

**NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E ALTERAÇÕES HEPÁTICAS
EM PACIENTES COM MALÁRIA NA REGIÃO AMAZÔNICA^a**Janaina Maria Setto^b<https://orcid.org/0000-0002-5182-5200>Rosana Maria Feio Libonati^c<https://orcid.org/0000-0002-1425-7806>Ana Maria Revoredo da Silva Ventura^d<https://orcid.org/0000-0002-4737-1533>Tânia do Socorro Souza Chaves^e<https://orcid.org/0000-0001-5203-3128>Carina Guilhon Sequeira^f<https://orcid.org/0000-0001-5475-0235>Arnaldo Jorge Martins Filho^g<https://orcid.org/0000-0001-9153-1234>**Resumo**

Vários estudos sugerem a importância da vitamina D – 25(OH)D – na evolução clínica dos pacientes com malária. Entretanto, a prevalência de deficiência de 25(OH)D na

^a Este artigo faz parte dos resultados parciais da tese de Janaina Maria Setto “Níveis séricos de vitamina D e sua associação com parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes com malária”, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, defendida em outubro de 2020. A pesquisa foi realizada em parceria com o Instituto Evandro Chagas em Ananindeua (PA).

^b Docente do Centro de Instrução Almirante Braz de Aguiar (Ciaba), Marinha do Brasil. Belém, Pará, Brasil. E-mail: jsetto@gmail.com

^c Docente do Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará (UFPA). Belém, Pará, Brasil. E-mail: rosanalibonati@terra.com.br

^d Pesquisadora no Instituto Evandro Chagas (IEC), Laboratório de Ensaios Clínicos em Malária. Ananindeua, Pará, Brasil. Docente no Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), Universidade Estadual do Pará (UEPA). Belém, Pará, Brasil. E-mail: ana_mariaventura@hotmail.com

^e Pesquisadora em Saúde Pública no IEC, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia e Vigilância em Saúde. Ananindeua, Pará, Brasil. Docente na Faculdade de Medicina (Famed) da UFPA, e no Centro Universitário do Pará (Cesupa). Belém, Pará, Brasil. E-mail: taniachaves@iec.gov.br

^f Docente do Departamento de Saúde Integrada do CCBS da UEPA. Belém, Pará, Brasil. E-mail: carinagsequeira@gmail.com

^g Pesquisador em Saúde Pública no IEC, Seção de Patologia. Docente do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia e Vigilância em Saúde do IEC. Ananindeua, Pará, Brasil. E-mail: arnaldofilho@iec.gov.br

Endereço para correspondência: Centro de Instrução Almirante Braz de Aguiar, Marinha do Brasil. Rodovia Arthur Bernardes, n. 245, Pratinha. Belém, Pará, Brasil. CEP: 66.816-900. E-mail: jsetto@gmail.com

população amazônica é pouco conhecida, havendo também poucos estudos com pacientes diagnosticados com malária. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os níveis séricos de 25(OH)D em pacientes com malária e sua relação com dados epidemiológicos, parasitológico e provas de função hepática. Para tanto, foi realizado um estudo transversal analítico com um grupo de pacientes com malária e um grupo controle no município de Itaituba (PA), Brasil, no período de janeiro de 2018 a outubro de 2019. Elaborou-se um protocolo para avaliação dos dados sociodemográficos, parasitológicos e laboratoriais, adotando-se o nível de significância de 5%. A prevalência de deficiência de 25(OH)D foi observada nos pacientes com malária (28,5%) e no grupo controle (24,6%), sem diferença estatística; porém, entre os residentes no garimpo, os níveis séricos foram estatisticamente menores nos pacientes com malária. Os níveis séricos de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) apresentaram correlação inversa com os de 25(OH)D. As provas de função hepática foram significativamente maiores no grupo com malária. Dessa forma, este estudo evidenciou a deficiência de 25(OH)D em Itaituba. Alterações hepáticas pela infecção plasmodial podem ter contribuído para a correlação inversa observada entre os níveis de TGP e 25(OH)D.

Palavras-chave: Malária. Testes de função hepática. Vitamina D.

SERUM LEVELS OF VITAMIN D AND HEPATIC CHANGES IN PATIENTS WITH MALARIA IN THE AMAZON REGION

Abstract

Several studies suggest the importance of vitamin D – 25(OH)D – in the clinical evolution of patients with malaria. However, the prevalence of 25(OH)D deficiency in the Amazonian population is little known, and studies with patients diagnosed with malaria are scarce. Thus the objective of this study is to evaluate the serum levels of 25(OH)D in patients with malaria and its relationship with epidemiological and parasitological data and liver function tests. To that end, an analytical cross-sectional study was carried out with a group of patients with malaria and a control group in the municipality of Itaituba (PA), Brazil, from January 2018 to October 2019. A protocol was elaborated for the evaluation of sociodemographic, parasitological, and laboratory data, adopting a significance level of 5%. Results: The prevalence of 25(OH)D deficiency was observed in patients with malaria (28.5%) and in the control group (24.6%), with no statistical difference; however, among residents in the mining, serum levels were statistically lower in patients with malaria. The glutamic-pyruvic transaminase (GPT) serum

levels showed an inverse correlation with 25(OH)D levels. Liver function tests were significantly higher in the malaria group. Thus, this study evidenced 25(OH)D deficiency in Itaituba. Hepatic changes due to plasmodial infection may have contributed to the inverse correlation observed between GPT and 25(OH)D levels.

Keywords: Malaria. Liver function tests. Vitamin D.

NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D Y ALTERACIONES HEPÁTICAS EN PACIENTES CON MALARIA EN LA AMAZONIA

Resumen

Diversos estudios sugieren la importancia de la vitamina D –[25(OH)D]– en la evolución clínica de pacientes con malaria. Sin embargo, la prevalencia de la deficiencia de 25(OH)D en la población amazónica es poco conocida y existen pocos estudios en pacientes con malaria. Ante esto, el objetivo de este estudio fue evaluar los niveles séricos de 25(OH)D en pacientes con malaria y su relación con datos epidemiológicos, parasitológicos y pruebas de función hepática. Para ello, se realizó un estudio transversal analítico en el grupo de pacientes con malaria y en un grupo control en el municipio de Itaituba (PA), Brasil, de enero de 2018 a octubre de 2019. Se elaboró un protocolo para la evaluación de datos sociodemográficos, parasitológicos y de laboratorio, adoptando un nivel de significancia del 5%. La prevalencia de deficiencia de 25(OH)D se observó en pacientes con malaria (28,5%) y en el grupo control (24,6%), sin diferencia estadística; sin embargo, entre los residentes en la minería, los niveles séricos fueron estadísticamente inferiores en pacientes con malaria. Los niveles séricos de transaminasa glutámico pirúvica (TGP) mostraron una correlación inversa con los niveles de 25(OH)D. Las pruebas de función hepática fueron significativamente más altas en el grupo de malaria. De esta manera, se evidenció deficiencia de 25(OH)D en la población de Itaituba. Los cambios hepáticos debido a la infección plasmodial pueden haber contribuido a la correlación inversa observada entre los niveles de TGP y 25(OH)D.

Palabras clave: Malaria. Pruebas de función hepática. Vitamina D.

INTRODUÇÃO

Mundialmente, observou-se uma diminuição do número de casos de malária: de 231 milhões, em 2017, para 218 milhões, em 2018¹. No Brasil, verificou-se essa mesma

tendência, havendo redução de 19,1% dos casos de malária: de 194.573, em 2018, para 157.457 casos, em 2019². O estado do Pará é considerado área endêmica de malária e acompanhou a diminuição da incidência de malária em 2019 (32.472 casos) em relação a 2018 (45.835 casos)³. Entretanto, divergindo do estado, o município de Itaituba (PA), Brasil, local de realização deste estudo, apresentou aumento na incidência da doença em 2019 (2.998 casos) em relação a 2018 (2.283 casos)³.

Destaca-se que Itaituba, em 2019, teve índice parasitário anual (IPA) de 22,0, sendo considerado área de médio risco para malária², o que está diretamente relacionado com a presença de vários garimpos na região. Uma das principais atividades econômicas desse município é a intensa mineração de ouro no vale do Rio Tapajós, além da agropecuária e indústria⁴.

A malária é a doença infecciosa de maior impacto na população amazônica, que representa 99,9% dos casos de malária do país, sendo causada principalmente pelo *Plasmodium vivax*, seguido do *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium malariae*⁵.

Cusick et al.⁶, por exemplo, verificaram que há uma associação da vitamina D [25(OH)D] com a malária grave em crianças de Uganda e que a gravidade teria probabilidade de ser reduzida 9,0% para cada 1 ng/mL de aumento dos níveis plasmáticos de 25(OH)D.

Na malária, provas de função hepática devem ser avaliadas e interpretadas segundo as manifestações clínicas dos pacientes, considerando também a espécie de plasmódio, a parasitemia e o grau de imunidade. Ademais, são úteis como ferramentas auxiliares no diagnóstico diferencial da malária com outras patologias, tais como as hepatites virais^{5,7-10}.

A prevalência de deficiência de 25(OH)D e sua relação com a malária ainda é pouco conhecida, não havendo até o momento estudos sobre o tema na região amazônica. Diante disso, justifica-se a realização deste estudo pela necessidade de avaliar os níveis séricos dessa vitamina e sua correlação com dados epidemiológicos, parasitológicos e provas de função hepática em pacientes com malária de uma área endêmica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal analítico com pacientes com suspeita de malária que, por demanda espontânea, procuraram o Serviço de Diagnóstico de Malária, localizado no Hospital Municipal de Itaituba.

Os indivíduos que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e foram incluídos em dois grupos: de indivíduos com gota espessa positiva para malária (caso) e com gota espessa negativa para malária (controle).

Como critérios de inclusão no estudo, foram incluídos indivíduos com idade ≥ 19 anos e ≤ 59 anos, residentes do município de Itaituba e, no grupo com malária, aqueles com gota espessa positiva para malária (independente da espécie de plasmódio) e, no grupo controle, aqueles com gota espessa negativa para malária.

Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram: indivíduos em uso de suplementação de 25(OH)D ou cálcio, de anticonvulsivantes, corticoides, heparina, isoniazida, anti-histamínico, colestiramina e rifampicina, além de indivíduos com alterações nas provas de função renal (ureia e creatinina), com insuficiência renal crônica ou com malária grave (cerebral, anemia grave, complicações respiratórias e renais) e gestantes.

Para registro das informações dos participantes, foi elaborado um protocolo de coleta de dados, cujas variáveis selecionadas contemplaram os objetivos do estudo. A coleta de dados e de material para os exames laboratoriais foi realizada pelos membros da equipe do estudo.

Em relação às variáveis do estudo, constitui-se como variável dependente a deficiência de 25(OH)D, enquanto os dados sociodemográficos (sexo, etnia, escolaridade, estado civil, residência no garimpo, idade) e laboratoriais (provas de função hepática) como variáveis independentes para os grupos com malária e controle.

Para o cálculo amostral, considerou-se a prevalência de deficiência de 25(OH)D de indivíduos com e sem malária de 30,0% e 15,0%⁶, respectivamente, e a incidência de malária (2.521 casos) no município de Itaituba em 2015¹¹, utilizando-se para esse fim o teste de proporção para duas amostras, cujo poder do teste foi de 80,0% e o nível alfa de 0,05, resultando em um “n” de 121 pacientes em cada grupo (pacientes e controle).

A identificação de plasmódio no sangue periférico foi executada pela técnica de gota espessa, padrão-ouro para diagnóstico e monitoramento do tratamento da malária¹².

Coletou-se 10 ml de sangue venoso dos pacientes com malária e do grupo controle: 7 ml foram centrifugados para obtenção de soro, seguindo com seu preparo em alíquotas para o armazenamento (-20°C) e a realização dos exames de 25(OH)D via teste imunoenzimático por fluorescência, kit VIDAS®, bioMérieux¹³, e das provas de função hepática, que foram realizados no Laboratório de Bioquímica da Seção de Patologia do Instituto Evandro Chagas em Ananindeua (PA).

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

- 1) Provas de função hepática (homem/mulher)¹⁴:
 - Transaminase glutâmico-oxalacética (TGO): 5-40 U/L; transaminase glutâmico-pirúvica (TGP): 2-41 U/L;

- Fosfatase alcalina (FA): 38,0-126,0 U/L;
 - Bilirrubina total (BT): 0,00-1,20 mg/dL, bilirrubina direta (BD): 0,00-0,40 mg/dL, bilirrubina indireta (BI): 0,00-0,80 mg/dL;
- 2) 25(OH)D: > 20 ng/mL¹⁵.

Pelo teste de D'Agostino-Pearson (K amostras), avaliou-se a normalidade das variáveis quantitativas (idade, 25(OH)D e provas de função hepática). Testes paramétricos (teste t de Student), testes não paramétricos (teste de Mann-Whitney) e de correlação – correlação linear de Spearman (r_s) para variáveis não-paramétricas – foram utilizados segundo a natureza das variáveis. Para interpretar a magnitude dos coeficientes de correlação, utilizaram-se os valores: $r_s = 0,1-0,3$ (fraco); $r_s = 0,4-0,6$ (moderado); $r_s = 0,7-1,0$ (forte)¹⁶. Para as variáveis qualitativas, empregaram-se os testes G, qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher ($n \leq 5$).

O teste de correlação linear de Spearman foi usado na comparação dos resultados da 25(OH)D e das provas de função hepática – transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), fosfatase alcalina (FA), bilirrubina (total, direta e indireta) – de pacientes e do grupo controle.

Em ambos os grupos, os participantes receberam os resultados de seus exames laboratoriais com encaminhamento e orientação para atendimento médico no Centro de Estratégia de Saúde da Família de Itaituba, caso apresentassem alterações.

A pesquisa foi aprovada pelos comitês de ética do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (UFPA) e do Instituto Evandro Chagas (parecer nº 2.420.183, em 6 de dezembro de 2017, e nº 2.974.069, em 22 de outubro de 2018, respectivamente); e está de acordo com a Resolução nº 466/2012¹⁷ do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Neste estudo, foram incluídos 245 indivíduos, 123 com malária e 122 sem malária, no período de janeiro de 2018 a outubro de 2019 no município de Itaituba.

A **Tabela 1** apresenta as características sociodemográficas da amostra.

Predominaram os casos causados pelo *Plasmodium vivax*, 91,9% (113/123), seguidos pelo *Plasmodium falciparum*, 8,1% (10/123). Não houve diferença na comparação entre as medianas da parasitemia entre o *Plasmodium vivax* (3.500 ± 6.000 parasitos/mm³) e o *Plasmodium falciparum* (1.500 ± 2.850 parasitos/mm³) ($p = 0,10$; teste de Mann-Whitney).

A **Tabela 2** apresenta os níveis séricos de 25(OH)D dos casos de malária e controle, segundo a espécie do *Plasmodium*.

Tabela 1 – Características sociodemográficas dos grupos de indivíduos com malária e controle. Itaituba, Pará, Brasil – 2018 a 2019

	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)	
Preto	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)	
Idade (média ± DP)	33,7 ± 9,9	39,9 ± 9,7	< 0,001****

Fonte: Elaboração própria.

*Teste qui-quadrado de Pearson; **Teste exato de Fisher; ***Teste G; ****Teste t de Student.

DP = desvio padrão.

Tabela 2 – Níveis séricos de 25(OH)D dos casos de malária e controle, segundo a espécie do *Plasmodium*. Itaituba, Pará, Brasil – 2018 a 2019

	25(OH)D		
	Deficiência (≤ 20 ng/mL)	Suficiente (> 20 ng/mL)	p (valor)
Caso (n = 123)	35 (28,5%)	88 (71,5%)	0,58*
Controle (n = 122)	30 (24,6%)	92 (75,4%)	
Espécie de <i>Plasmodium</i>			
vivax (n = 113)	33(29,2%)	80 (70,8%)	0,42**
falciparum (n = 10)	2 (20,0%)	8 (80,0%)	

Fonte: Elaboração própria.

*Teste qui-quadrado de Pearson; **Teste exato de Fisher.

No grupo com malária, os pacientes que residiam no garimpo apresentaram níveis séricos de 25(OH)D (31,7 ng/mL) similares aos que não residiam no garimpo (33,4 ng/mL), não havendo diferença estatística ($p = 0,54$; teste de Mann-Whitney). No grupo controle, não houve diferença estatística entre os níveis séricos de 25(OH)D (34,0 ng/mL) dos indivíduos que residiam no garimpo em relação aos que não residiam (32,5 ng/mL) ($p = 0,06$; teste de Mann-Whitney). Entretanto, os pacientes com malária que residiam no garimpo tiveram média significativamente menor de 25(OH)D (32,2 ng/mL) em relação aos controles residentes no garimpo (38,3 ng/mL) ($p = 0,01$; teste t de Student), embora dentro dos limites de normalidade.

A **Tabela 3** apresenta os parâmetros bioquímicos de 25(OH)D e as provas de função hepática da amostra.

Tabela 3 – Parâmetros bioquímicos dos casos de malária e controle. Itaituba, Pará, Brasil – 2018 a 2019

	Caso (n = 123)	Controle (n = 122)	p (valor)
25(OH)D (ng/mL)	32,3 ± 11,9	34,7 ± 11,5	0,11*
Provas de função hepática			
TGO (U/L)	22 ± 16	21 ± 14	0,29**
TGP (U/L)	19 ± 19	16 ± 16	0,004**
FA (U/L)	94,3 ± 34,7	79,6 ± 33,2	< 0,001*
BT (mg/dL)	0,66 ± 0,73	0,35 ± 0,40	< 0,001**
BD (mg/dL)	0,28 ± 0,33	0,15 ± 0,20	< 0,001**
BI (mg/dL)	0,45 ± 0,37	0,29 ± 0,34	< 0,001*

Fonte: Elaboração própria.

25(OH)D = vitamina D; TGO = transaminase glutâmico-oxalacética; TGP = transaminase glutâmico-pirúvica; FA = fosfatase alcalina; BT = bilirrubina total; BD = bilirrubina direta; BI = bilirrubina indireta.

*Teste t de Student; **Teste de Mann-Whitney.

A mediana da TGO foi significativamente maior nos pacientes com infecção primária (47 U/L) em relação aos com história anterior (um episódio = 25 U/L; dois ou mais episódios = 23 U/L) ($p < 0,001$; teste de Mann-Whitney). O mesmo ocorreu com os níveis séricos da TGP, apresentando maior mediana nos pacientes com infecção primária (40 U/L) em relação àqueles com história anterior (um episódio = 29 U/L, dois ou mais episódios = 21 U/L) ($p < 0,001$; teste de Mann-Whitney).

A **Tabela 4** apresenta os preditores de 25(OH)D, FA e bilirrubina (total, direta e indireta) dos casos de malária.

Tabela 4 – Preditores de 25(OH)D, fosfatase alcalina, bilirrubina (total, direta e indireta) dos casos de malária. Itaituba, Pará, Brasil – 2018 a 2019

Caso (n = 123)			
	Variáveis	rs	p (valor)
25(OH)D	TGP	-0,341	< 0,001
	TGO	-0,143	0,11
	FA	-0,119	0,19
FA	TGO	0,390	< 0,001
	TGP	0,403	< 0,001
BT	Parasitemia (<i>Plasmodium vivax</i>)	0,185	0,05
	Parasitemia (<i>Plasmodium falciparum</i>)	0,286	0,42
BD	Parasitemia (<i>Plasmodium vivax</i>)	0,243	0,01
	Parasitemia (<i>Plasmodium falciparum</i>)	0,460	0,18
BI	Parasitemia (<i>Plasmodium vivax</i>)	0,208	0,03
	Parasitemia (<i>Plasmodium falciparum</i>)	0,286	0,42

Fonte: Elaboração própria.

25(OH)D = vitamina D; TGO = transaminase glutâmico-oxalacética; TGP = transaminase glutâmico-pirúvica; FA = fosfatase alcalina; BT = bilirrubina total; BD = bilirrubina direta; BI = bilirrubina indireta; rs = coeficiente de correlação de Spearman.

Em relação ao grupo controle, constatou-se uma correlação positiva (ainda que fraca) entre os níveis de TGO e BT, TGO e BD, e TGO e BI, ou seja, quanto maiores os níveis séricos de BT, BD e BI, maiores os níveis de TGO: $r_s = 0,493$, $p < 0,001$; $r_s = 0,421$, $p < 0,001$; $r_s = 0,425$, $p < 0,001$ (correlação linear de Spearman), respectivamente. Em relação à TGP, a correlação também foi positiva e fraca entre BT, BD e BI, isto é, quanto maiores os níveis séricos de BT, BD e BI, maiores os níveis de TGP: $r_s = 0,440$, $p < 0,001$; $r_s = 0,426$, $p < 0,001$; $r_s = 0,337$, $p < 0,001$ (correlação linear de Spearman), respectivamente.

DISCUSSÃO

Entre os pacientes com malária, predominou o sexo masculino (69,9%), semelhante ao encontrado (71,9%) no estudo de Lopes et al.¹⁸, conduzido no mesmo local desta pesquisa. Justifica-se esse resultado pelo predomínio da atividade econômica de exploração de garimpos – atividade laboral realizada principalmente por homens^{4,19-23}. Deste modo, a malária tem íntima associação com essa atividade profissional em várias partes do Brasil²³, sendo mais frequente entre os homens²⁴⁻²⁶. A maioria dos indivíduos com malária deste estudo (96,7%) referiram residir em garimpos. Observam-se importantes alterações no meio ambiente oriundas da exploração de recursos naturais como diamante, ouro, madeira e/ou grãos, desencadeando o desequilíbrio

ecológico, o que facilita a interação do homem suscetível à malária com o vetor infectado pelo plasmódio^{19,23,26}. Em relação à escolaridade dos participantes da pesquisa, grande parte dos pacientes com malária apresentou baixa escolaridade, 66,7% apenas com ensino fundamental, estando em conformidade com outros estudos brasileiros^{18,27,28}. De acordo com Catraio et al.²⁸, existe uma relação diretamente proporcional entre o grau de escolaridade do indivíduo e o processo saúde-doença. Assim, quanto menor o acesso ao conhecimento e à informação, menor a adesão às medidas de promoção da saúde e prevenção de doenças. No grupo com malária, a média de idade foi de $33,7 \pm 9,9$ anos, ou seja, faixa etária economicamente ativa da população, como observado por outros autores^{12,29}.

Nesta casuística, entre os pacientes com malária, a espécie que predominou foi o *Plasmodium vivax*, convergindo com o observado por outros autores em estudos nacionais^{11,23,27}. A prevalência de deficiência de vitamina D foi semelhante entre o grupo com malária (28,5%) e o controle (24,6%), sem diferença estatística. Esse resultado diverge do encontrado por Cusick et al.⁶, que avaliaram sessenta crianças (faixa etária de 18 meses a 12 anos) em Uganda, na África, das quais quarenta estavam com malária grave (anemia grave ou malária cerebral) e vinte sem malária, identificando um alto percentual de insuficiência de 25(OH)D (< 30 ng/mL) em ambos os grupos (95% e 80%, respectivamente), com destaque para níveis significativamente reduzidos de 25(OH)D naquelas com malária grave. Apesar disso, os autores destacaram que tais resultados eram preliminares, devido à necessidade de um maior tamanho amostral de crianças para a investigação de causalidade entre 25(OH)D e gravidade da malária⁶. A divergência na associação da deficiência de vitamina D com a malária nesta pesquisa pode ter ocorrido devido à faixa etária dos participantes (adultos) e o predomínio da espécie do plasmódio (91,9% *Plasmodium vivax*), que, ao ser comparada com o *Plasmodium falciparum*, tem um percentual bem menor de complicações que caracterizam a malária grave⁶. Todavia, foi verificada a deficiência de vitamina D no grupo com malária na região amazônica, evidenciando a importância da avaliação dos níveis séricos de 25(OH)D na infecção malárica, bem como da intervenção terapêutica (suplementação) nos casos de deficiência de vitamina D, a fim de evitar complicações decorrentes da doença.

Destaca-se, nesta pesquisa, que o grupo com malária residente no garimpo apresentou níveis séricos significativamente mais baixos de 25(OH)D em relação ao grupo controle residente no garimpo. Os pacientes com malária apresentaram aumento significativo dos níveis séricos de TGP, FA e bilirrubinas (total, direta, indireta), evidenciado pela associação inversa entre os níveis séricos de TGP e de 25(OH)D. Além disso, observou-se uma associação entre a infecção primária pela malária e o aumento dos níveis séricos de TGO e TGP, indicando que quanto maiores os níveis séricos dessas transaminases, maiores os níveis séricos de FA (correlação positiva),

corroborando outros estudos que demonstraram o aumento dos marcadores hepáticos na infecção malárica³⁰⁻³². As alterações hepáticas dos pacientes com malária desta casuística convergem com o encontrado por outros estudos^{8,10} que apresentaram discreto e transitório aumento nas provas de atividade hepática, em consequência da necrose dos hepatócitos durante a infecção malárica. Em virtude de este ser um estudo transversal, não foi possível verificar o aspecto transitório desses marcadores de função hepática. Sabe-se que a enzima TGP está presente quase exclusivamente nos hepatócitos, sendo mais específica para avaliar a função hepática do que a TGO, que, embora seja produzida em sua maioria no fígado, também está presente em outros órgãos (rins, pâncreas, baço, coração, cérebro, pulmões, músculo esquelético e hemácias)³³. O fígado tem ativa participação no metabolismo da 25(OH)D, pois é nesse órgão que as vitaminas D₂ e D₃ (ingeridas) e a pró-vitamina D₃ (sintetizada na pele) sofrem ação da enzima 25(OH)ase, convertendo-as no pré-hormônio 25(OH)D, que se liga então à transcalfiferina (alfa globulina), também sintetizada neste órgão, para que seja transportada até o sistema renal^{34,35}. Diante disso, sugere-se que indivíduos residentes em garimpos estão, frequentemente, mais expostos ao plasmódio e que, ao contraírem a malária, podem apresentar alterações hepáticas. Ademais, as alterações hepáticas decorrentes da malária podem afetar a síntese de 25(OH)D, visto que parte do metabolismo dessa vitamina ocorre no fígado. Sendo assim, destaca-se a importância da realização das provas de função hepática e da avaliação dos níveis de 25(OH)D nos pacientes com malária, o que permite acompanhamento e intervenção precoce nos casos graves (insuficiência hepática) e de deficiência de vitamina D.

No grupo com malária, verificou-se que os *níveis séricos de BT* (0,66 mg/dL), *BD* (0,28 mg/dL) e *BI* (0,45 mg/dL) foram significativamente maiores. Nesse grupo, o aumento da parasitemia por *Plasmodium vivax* influenciou a elevação dos níveis séricos de BT, BD e BI, assim como observado por outros estudos^{30,36}. Baheti, Laddha e Gehlot³² destacam que a icterícia, a depender de sua intensidade, que determina, por hemólise, a hiperbilirrubinemia indireta e, por comprometimento hepático, o consequente aumento da bilirrubina direta, em associação com a elevação das transaminases hepáticas, pode ser um marcador de gravidade e, assim, caracterizar a insuficiência hepática aguda.

As limitações apresentadas neste estudo relacionam-se ao tipo de delineamento – transversal analítico –, que não permite estabelecer relação de causa e efeito entre os fatores analisados e a deficiência de 25(OH)D. Considera-se que o uso de uma única medida para os níveis séricos de 25(OH)D e as demais variáveis bioquímicas pode refletir somente uma exposição recente à deficiência de vitamina D, não levando em conta a variação sazonal do indivíduo, por não ter sido possível verificar o aspecto transitório das enzimas hepáticas e as demais alterações hematológicas relacionadas à parasitemia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta casuística realizada em Itaituba, no estado do Pará, área endêmica para malária, houve predomínio da infecção pelo *Plasmodium vivax*, que acometeu principalmente homens de baixa escolaridade, em idade produtiva e ocupação laboral em áreas de garimpo. Os pacientes com malária residentes em garimpos tiveram níveis séricos de 25(OH)D significativamente mais baixos do que o grupo controle também residente em garimpos. Destaca-se a relevância da análise das provas de função hepática na malária pelo *Plasmodium vivax* devido ao aumento de fosfatase alcalina, aminotransferases e bilirrubinas. Ressalta-se que a infecção primária atuou no aumento significativo dos níveis séricos de TGO e TGP, e que parasitemia (*Plasmodium vivax*) teve influência direta sobre os níveis séricos de bilirrubina total e frações. Salienta-se a importância da avaliação dos níveis séricos de 25(OH)D, visto que as alterações hepáticas decorrentes da infecção plasmodial podem ter contribuído para a correlação inversa observada entre os níveis séricos de TGP e 25(OH)D em pacientes com malária.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Evandro Chagas, em Ananindeua, Pará, pelo apoio técnico e logístico para realização da pesquisa; ao Serviço de Diagnóstico de Malária e ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Municipal de Itaituba, em Itaituba, Pará, pelo apoio na coleta de dados e exames; à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Faperj) pelo apoio na pesquisa.

COLABORADORES

1. Concepção do projeto, análise e interpretação dos dados: Janaina Maria Setto, Rosana Maria Feio Libonati, Ana Maria Revoredo da Silva Ventura e Arnaldo Jorge Martins Filho.

2. Redação do artigo e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual: Janaina Maria Setto, Rosana Maria Feio Libonati, Ana Maria Revoredo da Silva Ventura, Tânia do Socorro Souza Chaves e Carina Guilhaon Sequeira.

3. Revisão e/ou aprovação final da versão a ser publicada: Janaina Maria Setto, Rosana Maria Feio Libonati e Ana Maria Revoredo da Silva Ventura.

4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra: Janaina Maria Setto, Rosana Maria Feio Libonati e Ana Maria Revoredo da Silva Ventura.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. World Malaria Report 2019 [Internet]. Geneva: WHO; 2019 [citado em 2020 fev 4]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565721>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial. Dia Mundial da Malária: 25 de abril. Boletim Epidemiológico [Internet]. 2020 [citado em 2020 jul 19]; 51(17):19-30. Disponível em: <http://plataforma.saude.gov.br/anomalias-congenitas/boletim-epidemiologico-SVS-17-2020.pdf>
3. Brasil. Ministério da Saúde. CGPNM/DEVIT/SVS/MS. Malária – Brasil [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020b [citado em 2020 jul 19]. Disponível em: <https://public.tableau.com/profile/mal.ria.brasil#!/>.
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativa populacional 2017 [Internet]. Rio de Janeiro (RJ): IBGE; 2017 [citado em 2020 jul 19]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pa/itaituba/pan>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Guia de tratamento da malária no Brasil [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020 [citado em 2020 jul 20]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_tratamento_malaria_brasil.pdf
6. 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(12):e113185.
7. Amaral CN, Albuquerque YD, Pinto AYN, Souza JM. A importância do perfil clínico-laboratorial no diagnóstico diferencial entre malária e hepatite aguda viral. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(5):429-34.
8. Kochar DK, Singh P, Agarwal P, Kochar SK, Pokharna R, Sareen PK. Malarial hepatitis. *J Assoc Physicians India*. 2003;51:1069-72.
9. Akinosoglou KS, Solomou EE, Gogos CA. Malaria: a haematological disease. *Hematology*. 2012;17(2):106-14.
10. Lacerda MVG, Mourão MPC, Alexandre MAA, Siqueira AM, Magalhães BML, 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.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica. Boletim epidemiológico – Malária 2017. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017.

12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da malária [Internet]. 2a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2009 [citado em 2020 jul 20]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_laboratorial_malaria_2ed.pdf
13. bioMérieux. VIDAS® 25 OH Vitamin D total (Vitd). Rio de Janeiro (RJ): bioMérieux Brasil; 2015.
14. Instituto Evandro Chagas. Laboratório de Patologia: referência de exames laboratoriais. Ananindeua: IEC; 2018.
15. Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC, Lazaretti-Castro L, Vasconcellos LS, Madeira M, et al. Posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia: intervalos de referência da vitamina D – 25(OH)D [Internet]. Rio de Janeiro (RJ): SBPC/ML; 2017 [citado em 2020 jul 20]. Disponível em: [https://www.endocrino.org.br/media/uploads/PDFs/posicionamentooficial_sbpcml_sbem_-_final_\(1\).pdf](https://www.endocrino.org.br/media/uploads/PDFs/posicionamentooficial_sbpcml_sbem_-_final_(1).pdf)
16. Dancey CP, Reidy J. Estatística sem matemática para psicologia. 7a ed. Porto Alegre: Penso; 2019.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diário Oficial da União, Brasília (DF); 2013 jun. 13. Seção 1, p. 59.
18. 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. Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2019;Suppl 25:e759.
19. Confalonieri UEC. Saúde na Amazônia: um modelo conceitual para a análise de paisagens e doenças. Estud Av. 2005;19(53):221-36.
20. Reisen WK. Landscape epidemiology of vector-borne diseases. Annu Rev Entomol. 2010;55:461-83.
21. Maciel GBML, Oliveira EC. Perfil entomológico e epidemiológico da malária em região garimpeira no norte do Mato Grosso, 2011. Epidemiol Serv Saúde. 2014;23(2):355-60.
22. Braz ARP, Bringel KKM, Oliveira LAP, Oliveira Filho IJC, Trajano ILO, Costa ALR Jr, et al. Caracterização dos casos de malária na região extra amazônica brasileira entre 2012 a 2017. Journal of Management & Primary Health Care. 2020;12:e5

23. Parise EV, Araújo GC, Castro JGD. Epidemiological aspects of malaria in the State of Tocantins, Brazil and the origin of cases from 2003 to 2008. *Rev Patol Trop.* 2012;41(4):442-56.
24. Yadav SP, Kalundha RK, Sharma RC. Sociocultural factors and malaria in the desert part of Rajasthan, India. *J Vector Borne Dis.* 2007;44(3):205-12.
25. Norouzinejad F, Chaffari F, Raeisi A, Norouzinejad A. Epidemiological status of malaria in Iran, 2011–2014. *Asian Pac J Trop Med.* 2016;9(11):1055-61.
26. Aguiar LC, Batalha ADP, Silva RBL. A malária no estado do maranhão: casos notificados de 2002 a 2012. *Revista de Pesquisa em Saúde.* 2014; 15(3):346-50.
27. Lima AEO. Caracterização epidemiológica do surto de malária na região do garimpo de Areinha, Alto Jequitinhonha, Minas Gerais [dissertação na Internet]. Diamantina (MG): Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri; 2019 [citado em 2020 jul 20]. Disponível em: <http://acervo.ufvjm.edu.br/jspui/handle/1/2135>
28. Catraio ITFF, Larocca LM, Moreira SDR, Medeiros ARP, Higaki NMM. A determinação social da malária: um estudo de caso na epidemiologia hospitalar. *Rev Uniandrade.* 2011;12(2):125-32. [Internet]. [cited 2020 Jul 20]. Available from: <https://revista.uniandrade.br/index.php/revistauniandrade/article/view/24>
29. Couto RD, Latorre MRDO, Di Santi SM, Natal D. Malária autóctone notificada no estado de São Paulo: aspectos clínicos e epidemiológicos de 1980 a 2007. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(1):52-8.
30. Monteiro MRCC, Ribeiro MC, Fernandes SC. Aspectos clínicos e epidemiológicos da malária em um hospital universitário de Belém, estado do Pará, Brasil. *Rev Panamazônica Saúde.* 2013;4(2):33-43.
31. Costa AG, Tarragô AM, Garcia NP, Pimentel JPD, Neves WLL, Melo GZS, et al. Influência da infecção por *Plasmodium vivax* nos marcadores hematológicos e hepáticos em pacientes de um município da Região Amazônica brasileira. *Rev Panamazônica Saúde.* 2017;8(2):13-21.
32. Baheti R, Laddha P, Gehlot RS. Liver involvement in falciparum malária – a histo-pathological analysis. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine.* 2003;4(1):34-8.
33. Motta VT. Bioquímica clínica para o laboratório: princípios e interpretações. 5a ed. Rio de Janeiro (RJ): Medbook; 2009.
34. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.

35. Sternberg LA, Riley SA. Digestion and absorption of nutrients and vitamins. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, editores. Gastrointestinal disease: pathophysiology diagnosis management. 5a ed. Philadelphia (PA): Saunders; 1993. p. 908-77
36. Siroma TK, Ferrari EC, Rigo RS. *Plasmodium vivax*: causa de malária grave. Rev Soc Bras Clín Méd. 2016;14(3):166-71.

Recebido: 15.3.2022. Aprovado: 16.3.2023. Publicado: 24.04.2023.