,4}. Acredita-se que a malária influencia o estado nutricional do indivíduo devido à restrição da alimentação decorrente da anorexia e/ou vômitos, apresentando balanço negativo de nitrogênio decorrente da fase febril. Por outro lado, a desnutrição energético-proteica pode modificar a resposta imunológica do indivíduo à infecção malárica, aumentando a gravidade da doença⁵.

No estudo de Bivona et al.⁶ observou-se níveis séricos baixos de vitamina D [25(OH)D] em pacientes afetados por doenças infecciosas, inclusive a malária. Algumas pesquisas sugerem que a 25(OH)D tem papel importante na infecção malárica⁷⁻⁹. O estudo de Cusick et al.⁷ observou uma associação da deficiência dessa vitamina com a malária grave em crianças de Uganda, África.

A 25(OH)D é um pré-hormônio que regula a expressão de quase 2.000 genes e está envolvida no metabolismo do cálcio, fosfato e no desenvolvimento cerebral. Além de seu clássico papel na saúde óssea, a 25(OH)D tem sido cada vez mais reconhecida por suas funções imunomoduladoras^{6,10}. Exerce efeito biológico por meio do receptor de 25(OH)D que é amplamente distribuído nas células do sistema imunológico¹¹.

Cabe ressaltar que a doença infecciosa de maior impacto na população amazônica é a malária¹². A prevalência de deficiência de 25(OH)D nessa população e a sua relação com a doença ainda é pouco conhecida, justificando a realização desta pesquisa, que tem por objetivo avaliar os níveis séricos de 25(OH)D e a sua relação com dados sociodemográficos, estado nutricional, fatores de exposição solar e parâmetros laboratoriais (parasitemia, lipidograma e provas de função hepática e renal).

METODOLOGIA

Estudo transversal analítico realizado com pacientes com diagnóstico positivo para malária (gota espessa), atendidos no Serviço de Diagnóstico de Malária do Hospital Municipal de Itaituba, residentes no município de Itaituba, localizado na região sudoeste do Estado do Pará (latitude 04°16'34" sul e longitude 55°59'01" oeste), na Amazônia, Brasil¹³.

Foram convidados a participar do estudo os pacientes com suspeita de malária que por demanda espontânea procuraram o Serviço de Diagnóstico de Malária, localizado no Hospital Municipal de Itaituba que, ao aceitarem, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram incluídos em dois grupos: indivíduos com gota espessa positiva para malária (caso) e indivíduos com gota espessa negativa para malária (controle).

Os critérios de inclusão para os casos foram pacientes de ambos os sexos, com idades entre ≥ 19 anos e ≤ 59 anos (adultos) com gota espessa positiva para

qualquer espécie de plasmódio, residentes no Município de Itaituba/PA. Para os controles, adotaram-se os mesmos critérios, mas foram considerados indivíduos com diagnóstico negativo para malária (gota espessa), sendo esses acompanhantes ou familiares dos pacientes.

Foram excluídos de ambos os grupos aqueles que fizessem suplementação de 25(OH)D e cálcio; uso de anti-histamínico, colestiramina, rifampicina, anticonvulsivantes, corticoides, heparina, isoniazida; além de indivíduos com alterações das provas de função renal (ureia e creatinina) ou com insuficiência renal crônica, malária grave (anemia grave, cerebral, complicações renais e respiratórias) e gestantes.

Para o cálculo amostral, considerou-se a prevalência de deficiência de 25(OH)D de indivíduos com e sem malária, respectivamente de 30,0% e 15,0%⁷ e a incidência de malária (2.521 casos) no Município de Itaituba, Pará, no ano de 2015¹⁴, utilizando-se para esse fim o teste de Proporção: Duas Amostras. O poder desse teste foi de 80,0% e o nível alfa de 0,05, resultando “n” de 121 indivíduos em cada grupo (caso e controle).

Nesta casuística, a deficiência de 25(OH)D (níveis séricos < 20 ng/mL) se constituiu como variável dependente e os dados sociodemográficos [(sexo, etnia, escolaridade, estado civil, residência no garimpo – categóricas) e idade (contínua)]; estado nutricional e fatores de exposição solar (categóricas); e consumo de vitamina D (diário) (contínua) como variáveis independentes para os grupos com malária e controle. A deficiência de 25(OH)D se constituiu como variável independente quando relacionada com a

variável da malária [parasitemia, história de malária, tempo de evolução da doença (dias) e tríade malárica] como dependente.

Elaborou-se um Protocolo de Coleta de Dados para o registro das informações dos participantes, o qual foi preenchido pelos membros da equipe do estudo.

O Índice de massa corporal (IMC) foi calculado por meio das medidas de peso e estatura, de acordo com a fórmula $IMC = \text{peso (kg)} / \text{estatura}^2 \text{ (m)}$. Os pontos de corte do IMC adotados para avaliar o estado nutricional foram: baixo peso (< 18,5 kg/m²), eutrofia (18,5-24,9 kg/m²); sobrepeso (25,0-29,9 kg/m²) e obesidade ($\geq 30,0$ kg/m²)¹⁵.

Aplicou-se o Questionário de frequência alimentar (QFA) com os principais alimentos ricos em vitamina D (ovo de galinha, manteiga, leite, cogumelo, frango, fígado de boi, fígado de frango, atum em conserva, sardinha em conserva, salmão selvagem e de criação, óleo de fígado de bacalhau, ostra crua e cozida, outro peixe) para avaliar o consumo habitual de vitamina D (mensal), posteriormente, esse consumo foi dividido por 30 dias, obtendo-se o consumo de vitamina D diário¹⁶.

Utilizou-se a classificação de Fitzpatrick¹⁷ para avaliar o fototipo de pele, definindo-se como tipo I (muito clara, sempre queima, nunca bronzeia), II (clara, sempre queima, e algumas vezes bronzeia), III (menos clara, algumas vezes queima e sempre bronzeia), IV (pele morena clara, raramente queima e sempre bronzeia), V (pele morena escura, nunca queima e sempre bronzeia) e VI (pele negra, nunca queima e sempre bronzeia). De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD)¹⁸, essa escala é a mais utilizada para classificar a pele

em relação à capacidade de bronzeamento, sensibilidade e vermelhidão quando exposta ao sol.

A identificação de plasmódio no sangue periférico foi executada pela técnica de gota espessa, padrão-ouro para o diagnóstico e o monitoramento do tratamento da malária¹⁹.

Coletou-se de cada paciente e controle 10 mL de sangue venoso em tubos com gel para obtenção do soro em centrifuga refrigerada, com posterior preparo de alíquotas armazenadas (-20°C) para realização dos exames de 25(OH)D [Teste Imunoenzimático por Fluorescência, kit VIDAS®, BIOMÉRIEUX²⁰], lipidograma, provas de função renal e hepática [Método de espectrofotometria e/ou turbidimetria, Kit Cobas, Integra 400 plus (Roche)] os quais foram realizadas no Laboratório de Bioquímica da Seção de Patologia do Instituto Evandro Chagas, Ananindeua, PA.

Os níveis séricos de normalidade adotados para os exames realizados foram:

1) Lipidograma²¹

- Colesterol total [desejável: <190,0 mg/dL (com jejum e sem jejum)]
- HDL [desejável: >40,0 mg/dL (com jejum e sem jejum)]
- LDL [risco - baixo: <130,0 mg/dL, intermediário: <100,0 mg/dL, alto: <70 mg/dL, muito alto: <50 mg/dL (com jejum e sem jejum)]
- Triglicerídeos [desejável: <150,0 mg/dL (com jejum), <175 mg/dL (sem jejum)]

2) Provas de função renal (homem/mulher)²²

- Ureia sérica (Ur): 15-49 mg/dL
- Creatinina sérica (Cr): 0,64-1,40 mg/dL.

3) Provas de função hepática (homem/mulher)²²

- TGO: 5-40 U/L; TGP: 2-41 U/L

4) 25(OH)D: >20 ng/mL²³

Os grupos do estudo receberam os resultados de seus exames laboratoriais. Nos resultados em que ocorreram alterações, os participantes receberam o encaminhamento e orientação para atendimento médico no Centro de Estratégia de Saúde da Família de Itaituba, PA.

Os resultados das informações dos participantes, obtidos por meio do Protocolo de Coleta de Dados, foram digitados em planilha Microsoft Office Excel (2007). Realizou-se estatística descritiva e analítica usando os programas Epi Info 3.5.2 (2010), BioEstat 5.0 (2007) e SPSS Statistics 17.0 (2010).

Pelo teste D'Agostino-Pearson (K amostras) avaliou-se a normalidade das variáveis quantitativas [idade, IMC, consumo de vitamina D (diário), parasitemia, 25(OH) D, CT, HDL, LDL, TG, Ur, Cr, TGO e TGP]. Testes paramétricos (teste t Student), testes não paramétricos (Mann Whitney) e de correlação [Correlação Linear de Spearman (r_s) – variáveis não-paramétricas] foram utilizados segundo a natureza das variáveis. Para interpretar a magnitude dos coeficientes de correlação foram utilizados os valores: $r_s = 0,10$ até $0,30$ (fraco); $r_s = 0,40$ até $0,6$ (moderado); $r_s = 0,70$ até 1 (forte)²⁴. Nas variáveis qualitativas empregaram-se os testes Qui-quadrado de Pearson, Exato de Fisher ($n \leq 5$) e Teste G.

O modelo de regressão logística múltipla ajustado analisou os fatores relacionados à variável hipovitaminose D

(categórica dependente) entre os casos e controles.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Núcleo de Medicina Tropical/UFGA (Parecer CEP N° 2.420.183) e do Instituto Evandro Chagas, Ananindeua, PA (Parecer CEP N° 2.974.069).

RESULTADOS

Nesta casuística foram incluídos 245 indivíduos: 123 indivíduos com malária e 122 sem malária, no período de janeiro de 2018 a outubro de 2019, no Município de Itaituba, Pará, Brasil.

A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas da amostra.

Ao avaliar os pacientes com malária e o grupo controle, estratificando-se por hipovitaminose D (sim e não), observou-se que não existiu diferença em relação ao

sexo, tipo de pele, exposição solar, tempo de exposição solar, horário de exposição solar e uso de protetor solar ($p>0,05$). O tipo de pele dos pacientes com malária/hipovitaminose D ($n= 35$) caracterizou-se em 37,1% tipo V (13/35), 25,7% tipo VI (9/35), 22,9% tipo IV (8/35), 8,6% tipo II (3/35) e 5,7% (2/35) ($p>0,05$, teste G).

Os pacientes com malária tiveram média de idade significativamente menor do que o grupo controle ($p<0,001$). O consumo alimentar de vitamina D (diário) foi significativamente superior no grupo com malária ($p<0,001$) (Tabela 2). Baseado no QFA, que avaliou o consumo de vitamina D, os alimentos mais consumidos entre os pacientes com malária e grupo controle foram: peixes, sardinha em conserva, frango, leite, ovo de galinha, fígado de boi, fígado de frango e manteiga.

Tabela 1. Características sociodemográficas dos casos de malária e de controles, procedentes de Itaituba, PA, Brasil

Variável	Caso (n= 123)	Controle (n= 122)	p (valor)
	n (%)	n (%)	
Sexo			
Masculino	86 (69,9)	58 (47,5)	<0,001*
Feminino	37 (30,1)	64 (52,5)	
Etnia			
Branco	18 (14,6)	27 (22,1)	1,00***
Pardo	85 (69,1)	82 (67,2)	
Negro	20 (16,3)	13 (10,7)	
Escolaridade			
Ensino superior	2 (1,6)	26 (21,3)	1,00***
Pós-graduação	-	4 (3,3)	
Ensino médio	39 (31,7)	46 (37,7)	
Ensino fundamental	82 (66,7)	45 (36,9)	
Analfabeto	-----	1 (0,8)	
Estado Civil			
Casado/união estável	69 (56,1)	73 (59,8)	1,00***
Separado/divorciado/viúvo	4 (3,3)	6 (4,9)	
Solteiro	50 (40,7)	43 (35,2)	
Residência no Garimpo			
Sim	119 (96,7)	31 (25,4)	<0,001**
Não	4 (3,3)	91 (74,6)	

*, Qui-quadrado de Pearson; **, Exato Fisher; ***, Teste G.

Em relação à distribuição do estado nutricional, destaca-se que entre os pacientes com malária apenas 46,3% (57/123) eram eutróficos, sendo que os demais 37,4% (46/123) tinham sobrepeso, 14,6% eram obesos (18/123) e 1,6% eram de baixo peso (2/123); semelhante ao grupo controle com 51,0% de eutróficos (41,5%/122), 39,8% de sobrepeso (49/122) e 18,7% (23/122) de obesidade, porém sem diferença estatística ($p=0,38$; teste G).

A média do IMC foi significativamente maior nos indivíduos com hipovitaminose D ($27,6 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$) do que naqueles com níveis séricos normais de 25(OH)D ($24,5 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$) ($p<0,001$; teste t de Student), o que também foi observado no grupo controle ($28,4 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$ nos que tinham hipovitaminose D vs $25,5 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$ nos que apresentaram níveis adequados dessa vitamina, $p<0,001$; teste t Student).

Em ambos os grupos, a média da concentração sérica de 25(OH)D esteve nos limites da normalidade (respectivamente, de $32,3 \pm 11,9 \text{ ng/mL}$ vs $34,7 \pm 11,5 \text{ ng/mL}$), sendo que menor nos pacientes com malária, porém, sem diferença estatística. A prevalência de hipovitaminose D foi similar entre os pacientes com malária (28,5%; 35/123) e aqueles sem malária (24,6%; 30/122) ($p=0,11$, teste t de Student).

Na comparação entre os indivíduos (pacientes e grupo controle) de residir nos garimpos ou na sede do Município de Itaituba, os níveis séricos de 25(OH)D foram similares (respectivamente, $31,7 \text{ ng/mL}$ vs $33,4 \text{ ng/mL}$; $34,0 \text{ ng/mL}$ vs $32,5 \text{ ng/mL}$) (respectivamente, $p=0,54$, teste de Mann Whitney; $p=0,06$, teste Mann Whitney).

Pacientes com malária que residiam na região de garimpo tiveram um valor médio de 25(OH)D ($32,2 \text{ ng/mL}$) significativamente

Tabela 2. Idade, IMC, consumo alimentar de vitamina D (diário) e parâmetros bioquímicos de casos de malária e controle, Itaituba, PA, Brasil

	Caso (n= 123)	Controle (n= 122)	p (valor)
Idade (anos)	33,7 ± 9,9	39,9 ± 9,7	<0,001*
IMC (kg/m ²)	25,4 ± 3,8	26,2 ± 3,8	0,10*
Cons. Alim. Vit. D (UI)	353,8 ± 226,9	245,9 ± 201,5	<0,001*
25(OH)D (ng/mL)	32,3 ± 11,9	34,7 ± 11,5	0,11*
Lipidograma			
CT (mg/dL)	124,5 ± 38,2	182,0 ± 42,4	<0,001*
HDL (mg/dL)	21,2 ± 15,7	40,9 ± 14,1	<0,001*
LDL (mg/dL)	55,2 ± 43,0	106,2 ± 36,9	<0,001*
TG (mg/dL)	185,5 ± 125,5	168,5 ± 109,3	0,27*
Provas de função renal			
Ur (mg/dL)	29,0 ± 12,5	29,4 ± 10,1	0,30**
Cr (mg/dL)	0,83 ± 0,26	0,81 ± 0,28	0,47*
Provas de função hepática			
TGO (U/L)	22 ± 16	21 ± 14	0,29**
TGP (U/L)	19 ± 19	16 ± 16	0,004**

IMC, Índice de Massa Corporal; Cons. Alim. Vit. D, Consumo Alimentar de Vitamina D (diário); 25(OH)D, Vitamina D; Colesterol total (CT); Lipoproteína de baixa densidade (LDL); Lipoproteína de alta densidade (HDL); Triglicerídeos (TG); Ureia sérica (Ur); Creatinina sérica (Cr); TGO, Transaminase glutâmico-oxalacética; TGP, Transaminase glutâmico pirúvica.

*, teste t Student; **, teste de Mann-Whitney.

menor do que o grupo controle residente no garimpo (38,3 ng/mL) ($p = 0,01$; teste t), contudo, dentro dos valores de referência.

Os níveis séricos de CT, HDL e LDL foram significativamente menores ($p < 0,001$; teste t de Student) e de TGP significativamente maiores nos pacientes com malária ($p = 0,004$; teste Mann Whitney) em relação ao grupo controle, Tabela 2.

Nos pacientes com malária, observou-se que 91,9% (113/123) foram causados por *P. vivax* e 8,1% (10/123) por *P. falciparum*. A

mediana da parasitemia por *P. vivax* (3.500 ± 6.000 parasitos/mm³) foi maior do que por *P. falciparum* (1.500 ± 2.850 parasitos/mm³), porém, sem diferença estatística. Não existiu correlação entre os níveis séricos de 25(OH) D e parasitemia por *P. vivax* e *P. falciparum*.

Na Tabela 3, encontram-se as correlações entre as variáveis do estudo em pacientes com malária. Por exemplo, moderada correlação positiva foi observada entre a parasitemia por *P. falciparum* e os triglicerídeos, naqueles com malária e entre

Tabela 3. Preditores de 25(OH)D, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, ureia sérica, creatinina sérica e IMC dos casos de malária, Itaituba, PA, Brasil

Caso (n= 123)			
	Variáveis	r_s	p (valor)
25(OH)D	HDL	-0,111	0,220
	LDL	-0,144	0,110
	TG	-0,265	0,003
	Cr	0,108	0,230
	Ur	0,049	0,590
	TGP	-0,341	<0,001
	TGO	-0,143	0,110
	Parasitemia (<i>P. vivax</i>)	0,095	0,310
	Parasitemia (<i>P. falciparum</i>)	-0,166	0,140
	IMC	-0,098	0,280
	Idade	-0,194	0,030
	Consumo vit. D	-0,141	0,120
	CT	Idade	0,352
Parasitemia (<i>P. vivax</i>)		-0,332	<0,001
Parasitemia (<i>P. falciparum</i>)		-0,534	0,110
IMC		0,227	0,010
HDL	TG	-0,642	<0,001
	Parasitemia (<i>P. vivax</i>)	-0,278	0,003
	Parasitemia (<i>P. falciparum</i>)	-0,523	0,120
LDL	TG	-0,578	<0,001
	Parasitemia (<i>P. vivax</i>)	-0,351	<0,001
	Parasitemia (<i>P. falciparum</i>)	-0,780	0,008
TG	IMC	0,209	0,020
	Parasitemia (<i>P. vivax</i>)	0,127	0,180
	Parasitemia (<i>P. falciparum</i>)	0,693	0,030
Ur	TG	0,224	0,010
	Idade	0,181	0,040
Cr	CT	-0,179	0,040
	Idade	0,209	0,020
IMC	Idade	0,346	<0,001

25(OH)D, Vitamina D; CT, Colesterol total; HDL, Lipoproteína de alta densidade; LDL, Lipoproteína de baixa densidade; TG, Triglicerídeos; Ur, Ureia sérica; Cr, Creatinina sérica; TGP, Transaminase glutâmico-pirúvica; IMC, Índice de Massa Corporal; CONSUMO VIT. D, Consumo de Vitamina D (diário).

r_s : Coeficiente de Correlação de Spearman.

os níveis séricos de CT e TG, nos indivíduos sem malária. Correlação negativa entre o HDL, LDL e TG foram evidenciados no grupo com malária.

Na Tabela 4, encontram-se as correlações entre as variáveis do estudo no grupo controle. Por exemplo, correlação positiva moderada foi observada entre CT e TG, correlação positiva fraca entre TG e IMC

e entre Ur e idade. Correlação inversa fraca entre 25(OH)D e CT, entre 25(OH)D e TG e entre HDL e TG.

Na Tabela 5, a regressão logística multivariada das variáveis que se associaram como os fatores de risco para a hipovitaminose D no grupo com malária foram os triglicerídeos ($OR= 1,01$, $p= 0,006$), IMC ($OR= 3,56$, $p= 0,02$) e como fator de proteção o tempo de evolução

Tabela 4. Preditores de 25(OH)D, colesterol total, HDL, triglicerídeos e ureia sérica do grupo controle, Itaituba, PA, Brasil

Variáveis		r_s	p (valor)
Caso (n= 123)			
25(OH)D	CT	-0,191	0,030
	TG	-0,219	0,010
CT	TG	0,451	<0,001
HDL	TG	-0,309	0,001
TG	Idade	0,262	0,004
	IMC	0,205	0,020
Ur	Idade	0,275	0,002

25(OH)D, Vitamina D; CT, Colesterol total; HDL, Lipoproteína de alta densidade; Triglicerídeos (TG); Ureia sérica (Ur); IMC, Índice de massa corporal.
 r_s , Coeficiente de Correlação de Spearman.

Tabela 5. Regressão logística multivariada dos fatores associados à hipovitaminose D em pacientes com malária, Itaituba, PA, Brasil

Constante	OR	95%	IC	p (valor)
CT (Colesterol total)	0,97	0,94	1,01	0,290
HDL (Lipoproteína de alta densidade)	1,02	0,95	1,08	0,570
HDL (Lipoproteína de baixa densidade)	1,02	0,98	1,06	0,190
TG (Triglicerídeos)	1,01	1,00	1,02	0,006
TGP (Transaminase glutâmico-pirúvica)	1,02	0,98	1,06	0,150
Idade	1,02	0,97	1,08	0,340
consumo vitamina D (diário)	1,00	0,99	1,00	0,810
Cor da pele (clara, escura)	0,47	0,07	2,99	0,420
garimpo	0,00	0,00	1,00	0,970
IMC (Índice de Massa Corporal)	3,56	1,15	10,93	0,020
Parasitemia	1,00	0,99	1,00	0,460
História de malária	0,61	0,13	2,93	0,540
Tempo de evolução da doença (dias)	0,78	0,61	0,99	0,040
Triade malárica	1,55	0,53	4,48	0,410

IMC, Índice de massa corporal (baixo peso, sobrepeso/obesidade); História de malária (primo-infecção; 1, 2 ou mais episódios); OR, Odds ratio; IC, Intervalo de confiança.

da doença ($OR= 0,78$, $p= 0,04$).

Reunindo-se os pacientes com malária e o grupo controle para verificar as variáveis de que pudessem estar associadas à hipovitaminose D, do mesmo modo, a regressão logística multivariada verificou significância com TG e IMC [respectivamente, $OR= 1,01$, $p=0,01$, $IC(95\%) = 1,00-1,01$; $OR= 5,30$, $p<0,001$, $IC(95\%) = 2,48-11,30$], denotando a associação da malária com esses parâmetros.

DISCUSSÃO

Este estudo avaliou os níveis séricos de 25(OH)D em pacientes com malária e sua relação com os dados sociodemográficos, estado nutricional, fatores de exposição solar e parâmetros laboratoriais (parasitemia, lipidograma, provas de função hepática e renal) atendidos no Serviço de Diagnóstico de Malária, localizado no Hospital Municipal de Itaituba, Pará, Brasil. Níveis séricos baixos de 25(OH)D foram identificados entre os indivíduos com malária (28,5%) e sem malária (24,6%), porém, sem diferença estatística. No entanto, os níveis séricos de 25(OH)D apresentaram correlação inversa significativa com triglicerídeos, TGP e idade. Na regressão logística multivariada do grupo com malária, a hipovitaminose D teve como fator de risco a hipertrigliceridemia e o IMC elevado e, como fator de proteção, o tempo de evolução da doença. Além disso, os níveis séricos de colesterol total apresentaram correlação positiva significativa com a idade e o IMC e correlação inversa significativa com a parasitemia por *P. vivax*. Os níveis séricos de HDL apresentaram

correlação inversa significativa com os triglicerídeos e a parasitemia por *P. falciparum*, enquanto o LDL apresentou correlação inversa significativa com os triglicerídeos e parasitemia por *P. vivax* e *P. falciparum*. Os níveis séricos de triglicerídeos apresentaram correlação positiva significativa com o IMC e a parasitemia por *P. falciparum*. Em relação às provas de função renal, os níveis séricos de ureia apresentaram correlação positiva significativa com os triglicerídeos e a idade; enquanto a creatinina sérica apresentou correlação inversa significativa com colesterol total e correlação positiva significativa com a idade. Ademais, o IMC apresentou correlação positiva significativa com a idade.

Entre os indivíduos com malária a média de idade foi de $33,7 \pm 9,9$ anos, portanto, na faixa etária economicamente ativa da população²⁵.

No grupo com malária existiu predomínio do sexo masculino (69,9%), similar ao encontrado (71,9%) por Lopes et al.²⁵ no estudo ecológico/prospectivo (2011-2015), realizado no mesmo local desta pesquisa, Município de Itaituba, Pará, Brasil. Esse resultado justifica-se pelo predomínio da atividade econômica na exploração de garimpos - atividade laboral exercida principalmente por esse sexo^{13,26}. Portanto, a malária possui estreita associação com atividade profissional em outras partes do Brasil²⁷, sendo mais frequente entre os homens²⁸.

Quase todos os indivíduos com malária (96,7%) referiram residir em garimpo. Importantes alterações no meio ambiente oriundas da exploração de recursos naturais como diamantes e/ou ouro, madeira e grãos,

desencadeiam o desequilíbrio ecológico facilitando a interação do homem suscetível e vetor infectado pelo plasmódio^{26,29}.

Com relação à escolaridade, a maioria dos indivíduos com malária possuía baixa escolaridade, 66,7% apenas com ensino fundamental, convergindo com outros estudos brasileiros^{25,30}. Segundo Catraio et al.³¹, existe uma relação diretamente proporcional entre o nível de escolaridade do indivíduo e o processo saúde-doença, sendo que quanto menor o acesso à informação e ao conhecimento, menor a adesão às medidas de promoção da saúde e prevenção de doenças.

No grupo com malária e controle, os níveis séricos de 25(OH)D não apresentaram diferença estatística em relação ao tipo de pele, exposição solar, tempo de exposição solar, horário de exposição solar e uso de protetor solar. A síntese cutânea endógena de colecalciferol é diretamente influenciada pela latitude, estação do ano, horário do dia, tempo de exposição, pigmentação da pele, envelhecimento e uso de protetor solar³².

A região geográfica, dependendo da latitude, é um dos fatores que determinam as concentrações de 25(OH)D, visto que, o processo de ativação da 25(OH)D ocorre quando o indivíduo recebe luz solar diretamente, especificamente dos raios ultravioletas do espectro B (UVB), entre os comprimentos de onda de 290-315 nanômetros³³. Devido à posição do eixo que a Terra faz durante o movimento de translação em torno do sol, quanto mais próxima da Linha do Equador, menor é a espessura da camada atmosférica que a luz solar deve atravessar³⁴. Assim, possivelmente, a localização geográfica do Município de Itaituba

(latitude 04°16'34" sul e longitude 55°59'01" oeste)¹³, com clima equatorial amazônico, influenciou nos níveis séricos de 25(OH)D dos participantes.

A espécie de plasmódio mais frequente foi o *P. vivax* (91,3%), da mesma forma que observada por outros autores nacionais^{25,27,30}. No Brasil, a malária é causada principalmente por *P. vivax*¹². Nesta casuística, a parasitemia não influenciou os níveis de 25(OH)D, em convergência com os achados de Newens et al.³³ que observaram a não influência dos níveis plasmáticos de 25(OH)D sobre o curso da malária grave.

Em relação ao estado nutricional dos pacientes com malária e o grupo controle ocorreu um predomínio do sobrepeso/obesidade, sem diferença estatística. Os pacientes com malária e o grupo controle com hipovitaminose D apresentaram o IMC (sobrepeso) significativamente maior que o grupo com 25(OH)D normal. Em ambos os grupos (caso e controle), indivíduos com sobrepeso/obesidade tiveram 5,30 vezes mais chances de ter hipovitaminose D. Os pacientes com malária com sobrepeso/obesidade tiveram 3,56 vezes mais chances de ter hipovitaminose D, similar a relação inversa entre níveis séricos de 25(OH)D e IMC evidenciada na literatura^{35,36}. A 25(OH)D é lipossolúvel, sendo assim, em indivíduos obesos, pode ser armazenada nos adipócitos, com menor biodisponibilidade para os demais tecidos³⁷.

Segundo McGill et al.³⁸, a associação da hipovitaminose D e obesidade pode ocorrer pela ação da 25(OH)D ao determinar resistência à ação da insulina e, desse modo, contribuir com vários processos

metabólicos no tecido muscular e adiposo (visto que este último é um local fisiológico de armazenamento dessa vitamina) ou pela menor exposição ao sol por indivíduos obesos, por constrangimento, diminuindo a síntese de 25(OH)D.

Verificou-se que a média do consumo alimentar de vitamina D (diário) entre o grupo com malária (353,8 UI) foi significativamente maior em relação ao controle (245,9 UI). Considerando que a maioria dos indivíduos com malária reside em garimpos (96,7%), sugere-se que tenham maior acesso e, conseqüentemente, maior consumo de alimentos ricos em vitamina D em relação ao grupo controle, principalmente os peixes regionais. Esses resultados convergem com outros estudos nacionais que indicam que a alimentação do brasileiro não é fonte relevante de vitamina D^{41,42}. A tabela nutricional brasileira permanece com a recomendação de ingestão dietética (DRIs) diária de 200 UI de vitamina D⁴³, contudo, o Institute of Medicine United States e Endocrine Society recomenda a DRIs diária de 600 UI dessa vitamina^{39,40}.

Observou-se uma prevalência similar de hipovitaminose D no grupo com malária (28,5%) e controle (24,6%). Entretanto, os pacientes com malária que residiam no garimpo apresentaram níveis mais baixos de 25(OH)D em relação ao grupo controle do garimpo. Deste modo, verificou-se associação da hipovitaminose D e infecção malárica, resultado que salienta o papel da 25(OH)D na malária^{7,8}.

Um estudo realizado em Uganda, na África, avaliou 60 crianças na faixa etária de 18 meses a 12 anos, das quais 40 com malária grave (anemia grave ou malária cerebral) e

20 sem malária, onde se constatou um alto percentual de insuficiência de 25(OH)D em ambos os grupos (respectivamente, 95,0% e 80,0%), com menores níveis, os pacientes com malária grave. Salienta-se que no modelo de regressão logística, os autores desse estudo concluíram que para cada 1 ng/mL de aumento de níveis séricos de 25(OH)D a chance de ter malária grave diminuiu 9,0%, embora destacassem que tais resultados eram preliminares, necessitando de uma amostra com maior número de crianças para investigar a casualidade entre 25(OH)D e gravidade da malária⁷.

No grupo com malária, o tempo de evolução da doença foi um fator de proteção para a hipovitaminose D, ou seja, quanto maior o tempo de evolução da doença, menor foi a chance de hipovitaminose D. De acordo com Kwiatkowski⁴⁴, quanto maior o tempo de evolução da malária, menos sintomas (febre) o paciente apresenta, provavelmente, devido a imunidade que ele vai adquirindo. Libonati et al.⁴⁵ observaram que na malária por *P. falciparum* não complicada ocorreu uma tendência de redução do cortisol com o aumento do tempo de evolução da doença, indicando uma diminuição da resposta inflamatória. Diante disso, o nível de imunidade do indivíduo à malária induz um status parcial de proteção, sendo responsável pelo quadro clássico da malária (frequentemente, observada naqueles com infecção primária), formas oligossintomáticas ou mesmo assintomáticas da doença (principalmente, naqueles com infecções repetidas pelo plasmódio)¹².

Verificou-se que a hipertrigliceridemia foi um fator de risco para hipovitaminose D no grupo com malária e controle, visto que as

alterações lipídicas como hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia são comuns nos pacientes com malária complicada e não complicada^{46,47}. A hipertrigliceridemia também é observada em outras doenças infecciosas, possivelmente, devido à inibição da lipase lipoprotéica (LLP)⁴⁸. A LLP é uma enzima que catalisa a hidrólise de triglicerídeos dos quilomícrons e de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL). Nas doenças infecciosas, com a redução da LLP ocorre o aumento dos níveis séricos de triglicerídeos, maior produção do colesterol VLDL e mobilização aumentada de ácidos graxos livres do tecido adiposo em resposta ao estresse⁴⁸. O aumento de TG com influência sobre a redução dos níveis séricos de 25(OH)D está em consonância com o que ocorre em outras patologias, tais como a síndrome metabólica⁴⁹, as doenças cardiovasculares⁵⁰ e as dislipidemias⁵¹.

Pacientes com malária costumam apresentar discreto e transitório aumento das enzimas hepáticas⁵². Por exemplo, nos pacientes com malária por *P. vivax* o aumento das transaminases (TGO e TGP) evidencia a necrose dos hepatócitos durante a infecção⁵³. Nesta casuística, o grupo com malária apresentou significativo aumento de TGP em comparação ao controle, porém, o aspecto de transitoriedade desse aumento não pode ser verificado devido ao estudo ter sido transversal analítico.

Verificou-se ainda uma correlação inversa entre a TGP e os níveis séricos de 25(OH)D. Conforme Holick⁵⁴, as vitaminas D₂ e D₃ (ingeridas) e a provitamina D₃ (sintetizada na pele) são metabolizadas no fígado através da ação da enzima 25(OH)ase, convertendo-as em 25(OH)D. Posteriormente, a 25(OH)

D se liga a transcalfiferina (α -globulina, que atua como proteína transportadora) que é sintetizada no fígado, sendo transportada até o sistema renal⁵⁴. Como parte do metabolismo da 25(OH)D ocorre no sistema hepático e que durante a infecção malárica o plasmódio pode causar alterações nesse sistema, pode-se considerar que a síntese da 25(OH)D possa ser afetada na malária.

Nesta casuística, os pacientes com malária apresentaram correlação inversa entre idade e níveis séricos de 25(OH)D, convergindo com as observações de Holick⁵⁴ que indica que o envelhecimento do indivíduo é um fator que influencia a síntese cutânea de 25(OH)D. Devido ao processo do envelhecimento, ocorre uma redução na espessura da epiderme e derme, consequentemente, ocorre uma diminuição da reserva do precursor de 7-DHC⁵⁴.

Não foi observada correlação entre níveis séricos de 25(OH)D e parasitemia por *P. vivax* e *P. falciparum*, embora um estudo *in vitro* realizado por Vial et al.⁵⁵ tenha observado que a 25(OH)D e seus derivados inibiram o crescimento intra-eritrocítico do *P. falciparum*.

Nesta casuística, os indivíduos com malária apresentaram médias de CT (124,5 mg/dL), HDL (21,2 mg/dL) e LDL (55,2 mg/dL) significativamente menores que o controle, as quais foram inversamente proporcionais à parasitemia por *P. vivax*. No ciclo evolutivo do plasmódio no homem, tanto na fase eritrocítica quanto na hepática, ocorre síntese, armazenamento e secreção de colesterol⁵⁶. A hipocolesterolemia é uma característica comum em pacientes de áreas hiperendêmicas de malária, segundo Neves et al.⁵⁷, embora esses autores salientem

que outros fatores possam contribuir para esse perfil lipídico. Monteiro et al.⁵² também observaram depleção dos níveis de CT, HDL e LDL na malária (*P. falciparum*), indicando sua possível utilização como substratos no metabolismo lipídico do plasmódio.

O aumento da idade contribuiu para o aumento dos níveis de CT. Na atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose, Faludi et al.²¹ citam o avançar da idade como um fator que contribui para o aumento do CT, além das tendências genéticas ou hereditárias, obesidade, gênero, diabetes e sedentarismo.

A correlação inversa entre níveis de HDL e TG e entre LDL e TG estiveram em conformidade com outros estudos sobre malária⁴⁶. De fato, a hipertrigliceridemia desencadeia a redução do colesterol HDL (o organismo consome mais esta fração no transporte reverso) a fim de eliminar o excesso de triglicerídeos⁵⁸.

No grupo com malária ocorreu uma correlação positiva entre os níveis de TG e IMC, visto que o sobrepeso e a obesidade são fortemente associados com níveis elevados de triglicerídeos independente da presença da malária²¹.

Neste sentido, pacientes com malária apresentaram correlação positiva entre níveis de ureia sérica e TG e entre ureia sérica e idade, convergindo com o estudo de Cruz et al.⁵⁹, em que observaram um aumento da creatinina sérica (Cr) e resposta inflamatória sistêmica exacerbada, sugerindo que a disfunção renal, provavelmente, influencia na gravidade e mortalidade na malária (*P. vivax*). Ademais, observa-se que os níveis séricos de

ureia são diretamente proporcionais à idade, o que caracteriza redução da função renal⁶⁰.

No modelo de regressão, o grupo com malária apresentou correlação inversa entre níveis de Cr e CT e correlação positiva entre Cr e idade, em consonância com outros estudos sobre malária: redução do CT proveniente do metabolismo do plasmódio⁶¹; elevações de Cr por dano renal proveniente da infecção malárica⁶². O avançar da idade também tende a diminuir a função renal⁶⁰.

No grupo com malária o aumento da idade influenciou no aumento do IMC. O aumento da idade se associa de modo positivo com ganho ponderal, sendo esse um fator de risco para doenças crônicas não transmissíveis⁶³. O avançar da idade favorece a perda de massa magra e aumento de tecido adiposo, além disso, a diminuição de atividade de maior gasto energético pode ocasionar o excesso de peso⁶³.

As limitações apresentadas neste estudo estão relacionadas ao tipo de delineamento experimental transversal analítico, que não pode estabelecer uma relação de causa e efeito entre os fatores analisados e a hipovitaminose D.

Ademais, os avanços decorrentes dos resultados de diversas pesquisas que investigaram as funções da vitamina D, ratificam a ação imunomoduladora da vitamina D no organismo^{6,10,11}, bem como sua ação protetora diante do curso clínico de várias doenças infecciosas, inclusive a malária⁶⁻⁹. Diante disso, recomenda-se manter os níveis séricos de vitamina D dentro do valor de referência (> 20 mg/dL), a fim de proteger o organismo diante da exposição ao agente infeccioso e/ou estimular uma melhor

resposta do sistema imunológico do indivíduo acometido pela doença.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que nos pacientes com malária a hipovitaminose D teve como fatores de risco a hipertrigliceridemia e o sobrepeso/obesidade. Por outro lado, teve fator de proteção o tempo de evolução da malária. Pacientes com malária podem apresentar deficiência de 25(OH)D, além de alterações lipídicas, hepáticas, renais e, desse modo, vir a influenciar o curso clínico da doença. -

Analisa-se que uma única medição dos níveis séricos de 25(OH)D e demais

variáveis bioquímicas, pode indicar apenas uma exposição recente a hipovitaminose D, não considerando a variação sazonal do indivíduo; não sendo possível avaliar aspecto transitório da transaminase glutâmico-pirúvica e as alterações lipídicas influenciadas pela parasitemia.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Evandro Chagas, Ananindeua, Pará, pelo apoio técnico e logístico para realização da pesquisa; ao Hospital Municipal de Itaituba, Itaituba, Pará – Serviço de Diagnóstico de Malária e Laboratório de Análises Clínicas – pelo apoio na coleta de dados e exames.

REFERÊNCIAS

1. Neves DP, Melo AL, Linardi PM, Vitor RWA. Parasitologia Humana. São Paulo: Atheneu; 2011.
2. Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Organization Word Healt. Malária 2016.
3. Ventura AMRS, Fernandes AAM, Zanini GM, Pratt-Riccio LR, Sequeira CG, do Monte CRS, et al. Clinical and immunological profiles of anaemia in children and adolescents with *Plasmodium vivax* malaria in the Pará state, Brazilian Amazon. Acta Trop. 2018; 181:122-131.
4. Verret WJ, Arinaitwe E, Wanzira H, Bigira V, Kakuru A, Kamya M, et al. Effect of nutritional status on response to treatment with artemisinin-based combination therapy in young Ugandan children with malaria. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55:2629-2635.
5. Mcgregor IA. Malaria: nutritional implications. Rev Infect Dis. 1982;4(4):798-804.
6. Bivona G, Agnello L, Lo Sasso B, Scazzone C, Butera D, Gambino CM, et al. Vitamin D in malaria: more hypotheses than clues. Heliyon. 2019; 5(2):e01183.
7. Cusick SE, Opoka RO, Lund TC, John CC, Polgreen LE. Vitamin D insufficiency is common in Ugandan children and is associated with severe malaria. PLoS One. 2014;9:e113185.
8. He X, Yan J, Zhu X, Wang Q, Pang W, Qi Z, et al. Vitamin D inhibits the occurrence of experimental cerebral malaria in mice by suppressing the host inflammatory response. J Immunol. 2014;193:1314-23.
9. Luong KVQ, Thi Hoàng Nguyễn L. The role of vitamin D in malaria. J Infect Dev Ctries. 2015; 9(1):8-19.
10. Holick MF. Vitamina D. 12 ed. São Paulo: Editora Fundamento Educacional Ltda; 2012.
11. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new a etiological and therapeutic considerations. Ann Rheum Dis. 2007; 66(9):1137-1142.
12. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: MS; 2017.
13. Instituto Brasileiro de Geografia E Estatística (IBGE). Estimativa populacional 2017. IBGE. 2017.
14. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica-Malária. Referente à Portaria Interministerial Nº 419, de 26 de outubro de 2011 e à Portaria Nº 1, de 13 de janeiro de 2014. Lista de municípios pertencentes às áreas de risco ou endêmicas para malária. Ano de referência: 2015. Base nacional atualizada em 05/05/2016, Sinan/SVS/MS - Base nacional atualizada em 29/04/2016.
15. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 2000.

16. Slater B, Philippi TS, Marchioni DML, Fisberg RM. Validação de Questionários de Frequência Alimentar - QFA: considerações metodológicas. *Rev Bras Epidemiol*. 2003; 6(3).
17. Fitzpatrick TB. The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I Through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):869-871.
18. Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). Classificação dos fototipos de pele. 2019.
19. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da malária. 2009. 116 p.
20. Biomérieux. VIDAS® 25 OH Vitamin D TOTAL. 2015. p. 1-8.
21. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017.
22. Instituto Evandro Chagas (IEC). Laboratório de Patologia. Referência de exames laboratoriais. Ananindeua: IEC. 2018.
23. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) – Intervalos de Referência da Vitamina D - 25(OH) D 2017.
24. Dancey CP, Reidy J. Estatística sem matemática para psicologia. Tradução técnica: Lori Viali. 7. ed. Porto Alegre: Penso; 2019.
25. Lopes TMR, Ventura AMRS, Guimarães RJPS, Guimarães LHR. Situação epidemiológica da malária em uma região de Garimpo, na região da Amazônia brasileira, no período de 2011 a 2015. *Rev Eletrônica Acervo Saúde*. 2019; 25:e759.
26. Reisen WK. Landscape epidemiology of vector-borne diseases. *Annu Rev Entomol*. 2010; 55:461-483.
27. Parise ÉV, Araújo GC, Castro JGD. Epidemiological aspects of malaria in the State of Tocantins, Brazil and the origin of cases from 2003 to 2008. *J Trop Pathol*. 2012;41:442-456.
28. Norouzinejad F, Ghaffari F, Raeisi A, Norouzinejad A. Epidemiological status of malaria in Iran, 2011–2014. *Asian Pac J Trop*. 2016; 9(11):1055-1061.
29. Aguiar LC, Douglas A, Batalha P, Brienna R, Silva L. A Malária No Estado Do Maranhão: Casos Notificados De 2002 a 2012. *Rev Pesq Saúde*. 2014;15(3):346-350.
30. Lima A. Caracterização epidemiológica do surto de malária na região do garimpo de Areinha, Alto Jequitinhonha, Minas Gerais. [Dissertação] Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Diamantina, 2019. 86 p.
31. Catraio ITFF, Lorocca LM, Moreira SDR, Medeiros ARP, Higaki NMM. A determinação social da malária: um estudo de caso na epidemiologia hospitalar. *Rev Uniandrade*. 2013.
32. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357:266-281.
33. Newens K, Filteau S, Tomkins A. Newens K, Filteau S, Tomkins A. Plasma 25-hydroxyvitamin D does not vary over the course of a malarial infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(1):41-44.
34. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D exposure to winter sunlight in B and E will not promote vitamin D synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*. 67:373-378.
35. Ruiz FS, Oliveira AF, Simão ANC, Lozovoy MAB, Alfieri DF, Sandrini F, et al. Associação entre deficiência de vitamina D, adiposidade e exposição solar em participantes do sistema de hipertensão arterial e diabetes melito. *Semin Ciências Biológicas e da Saúde*. 2014; 35(2):103.
36. Park JE, Pichiah PBT, Cha Y-S. Vitamin D and Metabolic Diseases: Growing Roles of Vitamin D. *J Obes Metab Syndr*. 2018; 27(4):223-232.
37. Napiórkowska L, Franek E. Rola oznaczania witaminy D w praktyce klinicznej. *Chor Serca i Naczyń*. 2009; 6(4):203-210.
38. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J*. 2008; 7(1):3-7.
39. Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2011.
40. Ross AC, Manson JE, Abrams AS, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. *J Chem Inf Model*. 2011; 96(1):53-58.
41. Peters BSE, Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab*. 2009; 1:15-21.
42. Pinheiro MM. Importância clínica da vitamina D. [Dissertação] Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2015. 88 p.
43. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58(5):411-433.
44. Kwiatkowski D. Malarial toxins and the regulation of parasite density. *Parasitol Today*. 1995;11(6):206-612.

45. Libonati RMF, Mendonça BB, Maués JA, Quaresma JAS, Souza JM. Some aspects of the behavior of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: Cortisol and dehydroepiandrosterone levels. *Acta Trop.* 2006; 98(3):270-276.
46. Faucher JF, Ngou-Milama E, Missinou MA, Ngomo R, Kombila M, Kremsner PG. The impact of malaria on common lipid parameters. *Parasitol Res.* 2002; 88(12):1040-1043.
47. Mesquita TC, Martin, TGO, Alves ER, Mello MBC, Nery AF, Gomes LT, Fontes, CJF. Changes in serum lipid profile in the acute and convalescent *Plasmodium vivax* malaria: A cohort study. *Acta Trop.* 2016;163:1-6.
48. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis.* 2000;181(6 SUPPL. 3):S462-72.
49. Batista AP, Ambrosim TV, Nascimento Neto RM, Pimenta, FAP, Freitas SN, Lauria MW, Machado-Coelho GLL. Hypovitaminosis D is associated with visceral adiposity, high levels of low-density lipoprotein and triglycerides in alternating shift workers. *J Endocrinology and Metabolism.* 2016; 6:80-89.
50. Gonzalez MI, Morcillo S, Rojo G, Rubio E, Gutierrez-Repiso C, Soriguer F. Lipids and vitamin D levels. *Atherosclerosis.* 2014;235(2):e273-4.
51. Jorde R, Figenschau Y, Hutchinson M, Emaus N, Grimnes G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64(12):1457-1464.
52. Monteiro MRCC, Ribeiro MC, Fernandes SC. Aspectos clínicos e epidemiológicos da malária em um hospital universitário de Belém, Estado do Pará, Brasil. *Rev Pan-Amazônica Saúde.* 2013.
53. Lacerda MV, Mourão MP, Alexandre MA, Siqueira AM, Magalhães BM, Martinez-Espinosa FE, et al. Understanding the clinical spectrum of complicated *Plasmodium vivax* malaria: A systematic review on the contributions of the Brazilian literature. *Malar J.* 2012; 11:12.
54. Holick MF. Vitamin D & Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357:266-281.
55. Vial HJ, Thuet MJ, Philippot JR. Inhibition of the in vitro growth of *Plasmodium falciparum* by D vitamins and vitamin D-3 derivatives. *Mol Biochem Parasitol.* 1982; 5(3):189-198.
56. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Rassi A, Neto AA, et al. The IV Brazilian Guideline to dyslipidemias and prevention of atherosclerosis: Department of Atherosclerosis of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(SUPPL.1):2-19.
57. Neves FAR, Ventura AMRS, Filho MGS, Libonati RMF. Lipid parameters in a hyperendemic area for malaria. *Lipids Health Dis.* 2013;12(1).
58. Almeida KA, Strunz CMC, Maranhão RC, Mansur AP. The S447X polymorphism of lipoprotein lipase: Effect on the incidence of premature coronary disease and on plasma lipids. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88(3):267-273.
59. Cruz LAB, Barral-Netto M, Andrade BB. Distinct inflammatory profile underlies pathological increases in creatinine levels associated with *Plasmodium vivax* malaria clinical severity. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(3):1-14.
60. Hasegawa E, Tsuchihashi T, Ohta Y. Prevalence of chronic kidney disease and blood pressure control status in elderly hypertensive patients. *Intern Med.* 2012;51(12):1473-1478.
61. Monteiro JCMS, Rivera JGB, Vieira JLF, Ventura AMRS, Souza JM, Libonati RMF. Malária por *Plasmodium falciparum*: análise da associação dos níveis séricos e eritrocitários da Mefloquina e da Carboximefloquina com os níveis séricos das lipoproteínas de alta densidade - HDL. In: 62a Reunião Anual da SBPC. 2016.
62. Ministério da Saúde (MS). Guia prático de tratamento da malária no Brasil. Brasília: MS; 2010. 36 p.
63. Coelho M, Assis M, Moura E. Aumento do índice de massa corporal após os 20 anos de idade e associação com indicadores de risco ou de proteção para doenças crônicas não transmissíveis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009; 53(9):1146-1156.

CORRESPONDÊNCIA

Janaina Maria Setto

E-mail: jsetto@gmail.com