



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

ROSA MARIA DIAS

**PERFIL LIPÍDICO E ASPECTOS NUTRICIONAIS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM MALÁRIA POR *Plasmodium vivax*, NO MUNICÍPIO DE ANAJÁS-PA.**

**Belém - PA
2017**

ROSA MARIA DIAS

**PERFIL LIPÍDICO E ASPECTOS NUTRICIONAIS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM MALÁRIA POR *Plasmodium vivax*, NO MUNICÍPIO DE ANAJÁS-PA.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, como requisito à obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais .

Orientador: Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira.

Co-orientadora: Profa. Dra. Marcieni Ataíde de Andrade.

**Belém - PA
2017**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Biblioteca do Instituto de Ciências da Saúde – UFPA

Dias, Rosa Maria

Perfil lipídico e aspectos nutricionais de crianças e adolescentes com malária por *Plasmodium vivax*, no município de Anajás-PA / Rosa Maria Dias; orientador, José Luiz Fernandes Vieira, coorientadora, Marcieni Ataíde de Andrade. – 2017.

80 f. : il. ; 29 cm.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Belém, 2017.

1. Malária. 2. Crianças. 3. Avaliação nutricional. 4. Lipídios. I. Título.

CDD: 22. ed. : 616.9362098115

ROSA MARIA DIAS

PERFIL LIPÍDICO E ASPECTOS NUTRICIONAIS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM MALÁRIA POR *Plasmodium vivax*, NO MUNICÍPIO DE ANAJÁS-PA.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, como requisito à obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais.

Julgado em: / / 2017

Conceito:

Banca Examinadora

Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira
Orientador - NMT/UFPA

Profa. Dra. Eliete da Cunha Araújo / UFPA
Membro – ICS/ UFPA

Prof. Dr. Eduardo Dias Almeida/UFPA
Membro – ICS/ UFPA

Profa. Dra. Maria Auxiliadora Menezes/UFPA
Membro – ICS/ UFPA

Prof. Dr. Antonio José de Oliveira Castro/UFPA
Membro – ICS/ UFPA

Profa. Dra. Ana Maria Revorêdo da Silva Ventura/ IEC
Suplente – IEC/ PA

*Às minhas amadas e queridas filhas **Larissa, Taíssa e Raíssa**, alicerces da minha vida, pelo incentivo no momento do desânimo.*

*A meu marido **Euler**, pelo apoio em todos os momentos.*

AMO MUITO VOCÊS!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a **Deus** e ao **Nosso Senhor Jesus Cristo** por tudo que sou e tudo que tenho.

À minha família, por iluminarem meus caminhos com afeto, dedicação, compreensão e apoio nos momentos de certeza e dúvida.

Ao Prof. Dr. José Luiz Vieira, mais que um orientador, um amigo, pela paciência durante toda a orientação deste trabalho, pelo apoio e compreensão. Meu muito obrigado e eterno respeito.

À Profa. Dra., Marcieni Ataíde de Andrade, pela colaboração e incentivo.

Às minhas amigas do Centro Colaborador de Alimentação e Nutrição Escolar, professoras, Andréa das Graças Ferreira Frazão, Ana Lúcia da Silva Rezende, Cláudia Dutra, Ivanira Amaral Dias, Fernanda Maria Lima Moura (amiga-irmã) e à nutricionista Luisa Margareth Carneiro da Silva pelos constantes incentivos e ajuda nos momentos cruciais.

À amiga, Profa. Laélia Maria Feio Brasil, minha companheira de viagem pelo incentivo e ajuda na coleta dos dados.

Às nutricionistas e amigas Bianca da Conceição Cabral, Isameriliam Rosaulem Pereira da Silva e Paula Valente Leão e aos técnicos do IEC, Rogério Gomes Brandão, Sonia Maria Nogueira Rodrigues e Maria Mirian França Mendes, imprescindíveis na coleta dos dados.

À Professora Dra. Eliete da Cunha Araújo, pelo incentivo e apoio sempre que precisava.

À Profa. Dra. Ana Maria Revorêdo da Silva Ventura, pela valiosa colaboração na realização deste trabalho.

À Profa. Dra. Maria Auxiliadora Menezes pelas cobranças e apoio no momento certo.

À secretaria da Pós-graduação em Doenças Tropicais, Maria do Socorro Souza Cardoso pela atenção, competência e sempre disposta a ajudar.

A todos os amigos e às amigas que torceram para que esse dia se tornasse realidade.

MUITO OBRIGADA A TODOS!

*Talvez não tenha conseguido fazer o
melhor, mas lutei para que o melhor fosse
feito. Não sou o que deveria ser, mas,
Graças a Deus, não sou o que era antes.*

(Martin Luther King).

RESUMO

Objetivo: Avaliar os aspectos sociodemográficos e epidemiológicos de crianças e adolescentes residentes no município de Anajás-PA com malária por *P. vivax* e associar o perfil lipídico ao estado nutricional, parasitemia e número de episódios da doença. **Métodos:** estudo observacional prospectivo analítico, com crianças e adolescentes na faixa etária de 2 a 16 anos, entre janeiro de 2014 a setembro de 2016. Foram selecionados 2 grupos de estudo: a) Casos (n=58): crianças e adolescentes com diagnóstico positivo para *P. vivax* e; b) Controle (n=61): crianças e adolescentes saudáveis sem história de malária e com dois exames negativo para malária. Foram coletados dados sociodemográficos, antropométricos (peso, altura) e realizado exame clínico. O perfil lipídico (colesterol e frações, triglicerídeos) foi determinado em sangue venoso coletado após 12 horas de jejum. Nos participantes do grupo caso, a coleta ocorreu em três momentos: D0 (dia do diagnóstico e admissão ao estudo), D7 e D14 (pós-tratamento). **Resultados:** A maioria dos participantes do grupo caso era do sexo masculino (65,5%), cujas as mães ou responsáveis tinham até 4 anos de estudo, viviam com até 1 salário mínimo e eram beneficiárias do programa Bolsa Família. A avaliação do estado nutricional apontou percentual elevado de déficit de crescimento linear tanto nas crianças (25,0%), como nos adolescentes (22,2%) do grupo caso em comparação ao controle ($p<0,05$). O IMCI indicou adequação de peso para altura, independente do grupo de estudo. Não foram observadas associações significativas entre o estado nutricional, independente do índice utilizado, com o histórico de malária, níveis de parasitemia e manifestações clínicas. A avaliação do perfil lipídico indicou que o grupo caso apresentou os níveis de colesterol total e LDL-c nos limites desejáveis e baixo nível do HDL-c ($p<0,05$), em comparação ao controle. Todos os participantes apresentaram hipertrigliceridemia, independente do grupo de estudo. O sexo, idade, parasitemia a admissão e histórico da malária não influenciaram de forma significativa os níveis de lipídios séricos. Observou-se alterações significativas dos níveis de lipídios no seguimento dos casos, caracterizadas por redução significativa ($p<0,5$) dos níveis de triglicerídeos e VLDL-c entre o D0 e o D14 e aumento significativo ($p<0,5$) do colesterol total, HDL-c e LDL-c. Os níveis séricos de colesterol total e LDL-c foram semelhantes na admissão e D7. Entretanto, os níveis de triglicerídeos e VLDL-c decresceram rapidamente de forma que foram semelhantes entre D7 e D14. **Conclusão:** A malária predominou em crianças e adolescentes com condições sociais e econômicas desfavoráveis, do sexo masculino. Os casos tiveram percentual elevado de déficit de crescimento linear, embora sem significância em relação ao controle. Há modificação do perfil lipídico na fase aguda da doença.

Palavras-chaves: Malária, Crianças, Avaliação Nutricional, Lipídios.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the social-demographic and epidemiologic aspects of children and adolescents residents in the municipality of Anajás-PA, with *P. vivax* Malaria and to associate the lipid profile to the nutritional status, parasitemia and number of episodes of the disease. **Methods:** An observational, analytical-prospective study with children and adolescents aged 2-16, between January, 2014 and September, 2016. It was selected two groups of study: a) Cases (n=58): children and adolescents with a positive diagnosis to *P. vivax* and; b) Control (n=61): healthy children and adolescents without any history of Malaria and with two negative exam for Malaria. Social-demographic and anthropometric (weight, height) data were collected and it was carried out a clinical examination. The lipid profile (cholesterol and fractions, triglycerides) was determined in venous blood collected after 12 hours of fast. In the participants of the Case group, collection has occurred in three moments: D0 (day of diagnosis and admission to the study), D7 and D14 (post -treatment). **Results:** Most participants of the Case group was male (65,5%), whose mothers or legal tutors presented a maximum of four years of formal education, lived with minimum wage and had the government benefit program of “Bolsa Família”. The evaluation of the nutritional status pointed out a high percentage of linear growth deficits for children (25,0%), as well as for the adolescents (22,2%) in the Case group, when compared to the Control group ($p<0.05$). The BMI has indicated and adequacy of weight and height, independently from the group of study. It was not observed significant associations between the nutritional status (independently from the index used) with the history of Malaria, levels of parasitemia and clinical manifestations. The evaluation of the lipid profile has indicated that the Case group has presented the levels of total cholesterol and LDL-c in its wished limits and low level of HDL-C ($p<0.05$), when compared to the Control group. All participants presented hypertriglyceridemia, independently from the group studied. Sex, age, parasitemia at admission and history of Malaria did not significantly influence the levels of serum lipids. It was observed significant alterations in the lipid levels in the cases follow up, characterized by the significant reduction ($p<0.05$) of the levels of triglycerides and VLDL between D0 and D14 and significant raise ($p<0.05$) of the total cholesterol, HDL and LDL-c. The serum levels of total cholesterol and LDL-c were similar at admission and D7. However, the levels of triglycerides and VLDL have quickly decreased so that they were similar between D7 and D14. **Conclusion:** Malaria has predominated in male children and adolescents with unfavorable socioeconomic conditions. The cases presented a high percentage of linear growth deficits, though it was with a low significance when compared to the Control group. There is a modification of the lipid profile in the acute phase of the disease.

Keywords: Malaria, Children, Evaluation Nutritional, Lipids.

LISTA DE ABREVIATURAS

A/I	Altura para idade
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CT	Colesterol Total
FAPESPA	Fundação Amazônia de Amparo a Estudos e Pesquisa do Pará
HDL	Lipoproteína de alta densidade
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
IDESP	Instituto de Desenvolvimento Econômico e Social do Pará
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IMC	Índice de Massa Corporal
IPA	Índice Parasitário Anual de Malária
IDL	Lipoproteína de densidade intermediária
OMS	Organização Mundial da Saúde
P/I	Peso para idade
PPSUS	Programa de Pesquisa para o SUS: Gestão Compartilhada em Saúde
SIVEP	Sistema de Informação de Vigilância e Notificação de Casos
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeo
VLDL	Lipoproteínas de densidade muito baixa
WHO	World Health Organization

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características sociodemográficas das crianças e adolescentes participantes do estudo e seus responsáveis. Anajás, PA, Brasil, 2016.....	39
Tabela 2. Aspectos de vigilância epidemiológica de crianças e adolescentes com malária por <i>P. vivax</i> , Anajás, PA, Brasil, 2016	40
Tabela 3. Sinais e sintomas de crianças e adolescentes com malária por <i>P. vivax</i> , Anajás, PA, Brasil, 2016.....	40
Tabela 4. Estado nutricional dos participantes do estudo, segundo a condição no estudo. Anajás, PA, Brasil, 2016.	41
Tabela 5. Estado nutricional de crianças e adolescentes com malária, segundo os episódios de malária. Anajás, PA, Brasil, 2016.	42
Tabela 6. Estado nutricional, segundo os níveis de parasitemia. Anajás, PA, Brasil, 2016....	42
Tabela 7. Sinais e sintomas dos participantes com malária por <i>P. vivax</i> , segundo o estado nutricional (altura para idade). Anajás-PA, 2016.	43
Tabela 8. Sinais e sintomas dos participantes com malária por <i>P. vivax</i> , segundo o estado nutricional (IMC/I). Anajás-PA, 2016.....	43
Tabela 9. Classificação dos níveis dos lipídios séricos dos casos de malária por <i>P. vivax</i> , na admissão. Anajás-PA. Brasil 2016	44
Tabela 10. Níveis dos lipídios séricos dos participantes do estudo, na admissão. Anajás-PA. Brasil 2016.....	44
Tabela 11. Concentração dos lipídios séricos dos grupos de estudo, na admissão, segundo sexo. Anajás-PA. Brasil 2016.....	45
Tabela 12. Concentrações lipídios séricos de crianças e adolescentes, segundo grupo de estudo, na admissão. Anajás-PA. Brasil 2016.	45
Tabela 13. Níveis dos lipídios séricos da população de estudo na admissão, segundo o estado nutricional considerado em função da altura para idade. Anajás-PA. Brasil 2016.	46
Tabela 14. Níveis dos lipídios séricos da população de estudo na admissão, segundo o estado nutricional considerado em função do IMC para idade. Anajás-PA. Brasil 2016.	46
Tabela 15. Níveis de lipídios de crianças e adolescentes com malária por <i>P. vivax</i> na admissão, segundo a história de malária. Anajás, PA, Brasil, 2016.....	46
Tabela 16. Níveis de lipídios de crianças e adolescentes com malária por <i>P. vivax</i> segundo a parasitemia na admissão. Anajás, PA, Brasil, 2016.	47
Tabela 17. Evolução temporal dos níveis de lipídios do grupo caso. Anajás, PA, Brasil, 2016.	47
Tabela 18. Variação temporal dos níveis de lipídios, em porcentagem, do grupo casos, Anajás-PA, 2016.....	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa de risco da malária por município de infecção, Brasil, 2015.....	18
Figura 2. Ciclo de vida do <i>Plasmodium</i> no homem e no mosquito.....	20
Figura 3. Tratamento das infecções por <i>P. vivax</i> ou <i>P. ovale</i> com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias (esquema curto).....	24
Figura 4. Valores de referencia do perfil lipídico para a faixa etária entre 2 e 19 anos.....	36

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVO	16
2.1 GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	17
3.1 EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA	17
3.2 TRANSMISSÃO	18
3.2.1 Ciclo de vida do plasmódio.....	19
3.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	21
3.4 TRATAMENTO	22
3.5 HIPERLIPIDEMIA ou DISLIPIDEMIAS	24
3.5.1 Classificações da Dislipidemia.....	26
3.5.2 Perfil Lipídico na malária.....	27
3.6 ESTADO NUTRICIONAL E INFECÇÃO	28
3.6.1 Avaliação nutricional	29
3.6.2 Estado Nutricional e Malária	29
4 METODOLOGIA.....	32
4.1 ASPECTOS ÉTICOS	32
4.2 LOCAL DO ESTUDO.....	32
4.3 TIPO E POPULAÇÃO DE ESTUDO	33
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	33
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	33
4.6 PERDA DE SEGUIMENTO	34
4.7 COLETA DE DADOS.....	34
4.7.1 Dados sociodemográficos.....	34
4.7.2 Manifestações clínicas	34
4.7.3 Dados Antropométricos	35
4.7.4 Dados Bioquímicos	36
4.7.5. Exame da gota espessa	36
4.8 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS	37
5 RESULTADOS.....	38
7 CONCLUSÃO.....	58

REFERÊNCIAS	59
APÊNDICES	70
ANEXOS	76

1 INTRODUÇÃO

A Malária é uma doença infecciosa febril aguda causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos ao homem através da picada de mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles* (FERREIRA, 2010; NEVES et al., 2011). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2015, quase metade da população mundial residente em 91 países e territórios apresentavam risco de contrair a doença, principalmente nas regiões tropicais e subtropicais, como África, Ásia e América Latina. Entre os anos de 2010 a 2015, a incidência da malária reduziu 21% entre a população de risco, no mundo, e a taxa de mortalidade reduziu 29% em todos os grupos etários e 35% entre as crianças menores de 5 anos (WHO, 2016).

No Brasil, foram registrados 129.288 casos de malária, em 2016, sendo nos estados da Região Amazônica. Destes, 14.493 casos foram no Estado do Pará, correspondeu a 11,2% dos registros no país. Em comparação ao ano de 2015, quando foram registrados 142.644 casos, houve redução de 10,0% da incidência na região. Entretanto, no estado do Pará, observou-se aumento de 54% de casos notificados em relação ao ano de 2015, quando registrou 9.391 casos (BRASIL, 2017a; BRASIL, 2017b).

Cinco espécies de *Plasmodium* causam malária nos seres humanos, a saber: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. Knowlesi*. No Brasil, destacam-se o *P. vivax*, que em 2015 respondeu por 83,7% dos casos registrados (BRASIL, 2017). O ciclo de vida do parasita no hospedeiro humano é complexo e envolve uma fase eritrocítica e outra nas células do parênquima hepático (WHO, 2015).

As crianças menores de cinco anos são mais vulneráveis às formas mais graves da doença, embora as maiores e os adolescentes nas áreas endêmicas também possam apresentar complicações que merecem atenção, principalmente as residentes em áreas rurais (CDC, 2015). O estado nutricional infantil é determinante na evolução dos sinais e sintomas da malária, dado que a nutrição, além da função fisiológica, desempenha papel importante na recuperação do indivíduo infectado pelo *Plasmodium*, uma vez que um número significativo de mortes relacionado à doença nestas faixas etárias tem sido atribuído à má nutrição e a deficiência de micronutrientes como vitamina A, zinco, ferro e folato, elementos essenciais dos mecanismos de defesa do hospedeiro humano, comprometendo, desse modo, o equilíbrio normalmente presente entre “nutrição e imunidade” (CAULFIELD et al., 2004).

O sinergismo entre desnutrição e infecção é reconhecido, uma vez que a última compromete a defesa imune do hospedeiro, facilitando a instalação e progressão de processos

infecciosos e, por outro lado, as infecções recorrentes comprometem o estado nutricional, levando à desnutrição que por sua vez aumenta a susceptibilidade à infecção, e a presença desta reduz a ingestão de alimentos, e como consequência, diminui a resistência às infecções (HALL et al., 2012; CROOKSTON et al., 2010; AMBRUS-JR, 2004).

No decorrer da fase aguda da malária, há relatos de alterações bioquímicas, principalmente na forma grave da doença, as quais incluem modificações no metabolismo energético celular, peroxidação lipídica da membrana, com consequente estresse oxidativo, dentre outras (MILLER et al., 2002). Merecem destaque as alterações nos níveis de lipídios plasmáticos, como colesterol e triglicerídeos, o que pode ser relevante para crianças de diferentes faixas etárias, pois ao mesmo tempo que são importantes para fisiologia orgânica, podem estar associados a doenças crônico-degenerativas (FAUCHER et al., 2002; KRISHNA et al., 2009). Hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia, com diminuição acentuada nas frações HDL-c (lipoproteína de alta densidade) e LDL-c (lipoproteína de baixa densidade) foram relatadas tanto na forma grave, quanto não grave da doença. A magnitude destas alterações parece estar relacionada à gravidade da doença (NILSON, 1990; KRISHNA et al., 2009). De fato, Chukwuocha e Eke (2011), avaliando a relação entre a parasitemia e níveis plasmáticos de colesterol em pacientes com malária, verificaram que estas variáveis eram inversamente proporcionais, corroborando achados prévios em crianças do Gabão com malária por *P. falciparum* (NGOU-MILAMA et al 1995).

O perfil lipídico e o estado nutricional e suas associações com a parasitemia, assim como, com o número de episódios da doença foram pouco estudados em crianças com infecção pelo *P. vivax* residentes em área endêmica da Amazônia brasileira, o que justifica a realização deste estudo, que pretende descrever e estabelecer associações entre tais variáveis, as quais serão úteis para compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da malária vivax em crianças. Pretende-se testar as seguintes hipóteses: 1) O estado nutricional dos pacientes com malária por *P.vivax* se associa a parasitemia inicial e a história de malária. Predizemos que o estado nutricional influencia o sistema imune dos pacientes e como consequência a parasitemia inicial, uma vez que já foram estabelecidas associações entre a defesa imune e o estado nutricional em diversas doenças. 2) O perfil lipídico dos pacientes com malária por *P. vivax* é alterado na fase aguda da infecção em crianças. Esta alteração se associa a parasitemia inicial, assim como, ao estado nutricional dos pacientes. Predizemos que os níveis de triglicerídeos e frações do colesterol estão alterados no decorrer da fase aguda da infecção, independente do estado nutricional, uma vez que tais alterações já foram descritas em outras

doenças infecciosas; espera-se também, que as alterações dos níveis de triglicerídeos e frações do colesterol se correlacionem com a parasitemia, e com o estado nutricional dos pacientes.

2 OBJETIVO

2.1 GERAL

Avaliar os aspectos sociodemográficos e epidemiológicos de crianças e adolescentes residentes no município de Anajás-PA com malária por *P. vivax* e associar o perfil lipídico ao estado nutricional, parasitemia e número de episódios da doença

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar aspectos sociodemográficos e epidemiológicas dos participantes do estudo;
- Avaliar o estado nutricional dos participantes do estudo;
- Associar o estado nutricional ao número de episódios de malária e à parasitemia,
- Determinar o perfil lipídico dos participantes do estudo;
- Relacionar o perfil lipídico ao estado nutricional dos grupos de estudo;
- Associar o perfil lipídico ao número de episódios de malária e à parasitemia;
- Avaliar o perfil lipídico dos participantes nos dias de seguimento do estudo.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA

A malária predomina nas áreas tropicais e subtropicais do planeta. Sua ocorrência depende da presença do parasita, do anofelino e do homem. Somam-se fatores ambientais, como condições climáticas adequadas, principalmente pluviosidade e temperatura, cujos valores entre 20-30°C, favorecem o crescimento e a proliferação dos anofelinos, exercendo assim importante papel na distribuição geográfica da doença (WHO, 2017; NEVES et al., 2011; FERREIRA, 2010).

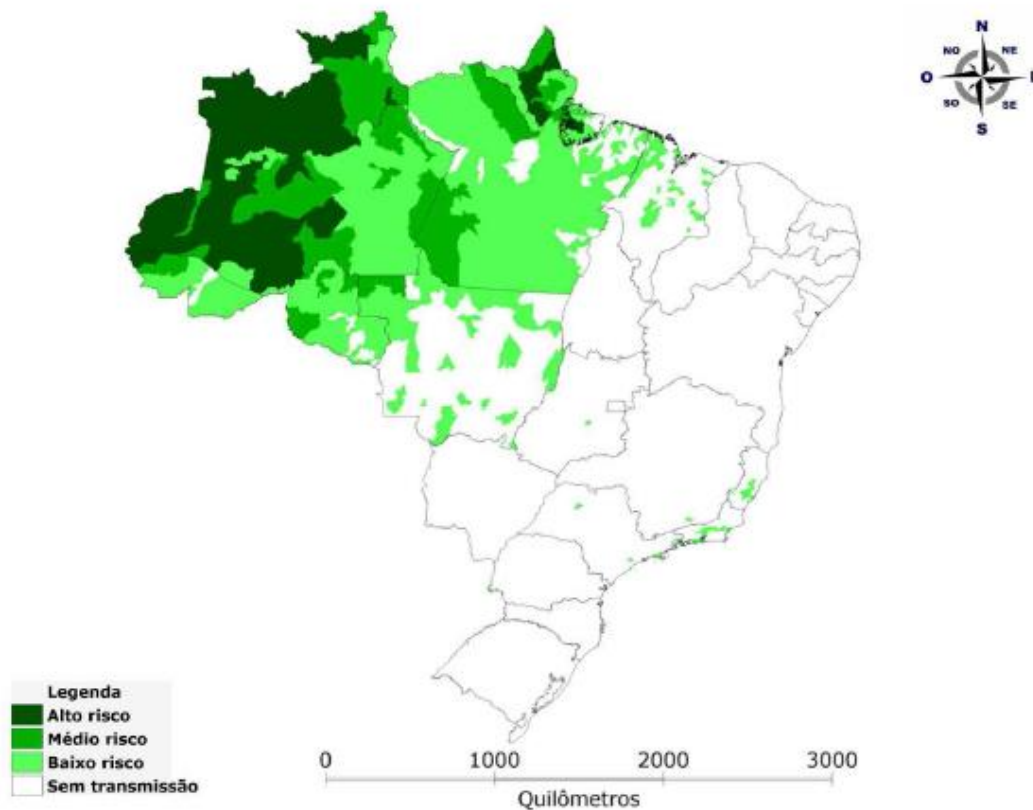
Segundo a OMS, no ano de 2015, aproximadamente metade da população mundial encontrava-se sob o risco de contrair a doença, visto que 91 países e áreas tinham transmissão de malária em curso, com estimativas de 212 milhões de novos casos e 429.000 mortes, no mundo. Entre os anos de 2010 e 2015, as taxas de incidência e de mortalidade entre as populações em risco diminuíram 21,0% e 29,0% globalmente, respectivamente. A diminuição da taxa de mortalidade (29,0%) ocorreu entre todas as faixas etárias e 35% entre crianças menores de 5 anos. Estima-se que 6,8 milhões de mortes por malária tenham sido evitadas a nível mundial desde 2001 (WHO, 2017). Tal redução tem sido associada principalmente a implantação e a otimização das medidas de prevenção e controle, como o uso de mosquiteiros impregnados com inseticidas de elevado poder residual (WHO, 2016).

A maioria dos casos e dos óbitos ocorreu na África Sub-Saariana, que em 2015, registrou 90,0% dos casos e 92,0% dos óbitos por malária. No entanto, Ásia, América Latina, e, em menor proporção, o Oriente Médio e áreas da Europa também são afetados pela doença, de modo que em 2015, havia 91 países e territórios considerados áreas endêmicas (WHO, 2017). No Brasil, a malária é uma endemia expressiva e a região amazônica concentra a maioria dos casos, pois sua distribuição está associada, geralmente, à atividade exercida pela população, sendo frequente nos garimpeiros e trabalhadores envolvidos nos projetos agropecuários e de colonização (BRASIL, 2015a). Em 2016, 99,5% dos casos registrados no Brasil se concentraram nessa região (BRASIL, 2017a). No Estado do Pará, foram registrados 9.391 e 14.493 casos nos anos de 2015 e 2016, respectivamente, indicando aumento de 54,0% neste período (BRASIL, 2017b).

O risco de transmissão é estimado pela incidência parasitária anual (IPA), que classifica as áreas em alto, médio e baixo risco de transmissão, de acordo com o número de casos por mil habitantes. Na Figura 1, está apresentado o mapa do Brasil e a distribuição do IPA (BRASIL, 2015b).

Figura 1. Mapa de risco da malária por município de infecção, Brasil, 2015.

Mapa de risco da malária por município de infecção, Brasil, 2015.



Fonte: Sinan/SVS/MS e Sivep-Malária/SVS/MS

Fonte: BRASIL, 2015b.

3.2 TRANSMISSÃO

É transmitida por protozoários do gênero *Plasmodium*, que apresentam como hospedeiro intermediário o homem e como definitivo insetos vetores pertencentes à ordem dos dípteros, família Culicidae, gênero Anopheles. A transmissão natural da doença ocorre por meio do repasto sanguíneo das fêmeas de mosquitos do gênero Anopheles infectadas. Na Amazônia, destaca-se o *Anopheles darlingi*, pois seus criadouros preferenciais são coleções de água limpa, quente, sombreada e de baixo fluxo, as quais são frequentes nesta região (VALE et al., 2005; BRASIL, 2010). O período de maior transmissão da doença coincide com

o término da estação chuvosa, quando as condições são propícias à proliferação do vetor, que na Amazônia Legal, ocorre no segundo semestre do ano (BRASIL, 2008).

Cinco espécies de plasmódios podem infectar o homem, a saber: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium knowlesi*. O primeiro é responsável pela febre terçã maligna (36 a 48 horas), o segundo e o terceiro pela terçã benigna (48 horas) (CDC, 2016). Destas, somente *P. vivax* e *P. ovale* podem causar recaídas após semanas ou meses da primeira infecção, as quais são devidas aos hipnozoítas, que são formas latentes do parasita no hepatócito (DEEN et al., 2008). O *P. vivax* é responsável pela maioria dos casos no Brasil. O tempo de incubação varia de 12 a 17 dias, entretanto, em climas temperados e subtropicais pode ocorrer o prolongamento deste período em algumas cepas (ANDRADE, 2005; CDC, 2016).

Ocasionalmente, a transmissão ocorre por transfusão de sangue, transplante de órgãos, compartilhamento de agulhas ou seringas contaminadas ou por via congênita da mãe para o feto (ARGUIN; TAN, 2016; CDC, 2016).

3.2.1 Ciclo de vida do plasmódio

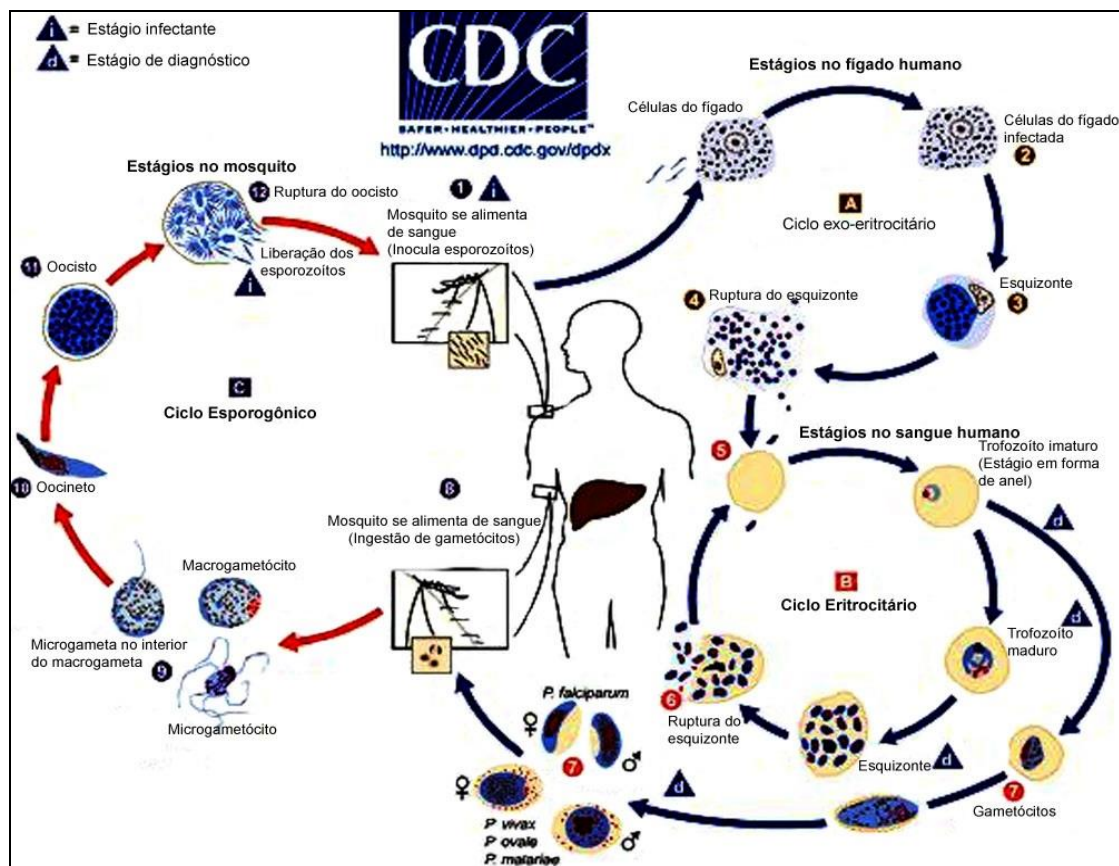
Na malária, os parasitas infectam sucessivamente dois tipos de hospedeiros: os seres humanos e o mosquito *Anopheles* fêmea (Figura 2). No primeiro, ocorre o ciclo assexuado do plasmódio, denominado esquizogônico, que se inicia quando a fêmea do mosquito infectada pelo Plasmódio, ao exercer a hematofagia, inocula os esporozoítos (forma infectante) na corrente sanguínea do hospedeiro vertebrado, os quais migram pela circulação periférica aos hepatócitos. Neste estágio, o esporozoíto se diferencia em trofozoíto pré-eritrocítico e se multiplica por reprodução assexuada do tipo esquizogonia, dando origem aos esquizontes teciduais e, posteriormente, a milhares de merozoítos (MILLER et al., 2002; BERNAN, 2004; VALE et al., 2005; PRUDENCIO et al., 2006; CDC, 2015a).

Nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*, algumas formas podem permanecer latentes no fígado por meses a anos, sendo denominadas de hipnozoítas, os quais são responsáveis pelas recaídas tardias da doença (FERREIRA, 2010). Os hipnozoítas não desenvolvem completamente a esquizogonia tissular (esquizontes pré-eritrocíticos) e interrompem o ciclo de replicação assexuada no interior do hepatócito, não dando continuidade ao seu desenvolvimento nos eritrócitos. Tempos após a exposição humana ao *P. vivax*, este processo

pode vir a ser continuado ocorrendo assim, a recaída da doença (KROTOSKI, 1985; WHITE, 2011).

A segunda fase do ciclo é denominada eritrocítica e se inicia quando os merozoítos tissulares, liberados na corrente sanguínea, invadem os eritrócitos e estabelecem a infecção (MARSH; KINYANJUI, 2006). A sequência de invasão é, provavelmente, similar para todas as espécies de plasmódios, porém o *P. vivax* apresenta predileção pelos reticulócitos, que são formas jovens de eritrócitos (FERREIRA, 2010). Os parasitas aderem à superfície dos eritrócitos através das glicoproteínas presentes na membrana, formando um vacúolo derivado desta organela, através do qual alcançam o meio intracelular (MILLER et al., 2002).

Figura 2. Ciclo de vida do *Plasmodium* no homem e no mosquito



Fonte: CDC, 2015a.

Os merozoítos se desenvolvem por esquizogonia eritrocitária e sofrem maturações, morfologicamente distintas, compreendendo três etapas, respectivamente: forma em anel, trofozoítos e esquizontes. Os eritrócitos se rompem liberando os parasitas na circulação sanguínea, os quais invadirão novas células, reiniciando o ciclo. Após sucessivas gerações de

merozoítos sanguíneos, uma proporção dos parasitas assexuados se diferencia em formas sexuadas, os microgametócito (masculino) e macrogametócito (feminino) (MOTA, RODRIGUEZ, 2002). Durante o repasto sanguíneo, a fêmea do mosquito ingere os gametócitos, que ao alcançarem o trato digestivo, realizam o ciclo sexuado (esporogônia), no qual o microgameta se une ao macrogameta formando o zigoto, que se torna móvel e alongado (oocineto) e invade o epitélio gástrico, originando o oocisto, que sofre ruptura e libera numerosos esporozoítos, os quais migram para as glândulas salivares do inseto, e durante o repasto serão inoculados no ser humano, dando início a um novo ciclo do plasmódio (VALE et al., 2005; CDC, 2015a).

3.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A malária pode ocorrer de forma assintomática ou apresentar sintomatologia inespecífica. O acesso paroxístico clássico é caracterizado por calafrios, tremores generalizados e febre, que pode alcançar mais de 40°C, acompanhados ou não de cefaleia, mialgia, náuseas e vômitos, seguidos de declínio ou cessação da febre, sudorese profusa e fraqueza intensa (BRASIL, 2008; FERREIRA, 2010; NEVES et al., 2011; CDC, 2015b). Outras manifestações podem ocorrer no curso da infecção, como hepatoesplenomegalia, hipoglicemia e anemia (BERNAN, 2004; CDC, 2015b).

As manifestações clínicas na malária por *P. vivax* se iniciam geralmente entre 7 a 30 dias após o repasto sanguíneo do anofelino infectado. Os sinais e sintomas resultam da liberação de produtos da degradação do grupo heme após hemólise na fase eritrocítica do ciclo do Plasmódio, dentre eles a hemozoína e a glicose fosfato isomerase, que estimulam macrófagos e outras células a produzirem citocinas responsáveis pela febre e calafrios, dentre outros sinais e sintomas (CDC, 2015b; FERREIRA, 2010).

Após os primeiros paroxismos, a febre torna-se intermitente, dependendo da duração do ciclo eritrocítico da espécie de Plasmódio que é de 48 horas para *P. falciparum* (terça maligna) e *P. vivax* (terça benigna) e 72 horas para *P. malariae* (malária quartã). Porém, essa classificação está em desuso uma vez que o tratamento precoce, a infecção por várias espécies de plasmódios e o retardo da resposta imune nos primoinfectados comprometem a regularidade do acesso malárico, que pode não ser claramente evidenciada (BARID, 2009; NEVES et al., 2011; CDC, 2015 b).

O quadro clínico pode ser leve, moderado ou grave, a depender da espécie de Plasmodio, da quantidade de parasitos inoculados e circulantes, do tempo decorrido entre a infecção, diagnóstico e início do tratamento, bem como, do estado imune do hospedeiro. É categorizado de acordo com as manifestações clínicas em não complicado ou complicado (grave). A primeira se caracteriza pelos sinais e sintomas típicos do acesso malárico. Já a ocorrência de hipoglicemia, convulsões, vômitos repetidos, hiperpirexia, icterícia e distúrbio da consciência, indicam evolução desfavorável e podem preceder a forma clínica grave, que geralmente cursa com hiperparasitismo (mais de 5% dos eritrócitos infectados), anemia grave, icterícia, hipertermia mantida, distúrbios hidroeletrólíticos e do equilíbrio ácido-base, insuficiência respiratória e renal, alteração do nível de consciência, colapso circulatório, distúrbios da coagulação, hipoglicemia e coma. A letalidade neste grupo é estimada entre 10 a 20% (BRASIL, 2010; WHO, 2015).

O *P. falciparum* é a espécie que acarreta a forma grave da doença por causar modificações na superfície dos eritrócitos infectados, promovendo seu sequestro microvascular, impedindo assim, o fluxo sanguíneo normal aos tecidos e órgãos (CDC, 2016). Porém, estudos têm demonstrado manifestações clínicas graves na malária por *P. vivax*, caracterizadas por insuficiência respiratória, trombocitopenia, anemia grave e manifestações neurológicas (ANSTEY et al., 2012; LACERDA et al., 2012; TAN et al., 2008; PRICE et al., 2007; SHAIKH et al., 2012).

O *P. vivax* tem maior capacidade de induzir resposta inflamatória levando a um menor limiar pirogênico, quando comparado ao *P. falciparum*. Por outro lado, a aderência das células endoteliais é menos frequente na infecção pelo *P. vivax*. Já o risco de anemia grave é semelhante nas duas espécies. Ressalta-se que continuam desconhecidos os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelos casos graves da malária por *P. vivax* (ANSTEY et al., 2012).

3.4 TRATAMENTO

O objetivo do tratamento da malária por *P. vivax* é curar as infecções nos estágios sanguíneo e hepático, impedindo assim a recrudescência e a recaída, respectivamente (WHO, 2015).

A OMS recomenda iniciar o tratamento tão logo os sinais e sintomas da doença se manifestem e o diagnóstico confirmado. Para que seja realizado de forma eficiente são

necessárias as seguintes informações: gravidade; espécie de plasmódio; idade do paciente; histórico de infecção malárica anterior e susceptibilidade do parasito aos antimaláricos convencionais (BRASIL, 2010).

Diversas classes de quimioterápicos estão disponíveis para o tratamento da malária, como por exemplo: Os esquizonticidas teciduais que eliminam as formas hepáticas latentes ou em desenvolvimento; os esquizonticidas sanguíneos que agem sobre os parasitas eritrocitários e os gametocitocidas que eliminam os estágios sexuais e impedem a transmissão para os mosquitos (ROSENTHAL, 2014).

A cloroquina, quinina, amodiaquina, mefloquina, halofantrina, artemisinina e derivados, tetraciclina, proguanil, pirimetamina, sulfas e sulfonas são esquizonticidas sanguíneos; enquanto que primaquina e pirimetamina possuem ação esquizonticida tecidual. Primaquina, cloroquina e quinina também apresentam ação gametocitocida. Alguns fármacos possuem ação esporozoitocida, como proguanil, primaquina e pirimetamina, bloqueando a esporogonia no vetor (NEVES et al., 2011; BRASIL, 2008).

Para o tratamento da malária por *P. vivax* o Ministério da Saúde recomenda a associação entre cloroquina e primaquina, cujas doses administradas devem ser ajustadas ao peso corporal do paciente (Figura 3). Esta associação visa atingir pontos chave do ciclo evolutivo do Plasmodium, como: a) Interrupção da esquizogonia sanguínea, responsável pela patogenia e manifestações clínicas da infecção; b) Destruição de formas latentes do parasito no ciclo tecidual (hipnozoítas) das espécies *P.vivax* e *P. ovale*, evitando assim as recaídas tardias; c) Interrupção da transmissão do parasito, pelo uso de drogas que impedem o desenvolvimento de formas sexuais dos parasitos (gametócitos) (BRASIL, 2010).

Figura 3. Tratamento das infecções por *P. vivax* ou *P. ovale* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias (esquema curto).

Idade/Peso	Número de comprimidos por medicamento por dia						
	1º dia		2º dia		3º dia		4º ao 7º dias
	Cloroquina	Primaquina INFANTIL	Cloroquina	Primaquina INFANTIL	Cloroquina	Primaquina INFANTIL	Primaquina INFANTIL
6-11 meses 5-9 kg	1/2	1	1/4	1	1/4	1	1/2
1-3 anos 10-14 kg	1	2	1/2	1	1/2	1	1
4-8 anos 15-24 kg	1	2	1	2	1	2	2
Idade/ Peso	Cloroquina	Primaquina ADULTO	Cloroquina	Primaquina ADULTO	Cloroquina	Primaquina ADULTO	Primaquina ADULTO
9-11 anos 25-34 kg	2	1	2	1	2	1	1
12-14 anos 35-49 kg	3	2	2	2	2	2	1
≥ 15 anos ≥ 50 kg	4	2	3	2	3	2	2
- Cloroquina: comprimidos de 150 mg, Primaquina infantil: comprimidos de 5 mg e Primaquina adulto: comprimidos de 15 mg. - Sempre dar preferência ao peso para a escolha da dose. - Todos os medicamentos devem ser administrados em dose única diária. - Administrar os medicamentos preferencialmente às refeições. - Não administrar primaquina para gestantes ou crianças menores de 6 meses (nesses casos usar a Tabela 3). - Se surgir icterícia, suspender a primaquina. - Se o paciente tiver mais de 70 kg, ajustar a dose de primaquina (Quadro 3).							

Fonte: BRASIL, 2010.

A Cloroquina é utilizada como esquizotícidico sanguíneo (destruindo as formas assexuadas do parasita no sangue) e a primaquina atua como gametocitocida e também destrói as formas hipnozoítas. Gestantes e crianças com menos de 6 meses não podem usar primaquina (BRASIL, 2010).

3.5 HIPERLIPIDEMIA ou DISLIPIDEMIAS

As dislipidemias ou hiperlipidemias são distúrbios que alteram a expressão dos lipídios plasmáticos (PORTO; PORTO, 2009). Os lipídios desempenham funções energéticas, estruturais e hormonais no organismo humano. Os mais relevantes, sob os pontos de vista fisiológico e clínico, são os fosfolipídios, colesterol, triglicerídeos (TG) e ácidos graxos. Os primeiros formam a estrutura básica das membranas celulares. O colesterol é precursor dos hormônios esteroides, dos ácidos biliares e da vitamina D, e como constituinte das membranas celulares, atua na fluidez e na ativação de enzimas aí localizadas. Os triglicerídeos são compostos de três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol e constituem uma das formas mais importantes de armazenamento energético no organismo; são depositados nos tecidos adiposo e muscular (DUARTE et al., 2005; SPOSITO et al., 2007).

Cerca de 90% dos lipídios da dieta são constituídos por triglicerídeos e o restante por colesterol e seus ésteres, fosfolipídios e ácidos graxos livres (DUARTE et al., 2005). Por serem hidrofóbicos, os lipídios são transportados no meio aquoso plasmático ligados a transportadores proteicos, formando as lipoproteínas (LOTTENBERG; BUONACORSO, 2009), compostas por lipídios e proteínas denominadas apolipoproteínas (APO), que formam agregados moleculares distintos com papel fisiológico característico (SCHULTZ; LIEBMAN, 2011).

As lipoproteínas são classificadas em quatro classes, divididas em dois grupos: (1) as ricas em TG, maiores e pouco densas, representadas pelos quilomícrons, de origem intestinal, e pelas lipoproteínas de densidade muito baixa (*very low density lipoprotein*-VLDL), de origem hepática; e (2) as ricas em colesterol de baixa densidade "low density lipoprotein" (LDL) e de alta densidade (*high density lipoprotein*-HDL). Existe uma classe de lipoproteínas de densidade intermediária ou (*intermediary density lipoprotein*-IDL) e a lipoproteína (a) [Lp(a)], que resulta da ligação covalente do LDL à apo(a). Sua função fisiológica não é totalmente conhecida, contudo, tem sido associada à gênese e progressão da placa aterosclerótica (XAVIER et al., 2013; SPOSITO et al., 2007).

Os quilomícrons atuam na absorção e transporte de triglicerídeos da dieta, colesterol exógeno e vitaminas lipossolúveis oriundos da dieta do intestino para o fígado (PORTO; PORTO, 2009; MCGARRY, 2011). São sintetizados nos enterócitos e sua produção aumenta em função da quantidade de triglicerídeos absorvidos. Já a VLDL transporta os triglicerídeos endógenos. Os quilomícrons e a VLDL são hidrolisados pela lipoproteína lipase (LLP) que tem como cofatores os fosfolipídios e a Apolipoproteína C-II, e está presente nas paredes dos capilares, coração, tecido adiposo, baço, pulmão, medula renal, aorta, diafragma, etc. Pela ação da LLP são formados quilomícrons remanescentes e VLDL remanescentes ou IDL, ricos em colesterol e ésteres de colesterol devido à perda de triacilgliceróis, estas são precursoras da LDL, por perda de uma das Apolipoproteínas. A LDL possui a apolipoproteínas Apo- B100 que é reconhecida por receptores específicos de LDL na membrana celular. São partículas ricas em ésteres de colesterol e a principal via de distribuição do colesterol para os diferentes tecidos, no qual participa da síntese de componentes da membrana e de hormônios. Cerca de 30% da LDL é degradada no tecido extra-hepático, enquanto o restante pelo fígado. A HDL é sintetizada e secretada pelo fígado e pelo intestino. A HDL secretada do intestino (de novo) contém apenas a Apo A, portanto a Apo C e Apo E são sintetizadas no fígado, secretadas para o intestino e a seguir para o plasma. As principais funções da HDL são o armazenamento de

Apo C e Apo E necessárias para o metabolismo de quilomícrons e VLDL e a captação de colesterol não esterificado dos tecidos incorporando em seu centro hidrofóbico para metabolismo hepático. As concentrações plasmáticas de HDL variam inversamente com as concentrações de triglicerídeos e diretamente proporcionais as de LLP. A LDL distribui o colesterol para diferentes tecidos, onde é utilizado na composição das membranas celulares ou na síntese de hormônios esteroides. Por outro lado, a HDL que é rica em colesterol e com baixo teor de triglicerídios é o principal carreador do excesso de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, onde pode ser secretado diretamente na bile, na forma de colesterol, ou após conversão, como sais biliares (GLEW, 2011).

No fígado, o nível de colesterol é regulado por três mecanismos principais: a) síntese intracelular do composto; b) armazenamento após esterificação; c) secreção pela bile. Na luz intestinal, o colesterol é excretado na forma de metabólitos ou como ácidos biliares. Metade do colesterol biliar e aproximadamente 95% dos ácidos biliares são reabsorvidos e retornam ao fígado via sistema porta (ciclo enterohepático) (SPOSITO et al., 2007).

3.5.1 Classificações da Dislipidemia

As dislipidemias primárias ou sem causa aparente podem ser classificadas em genótípicas ou fenotípicas. A primeira agrupa as dislipidemias em monogênicas e poligênicas. As monogênicas resultam de mutações em apenas um gene, enquanto a poligênica por múltiplas mutações. A classificação fenotípica é baseada nos níveis séricos de CT, LDL-c, TG e HDL-c, e considera quatro grupos: Hipercolesterolemia isolada, Hipertrigliceridemia isolada, Hiperlipidemia mista e HDL-c baixo (XAVIER et al., 2013; SPOSITO et al., 2007).

- A Hipercolesterolemia isolada compreende a elevação isolada do LDL-c.
- A Hipertrigliceridemia isolada compreende a elevação isolada dos triglicerídeos (TG), que reflete o aumento das partículas ricas em TG como VLDL-c, IDL-c e quilomícrons.
- A Hiperlipidemia mista compreende valores aumentados de LDL-c e TG, simultaneamente.
- Os níveis baixos de HDL-c são caracterizados pela redução do HDL-c isolado ou associado ao aumento da LDL-c ou dos TG.

3.5.2 Perfil Lipídico na malária

Alterações nos níveis de lipídios podem ser de origem genética ou ambiental, como por exemplo, nas fases agudas e crônicas de diversas doenças infecciosas e inflamatórias. Na malária, o ciclo do plasmódio no homem é constituído por uma fase eritrocítica e a outra nas células do parênquima hepático, onde também ocorre a síntese, armazenamento e secreção do colesterol (CDC, 2015a; SPOSITO, 2007). Portanto, é de se esperar a ocorrência de anormalidades lipídicas no decorrer da infecção. Entretanto, as alterações do perfil lipídico na fase aguda da doença são pouco conhecidas (BANSAL et al., 2005), especialmente em crianças, contudo foram descritas hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia nas formas graves e não graves da infecção (CHUKWUOCHA, EKE, 2011).

As alterações nos parâmetros lipídicos são mais evidentes nas infecções por *P. falciparum* (SIBMOOH et al., 2004) e podem ser devidas a resposta do hospedeiro humano à infecção aguda (AKANBI et al., 2012), que está associada às alterações no metabolismo dos lipídios, incluindo aumento moderado dos níveis de triglicerídeos e VLDL, acompanhada de diminuição de colesterol total, HDL e LDL; as necessidades metabólicas do *Plasmodium*, assim como, a interação entre o hospedeiro humano e o *Plasmodium* (SIBMOOH et al., 2004). Adicionalmente, o estresse oxidativo e o uso de antimaláricos podem contribuir para as alterações do perfil lipídico na fase aguda da doença.

Kim et al., (2008) descreveram trombocitopenia frequente e baixos níveis de colesterol, com redução significativa de vários parâmetros hematológicos (glóbulos brancos, glóbulos vermelho, hemoglobina e hematócrito) e lipídicos (colesterol total, HDL-c e LDL-c) em pacientes com malária vivax. A magnitude destas alterações parece estar relacionada à severidade da infecção, contudo estudo realizado na África associando a gravidade da doença aos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) e de colesterol total não foi significativo. As alterações dos parâmetros lipídicos são significativas, especialmente da fração HDL-c, mesmos nos pacientes com baixa parasitemia (FAUCHER et al., 2002), nos quais foram descritos redução dos níveis de colesterol total, LDL-c e HDL-c, enquanto os triglicérides foram aumentados (MOHANTY et al., 1992). Tais achados corroboram estudos (CHUKWUOCHA; EKE, 2011; AL-OMAR et al., 2009; MILLER et al., 2002; ONONGBU; ONYENEKE, 1983) que demonstraram alteração significativa dos parâmetros lipídicos na fase aguda da infecção.

3.6 ESTADO NUTRICIONAL E INFECÇÃO

A instalação e evolução de um processo infeccioso dependem de fatores inter-relacionados inerentes tanto ao hospedeiro (estado nutricional, susceptibilidade inata à infecção, resistência mediada pelas respostas humoral e celular), quanto ao microrganismo infectante, como sua virulência (BHASKARAM, 2002). Apesar da virulência da cepa infectante e da susceptibilidade do hospedeiro serem mediadas por fatores genéticos, é notório que a resposta do hospedeiro é modulada pelo seu estado nutricional (HALL et al., 2012).

A nutrição é o processo de consumo, absorção e utilização dos nutrientes indispensáveis ao crescimento, desenvolvimento e manutenção da vida. A má nutrição pode levar à redução da imunidade, aumento da susceptibilidade às doenças, comprometimento do desenvolvimento físico e mental, redução da produtividade, dentre outros (WHO, 2012). O sinergismo entre desnutrição e infecção é reconhecido, e acarreta a potencialização de cada uma de forma isolada ou conjunta, uma vez que a desnutrição compromete as defesas imunes do hospedeiro, facilitando a instalação de processos infecciosos e, por outro lado, as infecções recorrentes comprometem o estado nutricional, tornando-se um círculo, no qual a desnutrição aumenta a susceptibilidade à infecção, e a presença desta reduz a ingestão de alimentos, e como consequência, diminui a resistência às infecções (CORISH; KENNEDY, 2000; AMBRUS-SR; AMBRUS-JR, 2004; HALL et al., 2012).

A desnutrição resultante da deficiência primária e/ou secundária de energia e proteínas constitui síndrome carencial caracterizada por manifestações clínicas, antropométricas e metabólicas, as quais são dependentes da intensidade e duração da deficiência alimentar, das comorbidades e da fase de desenvolvimento orgânico (BATISTA FILHO, 1999; CHECKLEY et al., 2003). Acarreta efeitos deletérios nos mecanismos específicos e inespecíficos de defesa orgânica, de modo que a criança desnutrida tem dificuldade para elaborar resposta imunológica adequada, por exemplo, a fagocitose não está alterada por si, mas os elementos que permitem aos fagócitos o reconhecimento e a opsonização dos agentes estão reduzidos (CUNHA, 2000). A alteração mais pronunciada é sob a imunidade celular, com diminuição da resposta inflamatória e das defesas imunes (CUNHA, 2000; KOSSMANN et al., 2000), aumentando assim a susceptibilidade às infecções, que levam a deterioração do estado nutricional, pela redução do apetite, má absorção, mobilização dos estoques corporais de nutrientes, aumento do catabolismo e do consumo de energia em repouso, da gliconeogênese, da resistência relativa de insulina; alterações do metabolismo lipídico e da redistribuição de

minerais (como ferro, zinco e cobre), que somadas a outras modificações sistêmicas, podem alterar o crescimento linear e ponderal (GUERRANT et al., 2000; AMBRUS-SR; AMBRUS-JR, 2004).

3.6.1 Avaliação nutricional

A antropometria é um método de investigação em nutrição baseado na medição das variações físicas e na composição corporal global. É aplicável em todas as fases do ciclo de vida e permite a classificação dos indivíduos de acordo com seu estado nutricional. Tem como vantagens o baixo custo, facilidade de execução e de padronização das técnicas, além de não ser invasiva. Possibilita que diagnósticos individuais sejam agrupados e analisados, de modo a fornecer o coletivo, permitindo desta forma, determinar o perfil nutricional dos grupos populacionais. Além de ser universalmente aceita, é reconhecida como o melhor parâmetro para determinar o estado nutricional dos grupos populacionais (WHO, 1995; BRASIL, 2004).

Para diagnóstico do estado nutricional são utilizados os seguintes índices antropométricos: peso/altura (P/A), altura/idade (A/I) e peso/idade (P/I), pois cada um expressa diferentes condições. O índice P/A é útil na avaliação dos casos de desnutrição de rápida instalação, indicando comprometimento agudo, conhecido também como emagrecimento, emaciamento, magreza ou *wasting*. O índice A/I reflete alteração de crescimento de caráter insidioso também chamado nanismo ou *stunting*, sendo utilizado para avaliação da desnutrição crônica. Por fim, o índice P/I mostra a variação do peso em relação à idade da criança, e reflete de forma imediata qualquer alteração no estado de saúde, mesmo nos processos agudos; expressa déficit ponderal isolado conhecido como baixo peso, podendo significar tanto um processo recente quanto antigo (BRASIL, 2004; WHO, 1995; WHO, 2007).

3.6.2 Estado Nutricional e Malária

A nutrição adequada é indispensável ao crescimento, desenvolvimento e manutenção da vida. Embora raramente seja reconhecida como a causa principal, estima-se que a desnutrição contribua com mais de um terço de todas as mortes de crianças, visto que pode levar ao aumento da susceptibilidade às doenças, comprometimento do desenvolvimento físico e mental, redução da produtividade, dentre outros (WHO, 2017).

O processo infeccioso é dependente de fatores inter-relacionados inerentes tanto ao hospedeiro, como estado nutricional e susceptibilidade inata à infecção, quanto ao microrganismo infectante, como sua virulência (HALL et al., 2012).

A malária pode agravar a desnutrição por diferentes mecanismos, como aqueles resultantes dos níveis aumentados de citocinas inflamatórias, da anorexia, dos vômitos e da indução da resposta catabólica (NYAKERIGA et al., 2004a).

Estudos mostraram que as crianças desnutridas têm menor imunidade contra a malária (FILLOL et al., 2009; GENTON et al., 1998). No entanto ainda é controversa a associação entre a malária e a desnutrição. Enquanto alguns estudos relataram que as crianças expostas à malária têm maior risco de desnutrição (SHIKUR et al., 2016; ALEXANDRE et al., 2015), outros não encontraram associação (MFONKEU et al., 2010; DERIBEW et al., 2010; MILLER et al., 2003).

A desnutrição tem sido associada tanto à malária por *P. falciparum* (EHRHARDT et al 2006; RONALD et al. 2006), quanto por *P. vivax* (NYAKERIGA et al., 2004a). Um grande número de óbitos e demais complicações no decorrer da infecção tem sido atribuídos, em parte, à desnutrição e a deficiência de micronutrientes como vitamina A, zinco, ferro e ácido fólico, os quais são componentes essenciais dos mecanismos de defesa do hospedeiro humano (CAULFIELD et al., 2004). A sinergia entre desnutrição e malária, assim como em outras doenças infecciosas pode causar má nutrição e, por outro lado, este quadro pode aumentar a susceptibilidade à doença (CROOKSTON et al., 2010). De fato, o estado nutricional do hospedeiro influencia significativamente a incidência de malária, com impactos tanto na intensidade das manifestações clínicas, quanto na susceptibilidade a infecção (SHANKAR, 2000; CAULFIELD et al., 2004; JEREMIAH et al., 2008).

Apesar de ser reconhecida como causadora da forma benigna, a malária por *P. vivax* tem sido associada à anemia severa, edema pulmonar e insuficiência renal, levando inclusive ao óbito, especialmente de crianças (PRICE et al., 2007; ANSTEY et al., 2007; PATEL et al., 2012). Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela evolução desfavorável não foram totalmente elucidados, por exemplo, os fatores causais da anemia, mesmo na forma branda, no curso da infecção pelo *P. vivax* são objetos de intensas revisões literárias, dada à predileção desta espécie pelos reticulócitos (PATEL et al., 2012).

A desnutrição acarreta déficit no desenvolvimento cognitivo, diminuição da estatura na vida adulta e da capacidade produtiva. O ganho insuficiente de altura nos primeiros anos de vida não é recuperado completamente e os déficits lineares na primeira infância podem ser considerados marcadores de perda do potencial de crescimento (VICTORA et al., 2010). Infecções recorrentes nas áreas endêmicas podem causar anemia severa e desnutrição, especialmente na primeira infância (ANSTEY et al., 2012). A anorexia e os vômitos na fase aguda da malária restringem a ingestão de alimentos, o que compromete o estado nutricional da criança. Por sua vez, a febre aumenta a excreção do nitrogênio urinário, predispondo ao balanço nitrogenado negativo, repercutindo de forma negativa na síntese de proteínas utilizadas nos mecanismos específicos e inespecíficos da defesa imune (BEISEL, 1997).

Os estudos acerca dos efeitos de repetidas infecções em crianças residentes em zonas endêmicas sobre a velocidade de ganho de peso e de crescimento linear são limitados (PRICE et al., 2007). Nyakeriga et al., (2004a) ao associarem a malária por *P. falciparum* e o estado nutricional em uma coorte de crianças do Quênia, em quatro inquéritos transversais, obtiveram resultados altamente significativos quando o estado nutricional foi ajustado a idade nos primeiros 2 anos de vida. Outros estudos demonstraram que a desnutrição agrava a morbidade e mortalidade por *P falciparum* (SHANKAR, 2000; EHRHARDT et al., 2006).

Gone et al. (2017) estudando a relação entre malária e desnutrição em crianças menores de cinco anos identificaram que a infecção pelo *Plasmodium* tem impacto significativo no estado nutricional em crianças menores de 5 anos, principalmente em áreas endêmicas.

4 METODOLOGIA

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo faz parte do Projeto “Estudo da situação nutricional, estado cognitivo e da adesão ao tratamento medicamentoso em crianças e adultos com malária vivax no estado do Pará”, com fomento do PPSUS, EDITAL FAPESPA 003/2012, o qual foi submetido à Plataforma Brasil, sob o número CAAE 2 07199612.0.0000.0018 e aprovado segundo Parecer do CEP N° 261.593, de 30/04/2013 (ANEXO A).

Os responsáveis pelos sujeitos da pesquisa foram informados, em linguagem acessível, sobre os objetivos da investigação, as estratégias de coleta de dados, a confidencialidade das respostas repassadas, o direito a recusar ou retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, especialmente na fase de coleta de dados e divulgação dos resultados, garantindo também a preservação da identidade tanto das crianças quanto dos responsáveis. Só depois dos esclarecimentos prestados e obtida a aquiescência, foi solicitado ao responsável, a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (APENDICE A).

4.2 LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada no município de Anajás pertencente à mesorregião do Marajó, localizado na microrregião de Furos de Breves, que é considerada zona endêmica de malária e classificada pelo Índice Parasitário Anual (IPA), como área de alto risco (IDESP, 2014). A área territorial do município é de aproximadamente 6.913,07 km², com uma população estimada em 2016 de 28.012 habitantes e densidade geográfica de 3,58 habitantes/km². Está entre os seis municípios do Estado com os piores índices de desenvolvimento humano (IDH). Mais de 70% da população total situa-se abaixo da linha da pobreza (IBGE, 2016).

A incidência anual de casos de malária por mil habitantes no município de Anajás tem sido alarmante, registrando-se, por exemplo, em 2006, uma incidência parasitária anual (IPA) de 565,29, colocando o município como o de maior número de casos da doença no Pará naquele ano (PARÁ, 2011; BRASIL, 2007). No ano de 2015, o município registrou incidência parasitaria anual (IPA) de 103,1, o maior dentre os municípios do Estado do Pará (BRASIL, 2015c).

4.3 TIPO E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Trata-se de estudo epidemiológico de caso-controle, com crianças e adolescentes na faixa etária de 2 a 16 anos, residentes no município, no período de janeiro de 2014 a setembro de 2016. Os participantes do estudo foram selecionados para 2 grupos de estudo independentes: a) crianças e adolescentes com diagnóstico positivo para malária por *P. vivax*, pelo exame da gota espessa, que constituíram o “grupo caso” e; b) crianças saudáveis sem história anterior de malária e com dois exames de gota espessa negativos, que constituíram o “grupo controle”.

a) Grupo caso: foi constituído por 58 crianças/adolescentes que foram selecionadas de forma aleatória entre aquelas atendidas por demanda espontânea na Unidade de Diagnóstico de Malária, no município de Anajás-PA, e tiveram o diagnóstico positivo de malária por *P. vivax* pelo exame da gota espessa. Os casos foram acompanhados por 14 dias em três momentos pré-estabelecidos: dia zero (D0), dia do diagnóstico da malária e primeiro dia de tratamento; D7, o 8º dia após início do tratamento e D14, o 15º dia após o início do tratamento, respectivamente.

b) Grupo controle: constituído por 61 crianças/adolescentes saudáveis, sem história prévia de malária, selecionados de forma aleatória em uma creche e duas escolas municipais da zona urbana de Anajás. Este grupo foi constituído para comparar as concentrações dos lipídios séricos com aquelas mensuradas nos casos, antes do tratamento e após 14 dias da instituição da terapia, a fim de estimar a influência da presença de parasitas (D0), assim como, a evolução temporal dos parâmetros lipídicos após o tratamento (D14).

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Crianças residentes no município de Anajás (PA), na faixa etária de 02 a 16 anos, com malária por *P. vivax*, confirmada pelo exame da gota espessa (caso) e crianças saudáveis, residentes no mesmo município e da mesma faixa etária, sem história prévia de malária e com exame da gota espessa negativo (controle).

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Presença de morbidades, malária mista, alterações congênitas, deficiências neurológicas e motoras e não assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos

pais/responsáveis (TCLE). (Apêndice C). Do grupo controle foram excluídas as que tinham histórico de malária.

4.6 PERDA DE SEGUIMENTO

Foram considerados como perda de seguimento os casos que não compareceram à visita de acompanhamento agendada e não foram localizados após três tentativas. Desta forma, nenhum desfecho clínico foi atribuído aos mesmos, assim como, não foram incluídos na tabulação dos dados.

4.7 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados em protocolo de pesquisa estruturado, pré-codificado (APÊNDICE B), contendo dados sociodemográficos, clínicos, epidemiológicos, bioquímicos, antropométricos e a contagem de parasitas.

4.7.1 Dados sociodemográficos

Os dados sociodemográficos foram obtidos por meio de entrevistas com os pais ou responsáveis no dia do diagnóstico. Foram coletadas as seguintes variáveis: Das crianças e adolescentes foram obtidos dados referentes à idade que foram agrupados em faixa etária (2 a 4; 5 a 9 e de 10 a 16), sexo (masculino e feminino), escolarização (não iniciou, pré-escolar, 1º ao 5º ano do ensino fundamental e 6º ao 9º ano do ensino fundamental) e raça/cor da pele (branca e não branca). Das mães e ou responsáveis foram obtidos dados referentes à escolaridade em anos de estudo (sem estudo; 1 a 4; 5 a 8; 9 a 11 e 12 e mais), cor da pele (branca e não branca), situação conjugal (união estável e união não estável), ocupação (do lar, autônomo e empregado), renda familiar (menor que 1 salário mínimo e maior que 1 salário mínimo) e recebimento do bolsa família (sim e não).

4.7.2 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas para os sujeitos do grupo caso foram identificadas através da anamnese e exame físico, na consulta médica, logo após o diagnóstico. Todas as crianças e adolescentes (grupo caso e grupo controle) foram submetidas a exame clínico geral, com exame minucioso de pele e anexos, palpação abdominal e ausculta cardiopulmonar. A temperatura corporal foi aferida por meio da temperatura axilar com auxílio de termômetro digital. Foi considerada febre quando superior a 37,1º (PORTO; PORTO, 2009).

4.7.3 Dados Antropométricos

As medidas antropométricas de peso e altura para a avaliação do estado nutricional foram obtidas no dia do diagnóstico, em duas tomadas, conforme normas propostas por Lohman et al (1988) e pelas orientações do Ministério da Saúde (BRASIL, 2004).

O peso foi obtido por meio de balança digital (SECA®), com capacidade para 180kg e precisão de 100g. Para a obtenção da medida de altura, foi utilizado o estadiômetro Altuxata®, com precisão de 1mm. As medidas de peso e altura foram utilizadas para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), no qual o peso em quilogramas foi dividido pelo quadrado da altura em metros (WHO, 2000).

O estado nutricional foi avaliado por meio do escore-Z da altura para idade, peso para idade e IMC para idade. Para a classificação do estado nutricional foram utilizados os parâmetros preconizados pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2007, BRASIL, 2009b), conforme Quadro 1:

Quadro 1 – Parâmetros para classificação do estado nutricional

Altura para idade (A/I)	
<-3 escores z	Altura muito baixa para a idade
≥-3 e <-2 escores z	Altura baixa para a idade
≥-2 escore z	Estatutura adequada para a idade
Peso-para-idade (P/I)	
<-3 escore z	Muito baixo peso para a idade
≥-3 e < -2 escore z	Baixo peso para a idade
≥-2 e ≤ +2 escore z	Peso adequado para a idade
> +2 escore z	Peso elevado para a idade
IMC para a idade (IMC/I)	
<-3 escores z	Magreza acentuada
<-2 e ≥-3 escores z	Magreza
≤ +1 e ≥-2 escores z	IMC adequado
≤ +2 e >+1 escores z	Sobrepeso
≤ +3 e >+2 escores z	Obesidade
>+3 escores z	Obesidade grave

Fonte: (WHO, 2007; BRASIL, 2009b).

O escore-Z é um estimador que quantifica a distancia de um valor observado em relação à mediana de uma população. No caso da avaliação do estado nutricional, após se calcular a diferença entre o valor observado e a mediana de referencia, esse resultado é dividido pelo desvio-padrão relativos à idade e sexo do individuo (LANPOP, 2017).

4.7.4 Dados Bioquímicos

Para determinação do perfil lipídico (colesterol e frações, triglicerídeos e lipídios totais), foram coletadas amostras de 5 ml de sangue venoso, após um período de 12 horas de jejum. Nos participantes do grupo caso, a coleta ocorreu em três momentos: D0, D7 e D14.

Lipídios: Os teores de lipídios totais, triglicerídeos (TG), colesterol total (CT) e lipoproteína de alta densidade (HDL-c) foram determinados através de métodos enzimático-colorimétricos. A lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foi obtida através da fórmula de Friedewald et al., (1972). Para a classificação dos lipídios séricos foram utilizados os valores de referencia propostos na V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, conforme Figura 4 (XAVIER et al., 2013).

Figura 4. Valores de referencia do perfil lipídico para a faixa etária entre 2 e 19 anos.

Variáveis Lipídicas	Valores (mg/dl)		
	Desejáveis	Limitrofes	Elevados
CT	< 150	150-169	≥ 170
LDL-C	< 100	100-129	≥ 130
HDL-C	≥ 45		
TG	< 100	100-129	≥ 130

Fonte: (XAVIER et al., 2013).

4.7.5. Exame da gota espessa

O exame da gota espessa foi realizado para o diagnóstico de malária, identificação da espécie de Plasmodio e determinação da densidade parasitária, conforme orientação do Ministério da Saúde (BRASIL, 2009a). Foi realizado mediante punção da polpa digital do dedo indicador, previamente higienizado com álcool iodado, com lanceta estéril, em lâminas identificadas e depois coradas por Giemsa (pH = 7,2) e a leitura realizada no mesmo dia pelos técnicos do Laboratório da Unidade de Diagnóstico de Malária de Anajás-PA. Foram percorridos 100 campos microscópicos (correspondente a 0,2 mm³ de sangue). A parasitemia

foi estimada a partir da contagem de parasitos assexuados por 200 leucócitos. Na presença de menos de 10 parasitos, a contagem prosseguiu até 500 leucócitos. Por outro lado, se a contagem microscópica foi superior a 500 parasitos, sem ter alcançado 200 leucócitos, a mesma foi interrompida após a leitura do último campo. Para cálculo da parasitemia foi utilizada a seguinte fórmula (CDC, 2014).

$$\text{Densidade parasitária/UL} = \frac{\text{número de parasitos contados}}{\text{número de leucócitos contados}} \times 100$$

4.8 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

As variáveis foram apresentadas de forma descritiva, de acordo com o nível de mensuração (média, mediana, desvio padrão). Para as comparações entre as variáveis de estudo foram utilizados testes paramétricos e, quando a distribuição não foi normal, aqueles não paramétricos. A comparação entre grupos dos gêneros e demais dados demográficos bem como dos achados clínicos foi realizada pelo teste do qui-quadrado (χ^2) e teste G. As diversas comparações dos níveis de lipídios foram realizadas pelos testes, t de Student e Mann Whitney. Utilizou-se o ANOVA e o teste Kruskal-Wallis para comparar os níveis de lipídios em função do numero de episódios de malária, assim como na evolução do perfil lipídico. Para a análise dos dados foram utilizados os softwares Epi Info, versão 3.5.1.0 e BioEst 5.4. O nível de significância aceito foi de 5% para rejeição da hipótese de nulidade.

Para a análise e diagnóstico nutricional utilizou-se os softwares WHO Anthro, versão 3.2.2 e WHO AnthroPlus, versão 1.0.30.

5 RESULTADOS

Foram selecionados para o estudo 152 crianças e adolescentes na faixa etária de 2 a 16 anos, sendo 77 casos e 75 controles. No grupo caso houve perda de seguimento de 19 indivíduos e no grupo controle foram excluídos 14, por inconsistência nos dados. Assim, participaram do estudo 119 crianças e adolescentes, sendo 58 (48,7%) casos e 61 (51,3%) controles, com média de idade de 7,3 ($\pm 4,5$) e 7,6 ($\pm 4,2$) anos, respectivamente.

As características sociodemográficas dos casos e dos controles apresentadas na Tabela 1 mostraram que a maioria dos participantes (62,2%) era do sexo masculino, sem diferença estatística nos grupos de estudo. A cor da pele não branca (91,4%) e a não escolarização (36,2%) foram estatisticamente significativas no grupo caso ($p < 0,005$), em comparação ao controle. Observou-se ainda, no grupo caso, que a maioria dos responsáveis apresentava escolaridade na faixa de 0 a 4 anos (67,2%), ocupação autônoma (86,2%), vivia com renda familiar inferior a 1 salário mínimo (72,4%) e recebia Bolsa Família (89,7%) diferenciando-se de forma significativa ($p < 0,05$), em relação aos controles. É importante registrar que as mães ou responsáveis eram jovens com idade média de 32,0 ($\pm 7,7$) anos e que 1 a cada 4 não tinham nenhuma escolaridade, eram analfabetas. O número médio de pessoas na família era de 5 (± 3).

Os aspectos de vigilância epidemiológica dos participantes do grupo caso estão apresentados na Tabela 2. A ocorrência de 4 ou mais episódios da doença (58,6%) predominou de maneira significativa ($p < 0,0001$), os primoinfectados representaram 8,6%. Sobre as medidas preventivas, o uso de mosquiteiros foi significativo ($p < 0,0001$) entre as crianças (79,3%). Destas, 70,0% faziam uso de mosquiteiros impregnados com inseticidas. Em relação à parasitemia, a densidade parasitária inferior ou igual a 10.000 mm^3 (77,6%) predominou de maneira significativa neste grupo ($p < 0,0001$).

Tabela 1. Características sociodemográficas das crianças e adolescentes participantes do estudo e seus responsáveis. Anajás, PA, Brasil, 2016.

Variáveis	Amostra		Caso (n=58)		Controle (n=61)		p
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
Masculino	74	62,2	38	65,5	36	59,0	0,5879 ^a
Feminino	45	37,8	20	34,5	25	41,0	
Faixa etária (anos)							
2 a 4	46	38,7	25	43,1	21	34,4	0,3575 ^b
5 a 9	36	30,2	14	24,1	22	36,1	
10 a 16	37	31,1	19	32,8	18	29,5	
Cor da pele							
Branca	24	20,2	5	8,6	19	31,2	0,0046^a
Não branca	95	79,8	53	91,4	42	68,8	
Escolarização							
Não iniciou	31	26,0	21	36,2	10	16,4	0,0072^b
Pré-escolar	14	11,8	2	3,4	12	19,7	
1º ao 5º EF	51	42,9	23	39,7	28	45,9	
6º ao 9º EF	23	19,3	12	20,7	11	18,0	
Responsável							
Mãe	105	88,2	52	89,7	53	86,9	0,8539 ^a
Outros	14	11,8	6	10,3	8	13,1	
Escolaridade (anos)							
Analfabeto	19	16,0	14	24,1	5	8,2	<0,0001
1 a 4 anos	39	32,8	25	43,1	14	22,9	
5 a 8 anos	32	26,9	15	25,9	17	28,0	
9 a 11	15	12,6	4	6,9	11	18,0	
12 e mais	14	11,7	0	0,0	14	22,9	
Situação Conjugal							
União estável	78	65,6	36	62,1	42	68,8	0,5583 ^a
União não estável	41	34,4	22	37,9	19	31,2	
Ocupação							
Do lar	24	20,2	3	5,2	21	34,4	<0,0001^b
Autônoma	69	58,0	50	86,2	19	31,2	
Empregada	26	21,8	5	8,6	21	34,4	
Renda Familiar							
< 1SM	73	61,3	42	72,4	31	50,8	0,0258^a
≥ 1 SM	46	38,7	16	27,6	30	49,2	
Bolsa Família							
Sim	98	82,3	52	89,7	46	75,4	0,0723^a
Não	21	17,7	6	10,3	15	24,6	

^a Teste χ^2 ; ^b Teste G independência

EF: Ensino Fundamental; SM: Salário Mínimo

Tabela 2. Aspectos de vigilância epidemiológica de crianças e adolescentes com malária por *P. vivax*, Anajás, PA, Brasil, 2016.

Variáveis	Casos (n=58)		p
	n	%	
Episódio de malária			
Primo-infecção	5	8,6	<0,0001 ^b
1 a 3 vezes	19	32,8	
4 ou mais vezes*	34	58,6	
Medidas preventivas¹			
Sim	46	79,3	<0,0001 ^a
Não	12	20,7	
Parasitemia			
≤ 10.000 mm ³	45	77,6	<0,0001 ^a
>10.000 mm ³	13	22,4	

¹ Uso de mosquiteiro; ^a Teste χ^2 de aderência; ^b Teste G de aderência

Os sinais e sintomas constantes na Tabela 3 revelam incidência significativa de cefaleia (77,1%), calafrio (68,9%) e febre (68,9%). Ressalta-se que dor abdominal, anorexia, vômito e tosse também tiveram incidência elevada, embora sem significância estatística.

Tabela 3. Sinais e sintomas de crianças e adolescentes com malária por *P. vivax*, Anajás, PA, Brasil, 2016.

Sinais e Sintomas	n= 58	%	p*
Cefaleia	45	77,6	<0,0001
Calafrio	39	67,2	0,0126
Febre	39	67,2	0,0126
Astenia	34	58,6	0,2373
Anorexia	31	53,5	0,6936
Dor abdominal	30	51,7	0,8955
Vômito	25	43,1	Nsa
Tosse	22	37,9	Nsa
Palidez conjuntiva	16	27,6	Nsa
Falta de ar	14	24,1	Nsa
Diarreia	14	24,1	Nsa
Palidez palmar	14	24,1	Nsa
Colúria	12	20,7	Nsa
Dor nos olhos	7	12,1	Nsa
Icterícia	3	5,2	Nsa
Esplenomegalia	1	1,7	Nsa
Hepatomegalia	1	1,7	Nsa

*Teste χ^2 de aderência; Nsa: não se aplica

A avaliação do estado nutricional dos participantes do estudo baseada nos índices de peso para a idade (P/I), altura para a idade (A/I) e índice de massa corporal para a idade (IMC/I) estão apresentados na Tabela 4. Os dados mostram que a maioria das crianças apresentou estado nutricional adequado, independente do índice utilizado e do grupo de estudo. Entretanto, é válido registrar que aproximadamente 1 a cada 4 crianças e 1 a cada 5 adolescentes do grupo caso apresentavam retardo de crescimento, respectivamente.

Tabela 4. Estado nutricional dos participantes do estudo, segundo a condição no estudo. Anajás, PA, Brasil, 2016.

Variáveis	Amostra		Caso		Controle		p
	n	%	n	%	n	%	
Criança							
<i>P/I (escores z)</i>							
Baixo	5	6,3	3	7,5	2	5,0	0,5431**
Adequado	74	92,5	37	92,5	37	92,5	
Elevado	1	1,2	0	0,0	1	2,5	
<i>A/I (escores z)</i>							
Muito Baixa/Baixa	17	21,2	10	25,0	7	17,5	0,5846*
Adequada	63	78,8	30	75,0	33	82,5	
<i>IMC/I (escores z)</i>							
Adequado	71	88,7	38	95,0	33	82,5	0,1505**
Sobrepeso	9	11,3	2	5,0	7	17,5	
Adolescente							
<i>A/I (escores z)</i>							
Muito baixa/Baixa	5	12,8	4	22,2	1	4,8	0,2488**
Adequada	34	87,2	14	77,8	20	95,2	
<i>IMCI(escores z)</i>							
Adequado	34	87,2	17	94,4	17	80,9	0,4306**
Sobrepeso	5	12,8	1	5,6	4	19,1	

*Teste χ^2 **Teste G

O estado nutricional não se associou com o histórico de malária e nem com os níveis de parasitemia das crianças e adolescentes dos casos, independente do índice utilizado, conforme os dados mostrados nas Tabelas 5 e 6, respectivamente.

Tabela 5. Estado nutricional de crianças e adolescentes com malária, segundo os episódios de malária. Anajás, PA, Brasil, 2016.

Variáveis	Episódios de malária						Teste G
	Primo-infecção		1 a 3 vezes		4 e mais		
	n	%	n	%	n	%	
Criança							
<i>P/I (escore z)</i>							
Baixo	1	20,0	2	13,3	0	0,0	0,1815
Adequado	4	80,0	13	86,7	20	100,0	
<i>A/I (escores z)</i>							
Baixa	3	60,0	3	20,0	4	20,0	0,2321
Adequada	2	40,0	12	80,0	16	80,0	
<i>IMC/I (escores z)</i>							
Adequado	4	80,0	15	100,0	19	95,0	0,3726
Sobrepeso	1	20,0	0	0,0	1	5,0	
Adolescente							
<i>A/I (escores z)</i>							
Baixa	0	0,0	0	0,0	4	28,6	1,0000
Adequada	0	0,0	4	100,0	10	71,4	
<i>IMCI (escores z)</i>							
Adequado	0	0,0	3	75,0	14	100,0	1,0000
Sobrepeso	0	0,0	1	25,0	0	0,0	

Tabela 6. Estado nutricional, segundo os níveis de parasitemia. Anajás, PA, Brasil, 2016.

Variáveis	Níveis de Parasitemia				Teste G
	≤ 10.000 mm ³		>10.000 mm ³		
	n	%	n	%	
Criança					
<i>P/I (escores z)</i>					
Baixo	3	10,0	0	0,0	0,7181
Adequado	27	90,0	10	100,0	
<i>A/I (escores z)</i>					
Muito Baixa/Baixa	7	23,3	3	30,0	1.0000
Adequada	23	76,7	7	70,0	
<i>IMC/I (escores z)</i>					
Adequado	30	100,0	8	80,0	0,1260
Sobrepeso	0	0,0	2	20,0	
Adolescente					
<i>A/I (escores z)</i>					
Muito Baixa/Baixa	2	13,3	2	66,7	0,2378
Adequada	13	86,7	1	33,3	
<i>IMCI(escores z)</i>					
Adequado	14	93,3	3	100,0	0,4250
Sobrepeso	1	6,7	0	0,0	

Os sinais e sintomas apresentados pelas crianças e adolescentes com malária em função do índice adotada para avaliação do estado nutricional estão apresentados nas Tabelas

7 e 8. Observa-se que não houve associação entre as manifestações clínicas e o estado nutricional, tanto pelo índice A/I, quanto pelo IMC/I.

Tabela 7. Sinais e sintomas dos participantes com malária por *P. vivax*, segundo o estado nutricional (altura para idade). Anajás-PA, 2016.

Sintomas e Sinais	Estado Nutricional (A/I - escore z)				p
	Baixa		Adequada		
	n=15	%	n= 46	%	
Cefaleia	10	71,4	35	79,6	0,7917**
Calafrio	10	71,4	29	65,9	0,9550**
Febre	10	71,4	29	65,9	0,9550**
Astenia	9	64,3	25	56,8	0,8554*
Anorexia	10	71,4	21	47,7	0,2099**
Dor abdominal	8	57,1	22	50,0	0,8738*
Vômito	4	28,6	21	47,7	0,3366**
Tosse	7	50,0	15	34,1	0,4518*
Palidez conjuntiva	3	21,4	13	29,6	0,8323**
Falta de ar	2	14,3	12	27,3	0,5185**
Diarreia	2	14,3	12	27,3	0,5185**
Palidez palmar	5	35,7	9	20,5	0,4216*
Colúria	4	28,6	8	18,2	0,6527**
Dor nos olhos	2	14,3	5	11,4	0,8566**
Icterícia	1	7,1	2	4,6	0,7468**
Esplenomegalia	0	0,0	1	2,3	0,5729**
Hepatomegalia	0	0,0	1	2,3	0,5729**

*Teste χ^2 ** Teste G

Tabela 8. Sinais e sintomas dos participantes com malária por *P. vivax*, segundo o estado nutricional (IMC/I). Anajás-PA, 2016.

Sintomas e Sinais	Estado Nutricional (IMC/I escores z)				Teste G
	Adequado		Excesso		
	n=55	%	n= 3	%	
Cefaleia	42	76,4	3	100,0	0,8001
Calafrio	37	67,3	2	66,7	0,5188
Febre	37	67,3	2	66,7	0,5188
Astenia	33	60,0	1	33,3	0,7572
Anorexia	30	54,6	1	33,3	0,9022
Dor abdominal	30	54,6	0	0,0	0,1952
Vômito	23	41,8	2	66,7	0,8052
Tosse	21	38,2	1	33,3	0,6627
Palidez conjuntiva	16	29,1	0	0,0	0,6483
Falta de ar	12	21,8	2	66,7	0,3186
Diarreia	13	23,6	1	33,3	0,7411
Palidez palmar	14	25,5	0	0,0	0,7468
Colúria	11	20,0	1	33,3	0,8563
Dor nos olhos	7	12,7	0	0,0	0,8104
Icterícia	3	5,5	0	0,0	0,4503
Esplenomegalia	1	1,8	0	0,0	0,1917
Hepatomegalia	1	1,8	0	0,0	0,1917

A Tabela 9 traz a classificação dos lipídios séricos dos participantes do estudo. A distribuição da classificação de TG foi semelhante entre caso e controle. Por outro lado, houve diferença significativa ($p < 0,05$) nas classificações de CT, HDL-c e LDL-c.

Tabela 9. Classificação dos níveis dos lipídios séricos dos casos de malária por *P. vivax*, na admissão. Anajás-PA. Brasil 2016.

	Caso (n=58)		Controle (n=61)		Teste G
	n	%	n	%	
TG					
Desejável	8	13,8	17	27,9	0,1373
Limítrofe	15	25,9	16	26,2	
Alterado	35	60,3	28	45,9	
CT					
Desejável	55	94,8	30	49,2	<0,0001**
Limítrofe	2	3,5	19	31,1	
Alterado	1	1,7	12	19,7	
HDL-c					
Desejável	6	10,3	21	34,4	0,0029*
Alterado	52	89,7	40	65,6	
LDL-c					
Desejável	57	98,3	49	80,3	0,0044**
Limítrofe	0	0,0	3	4,9	
Alterado	1	1,7	9	14,8	

*Teste χ^2 ** Teste G

CT: colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos.

A Tabela 10 mostra os níveis dos lipídios séricos no dia do diagnóstico. Observa-se que os níveis de triglicerídios e o VLDL-c foram mais elevados no grupo caso, embora sem significância estatística. Por outro lado, os níveis de colesterol total, HDL-c e LDL-c foram significativamente ($p < 0,05$) mais baixos no mesmo grupo.

Tabela 10. Níveis dos lipídios séricos dos participantes do estudo, na admissão. Anajás-PA. Brasil 2016.

Lipídeos séricos (mg/dL)	Participantes do estudo		<i>p</i>
	Caso (D0)	Controle (D0)	
	M (DP)	M (DP)	
Triglicerídeos	143,6 ($\pm 40,7$)	133,1 ($\pm 52,9$)	0,0617**
Colesterol Total	109,2 ($\pm 27,3$)	150,9 ($\pm 25,6$)	< 0,0001*
HDL-c	26,8 ($\pm 12,6$)	40,0 ($\pm 8,9$)	< 0,0001**
LDL-c	54,1 ($\pm 21,8$)	84,3 ($\pm 25,7$)	< 0,0001*
VLDL-c	28,7 ($\pm 8,1$)	26,7 ($\pm 10,6$)	0,0591**

M: média; DP: desvio padrão. * Teste t de Student; ** Teste Mann Whitney

HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: lipoproteína de densidade muito baixa.

Não foi encontrada diferença estatística significativa entre os sexos, muito embora as médias de triglicerídeos, colesterol, LDL-c e VLDL-c tenham sido maiores entre as mulheres tanto nos casos como nos controles, conforme pode ser observado na Tabela 11.

Tabela 11. Concentração dos lipídios séricos dos grupos de estudo, na admissão, segundo sexo. Anajás-PA. Brasil 2016.

Lipídios Séricos (mg/dL)	Caso					Controle				
	Masculino		Feminino		<i>p</i> *	Masculino		Feminino		<i>p</i>
	Média	DP	Média	DP		Média	DP	Média	DP	
Triglicerídeos	138,3	±34,9	153,6	±49,5	0,1753	121,4	±40,6	149,9	±63,9	0,1773**
CT	106,2	±29,9	115,6	±20,5	0,2121	147,2	±26,4	156,2	±23,9	0,1767*
HDL-c	26,4	±13,4	27,5	±11,3	0,7728	40,1	±8,8	40,0	±9,1	0,9663*
LDL-c	52,4	±23,2	57,4	±19,0	0,4071	82,9	±25,3	86,2	±26,7	0,6257*
VLDL-c	27,7	±7,0	30,7	±9,9	0,1765	24,3	±8,1	30,4	±12,8	0,1773**

M: média; DP: desvio padrão. * Teste t de Student; ** Mann-Whitney

CT: colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: lipoproteína de densidade muito baixa.

As concentrações dos lipídios séricos de crianças e adolescentes, por grupo de estudo, estão apresentadas na Tabela 12. Os dados mostram que a distribuição dos lipídios foi semelhante em crianças e adolescentes, nos dois grupos.

Tabela 12. Concentrações lipídios séricos de crianças e adolescentes, segundo grupo de estudo, na admissão. Anajás-PA. Brasil 2016.

Lipídios Séricos (mg/dL)	População de estudo					
	Caso			Controle		
	Criança M (DP)	Adolescente M (DP)	<i>p</i> *	Criança M (DP)	Adolescente M (DP)	<i>p</i> *
Triglicerídeos	142,5 (±45,3)	146,0 (±29,1)	0,7614*	126,6 (±50,2)	145,5 (±56,8)	0,1861*
CT	111,7 (±27,6)	103,4 (±27,1)	0,2959*	147,4 (±26,1)	157,5 (±23,8)	0,1445*
HDL-c	27,0 (±12,6)	28,2 (±13,9)	0,7414*	40,2 (±8,1)	39,9 (±10,4)	0,9267*
LDL-c	56,5 (±22,7)	46,7 (±21,8)	0,1292*	82,1 (±26,6)	88,5 (±24,0)	0,3585*
VLDL-c	28,5 (±9,1)	29,2 (±5,8)	0,7618*	25,5 (±10,1)	29,1 (±11,3)	0,1843*

M: média; DP: desvio padrão. * Teste t de Student.

CT: colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: lipoproteína de densidade muito baixa.

As associações das concentrações dos lipídios séricos com o estado nutricional, segundo os índices, altura para idade (A/I) e índice de massa corporal para a idade (IMC/I) estão apresentadas nas Tabelas 13 e 14, respectivamente. Os dados mostram que os lipídios séricos não se associaram ao estado nutricional, em ambos os grupos de estudo.

Tabela 13. Níveis dos lipídios séricos da população de estudo na admissão, segundo o estado nutricional considerado em função da altura para idade. Anajás-PA. Brasil 2016.

Lipídios Séricos (mg/dL)	Estado Nutricional (A/I escores z)					
	Caso			Controle		
	< -2 M (DP)	≥ -2 e ≤ +2 M (DP)	<i>p</i>	< -2 M (DP)	≥ -2 e ≤ +2 M (DP)	<i>P*</i>
Triglicerídeos	138,4 (±46,8)	145,2 (±39,1)	0,5915*	101,9 (±32,3)	137,8 (±53,8)	0,0733*
Colesterol Total	111,6 (±24,7)	108,7 (±28,2)	0,7284*	153,6 (±15,2)	150,5 (±26,9)	0,7498*
HDL-c	30,5 (±15,0)	25,6 (±11,7)	0,2073*	42,9 (±8,1)	39,7 (±9,0)	0,3461*
LDL-c	53,4 (±14,9)	54,3 (±23,7)	0,9565**	90,4 (±15,5)	83,3 (±26,9)	0,2620**
VLDL-c	27,7 (±9,3)	29,0 (±7,8)	0,5903*	20,4 (±6,8)	27,7 (±10,8)	0,0740*

M: média; DP: desvio padrão. *Teste t; **Teste Mann-Whitney

HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: lipoproteína de densidade muito baixa.

Tabela 14. Níveis dos lipídios séricos da população de estudo na admissão, segundo o estado nutricional considerado em função do IMC para idade. Anajás-PA. Brasil 2016.

Lipídios Séricos (mg/dL)	Estado Nutricional (IMC/I escores z)					
	Caso			Controle		
	Adequado M (DP)	Excesso de peso M (DP)	<i>p*</i>	Adequado M (DP)	Excesso de Peso M (DP)	<i>p*</i>
Triglicerídeos	145,1 (±40,9)	115,4 (±28,3)	0,2224	133,9 (±55,2)	129,4 (±42,6)	0,8005
Colesterol Total	108,9 (±28,0)	113,3 (±19,0)	0,7881	150,6 (±23,8)	152,1 (±34,1)	0,8665
HDL-c	27,4 (±13,2)	27,0 (±8,5)	0,9590	39,4 (±8,7)	43,2 (±9,5)	0,2051
LDL-c	52,9 (±22,8)	63,3 (±21,4)	0,4462	84,5 (±26,4)	82,9 (±23,5)	0,2051
VLDL-c	29,0 (±8,2)	23,1 (±5,6)	0,2209	26,9 (±11,1)	25,9 (±8,5)	0,8034

M: média; DP: desvio padrão. *Teste t de Student

HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: lipoproteína de densidade muito baixa.

Os níveis de lipídios de crianças e adolescentes com malária por *P. vivax* na admissão estratificados em função da história de malária estão apresentados na Tabela 15, na qual pode se observar que o número de episódios prévios da doença não se associou aos níveis dos lipídios séricos.

Tabela 15. Níveis de lipídios de crianças e adolescentes com malária por *P. vivax* na admissão, segundo a história de malária. Anajás, PA, Brasil, 2016.

Lipídios séricos	Episódios de malária			<i>p*</i>
	Primo-infecção M (DP)	1 a 3 vezes M (DP)	4 e mais M (DP)	
Triglicerídeos	171,4 (±64,8)	144,2 (±42,6)	139,1 (±35,1)	0,2563*
CT	115,8 (±11,4)	100,8 (±36,2)	112,8 (±22,7)	0,1017**
HDL-c	18,6 (±13,8)	24,9 (±10,7)	30,1 (±13,4)	0,1014*
LDL-c	62,9 (±9,6)	47,1 (±27,6)	55,6 (±20,5)	0,2655*
VLDL-c	34,3 (±12,9)	28,8 (±8,5)	27,8 (±7,0)	0,2553*

M: média; DP: desvio Padrão; *ANOVA 1 critério ** Kruskal-Wallis

CT: colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: lipoproteína de densidade muito baixa.

A Tabela 16 apresenta os níveis de lipídios séricos estratificados pela parasitemia à admissão. Nota-se que o nível médio da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foi significativamente mais elevado nos participantes com parasitemia maior que 10.000 mm³ ($p < 0.005$).

Tabela 16. Níveis de lipídios de crianças e adolescentes com malária por *P. vivax* segundo a parasitemia na admissão. Anajás, PA, Brasil, 2016.

Lipídios séricos (mg/dL)	Níveis de Parasitemia		p*
	≤10.000 mm ³ M (DP)	>10.000 mm ³ M (DP)	
Triglicerídeos	148,3 (±43,0)	127,1 (±26,8)	0,0985
CT	106,2 (±25,5)	119,3 (±32,8)	0,1307
HDL-c	27,1 (±13,6)	28,5 (±10,7)	0,7289
LDL-c	50,0 (±20,2)	65,4 (±27,3)	0,0294
VLDL-c	29,7 (±8,6)	25,4 (±5,3)	0,0973

M: média; DP: desvio Padrão; *Teste t

CT: colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: lipoproteína de densidade muito baixa.

A Tabela 17 mostra a evolução temporal dos níveis dos lipídios séricos do grupo caso nos diferentes dias de coleta de sangue. Percebe-se redução significativa ($p > 0,05$) dos níveis de triglicerídeos e VLDL entre o D0 e o D14 e aumento significativo ($p > 0,05$) do colesterol total, HDL e LDL-c. Destaca-se que os níveis séricos de colesterol total e LDL-c foram semelhantes na admissão e D7.

Tabela 17. Evolução temporal dos níveis de lipídios do grupo caso. Anajás, PA, Brasil, 2016.

Lipídios (mg/dL)	Evolução do perfil lipídico			p*
	Dia 0	Dia 7	Dia 14	
Triglicerídeos ^a	143,6 (±40,8)	130,3 (±24,7)	123,7 (±22,5)	0,0213
CT ^b	109,3 (±27,5)	114,3 (±19,0)	125,4 (±13,2)	<0,0001
HDL-c ^c	27,4 (±12,9)	32,6 (±7,9)	36,6 (±7,6)	<0,0001
LDL-c ^d	53,4 (±22,7)	55,6 (±17,2)	64,1 (±12,9)	0,0036
VLDL-c ^e	28,7 (±8,1)	26,0 (±4,9)	24,7 (±4,5)	0,0198

Teste Kruskal-Wallis pós teste Dunn

CT: colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: lipoproteína de densidade muito baixa.

^a Triglicerídeos: D0-D7: $p = \text{ns}$; **D0-D14: $p < 0,05$** ; D7-D14: $p = \text{ns}$

^b Colesterol Total: D0-D7: $p = \text{ns}$; **D0-D14: $p < 0,05$** ; **D7-D14: $p < 0,05$**

^c HDL-c: : D0-D7: $p = \text{ns}$; **D0-D14: $p < 0,05$** ; **D7-D14: $p < 0,05$**

^d LDL-c: D0-D7: $p = \text{ns}$; **D0-D14: $p < 0,05$** ; **D7-D14: $p < 0,05$**

^e VLDL-c: D0-D7: ns ; **D0-D14: $p < 0,05$** ; D7-D14: $p = \text{ns}$

A Tabela 18 mostra a proporção, positiva ou negativa, da variação temporal dos níveis de lipídios no decorrer do seguimento clínico-laboratorial do grupo caso.

Tabela 18. Variação temporal dos níveis de lipídios, em porcentagem, do grupo casos, Anajás-PA, 2016.

	TG (mg/dL) M (DP)	%	CT (mg/dL) M (DP)	%	HDL-c (mg/dL) M (DP)	%	LDL-c (mg/dL) M (DP)	%	VLDL-c (mg/dL) M (DP)	%
D0	143,6 (±40,8)	100,0	109,3 (±27,5)	100,0	27,4 (±12,9)	100,0	53,4 (±22,7)	100,0	28,7 (±8,1)	100,0
D7	130,3 (±24,7)	90,7	114,3 (±19,0)	104,6	32,6 (±7,9)	119,0	55,6 (±17,2)	104,1	26,0(±4,9)	90,6
D14	123,7 (±22,5)	86,1	125,4 (±13,2)	114,7	36,6 (±7,6)	133,6	64,1 (±12,9)	120,0	24,7(±4,5)	86,1

D0: Pré-tratamento; D7 e D14: pós-tratamento; M: média; DP: desvio Padrão.

TG: Triglicerídeos; CT: colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: lipoproteína de densidade muito baixa.

6 DISCUSSÃO

A malária por *P. vivax* nos estados da região norte do País ainda constitui importante problema de saúde pública e o estudo de fatores que contribuem para manutenção da endemia e o agravamento dos casos da doença, especialmente nos grupos de risco como crianças e grávidas, são valiosos para direcionar políticas públicas para redução da incidência da doença, do número de hospitalizações e de óbitos (BRASIL, 2015). Nesse sentido, o presente estudo objetivou descrever aspectos epidemiológicos, nutricionais, clínicos e laboratoriais de crianças e adolescentes residentes no município de Anajás-PA, considerado área endêmica da doença e que apresenta IDH de 0,484 (IBGE, 2016). Em razão disso, foram constituídos dois grupos de estudo, casos e controles, para comparação de diversas variáveis.

A maioria das crianças e adolescentes infectados pelo *P. vivax* eram de cor não branca e de família que vivia abaixo da linha de pobreza, ou seja, com menos de 1,90 dólar americano por dia (BANCO MUNDIAL, 2017), de modo que a renda mensal era inferior a um salário mínimo, para sustentar uma média de 5 (cinco) pessoas na família. Inúmeros estudos (JUNIOR et al., 2014; KREFIS et al., 2010; BRASIL, 2010; HOTEZ, 2007; WORRALL et al., 2005) apontam que a malária afeta os mais pobres e vulneráveis e contribui para o estabelecimento dos ciclos de pobreza em razão do seu impacto na saúde da população e consequente comprometimento da capacidade produtiva. Nessa linha, a OMS (WHO, 2014) destaca que a malária se concentra nos países de menor renda, situados geralmente nos trópicos, onde as comunidades mais gravemente afetadas são as mais pobres e marginalizadas, que possuem maior risco de contrair a doença, assim como o pior acesso aos serviços de prevenção, diagnóstico e tratamento.

As condições socioeconômicas observadas neste estudo foram refletidas no perfil das mães ou responsáveis, particularmente do grupo caso, no qual prevaleceu a baixa escolaridade. A maioria tinha até 4 (quatro) anos de estudo e aproximadamente um quarto (24,1%) não tinham nenhuma escolaridade, isto é, eram analfabetos. Tais achados evidenciam a vulnerabilidade dos pacientes, pois a baixa escolaridade dificulta a percepção do risco da malária, o reconhecimento, a adoção de medidas preventivas, o tratamento e o acesso aos serviços de saúde, como observado em um estudo realizado em Careiro no Amazonas, o qual identificou um percentual elevado (72,6%) de analfabetismo materno (BENZECRY et al., 2016).

A comparação de variáveis sociodemográficas entre os grupos de casos e de controle indicou que a maioria dos participantes do grupo caso vivia com até um salário mínimo e a renda advinha do benefício do Programa Bolsa Família. Resultados semelhantes foram encontrados por Gone et al. (2017), que reportaram que a renda familiar pode desempenhar papel significativo na incidência e no agravamento da malária. Entretanto, um aspecto favorável observado no presente estudo foi a escolarização das crianças e adolescentes, visto que independente do grupo de estudo 62,2% estavam matriculados em escolas regulares, ainda que com um atraso entre a idade e a série escolar, sugerindo uma mudança de atitude das famílias em relação à sua situação social. Este fato também pode ser um reflexo do programa Bolsa Família que requer assiduidade das crianças na escola para recebimento do benefício pelos familiares. Por fim, os participantes do grupo caso apresentaram níveis de escolaridade inferiores aos do grupo controle, o que pode ser creditado ao absenteísmo escolar. De fato, os repetidos episódios da doença impactam negativamente o desempenho escolar, assim como comprometem o relacionamento parental e com crianças da mesma idade, como demonstrado em estudo realizado no Sri Lanka, no qual o absenteísmo escolar devido à malária foi um preditor significativo do comprometimento do desempenho cognitivo. Além disso, outros estudos associaram o baixo desempenho escolar com episódios de malária (NANKABIRWA et al., 2013; KIHARA et al., 2006; FERNANDO et al., 2003; HOLDING; SNOW, 2001).

No ciclo de vida do *P. vivax* há diferenciação para formas dormentes do *Plasmodium*, denominadas hipnozoítas, as quais se localizam nos hepatócitos e são responsáveis pelas recaídas tardias da doença que, se não tratados de maneira adequada, podem levar a ciclos repetidos da malária ao longo dos meses e anos (SIMÕES et al. 2014; BAIRD, 2013 e WHITE, 2011). Os dados epidemiológicos relativos à história de malária dos incluídos no grupo caso apontam que mais da metade dos participantes já tinham contraído a doença mais de 4 (quatro) vezes ao longo da vida. Entretanto, não foi possível diferenciar se os repetidos episódios da doença resultaram do relapso de hipnozoítas ou de uma nova infecção associada ao comportamento das famílias em relação às práticas de prevenção, visto que mesmo sendo uma área endêmica, foram reportados em 20,7% a ausência da adoção de medidas profiláticas, como repelentes ou uso do mosquiteiro comum ou impregnado com inseticidas de longo poder residual. De fato, uma investigação de 5 (cinco) anos realizada pela OMS para avaliar o impacto da resistência aos inseticidas sobre as intervenções de controle de vetores de malária, principalmente de mosquiteiros impregnados com inseticida, revelou que as pessoas

que dormiam sob os mosquiteiros nas áreas investigadas apresentaram taxas significativamente menores de infecção, quando comparadas aquelas que não adotaram tal prática, mostrando que esta estratégia continua a ser uma ferramenta altamente eficaz na luta contra a malária (WHO, 2017).

As manifestações clínicas significativas reportadas no grupo com malária foram as mesmas comumente relatadas na fase aguda da doença, como cefaleia (77,6%), febre (67,2 %) e calafrio (67,2%). De fato, estudos referem esses três sintomas como as principais manifestações clínicas da malária, entretanto a febre sempre é a mais prevalente (SOUZA et al., 2013; COUTO et al., 2010), visto que o *P. vivax* tem maior capacidade de induzir a uma resposta inflamatória, resultando em um limiar pirogênico mais baixo (ANSTEY et al., 2012). Neste estudo, a cefaleia foi a mais frequente, possivelmente porque a grande maioria dos pacientes (77,6%) apresentava níveis de parasitemia baixos, ou em função da imunidade parcial resultante dos repetidos episódios da doença.

A malária é uma das doenças infecciosas de maior impacto nos estados da Região Amazônica e sua relação com o estado nutricional não está bem estabelecida, especialmente em crianças. A classificação do estado nutricional considerando o padrão de referência proposto pela Organização de Saúde (WHO, 2007) e adotado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2009), demonstra neste estudo que a maioria das crianças e adolescentes dos dois grupos apresentou eutrofia, independente do índice utilizado.

Embora os resultados do estudo não tenham evidenciado associações significativas entre o crescimento ponderal e linear entre os grupos de estudo, e nem entre o estado nutricional com o histórico de infecção por *P. vivax* e com os níveis de parasitemia, observou-se que 1 (uma) a cada 4 (quatro) crianças e 1 (um) a cada 5 (cinco) adolescentes do grupo de casos apresentava déficit de crescimento linear, o que indica que esses indivíduos foram expostos à desnutrição por longo período de tempo, seja por deficiência de energia ou por deficiência de macro ou micronutrientes, possivelmente em consequência da situação de pobreza dos participantes do estudo. O potencial do crescimento linear é dependente da carga genética e de fatores ambientais. Infecções recorrentes e consumo alimentar inadequado são causas bem estabelecidas de baixa estatura (ROMANI; LIRA, 2004). Vários estudos indicam que a deficiência de micronutrientes, principalmente ferro, vitamina A e zinco, ou da absorção insuficiente dos mesmos, impactam negativamente o crescimento infantil (OLIVEIRA et al., 2011; UAUY et al., 2008; BUENO; CZEPIELEWSKI, 2007).

Os déficits de crescimento linear encontrados, nas crianças deste estudo, de 25,0% nos casos e 17,5% nos controles foram elevados quando comparados com os dados nacionais e regionais, os quais apontaram déficit de crescimento linear para crianças de 6,2% e 10,3%, respectivamente (PNDS, 2009; IBGE, 2010). Os adolescentes do grupo caso apresentaram também déficit de crescimento linear elevado de 22,2%. Já aqueles do grupo controle estavam na média nacional e regional que é de 5,9% e 8,9%, respectivamente (BRASIL, 2016). É importante salientar que a desnutrição acarreta déficit no desenvolvimento cognitivo, principalmente em crianças, diminuição da estatura na vida adulta e da capacidade produtiva (BOIVIN et al., 2016; VICTORA et al., 2010). O ganho insuficiente de altura nos primeiros anos de vida não é recuperado completamente e o déficit de crescimento linear na primeira infância pode ser considerado marcador de perda do potencial de crescimento (VICTORA et al., 2010).

Estes achados podem ser explicados pelo fato dos grupos de caso e de controle pertencerem à mesma classe social e apresentarem condições de vida semelhantes. Entretanto é importante registrar que em países em desenvolvimento, fatores socioeconômicos contribuem significativamente para a prevalência de nanismo e sobrepeso entre crianças e adolescentes. Logo, nota-se que a morbimortalidade pela malária não é apenas resultado de fatores ambientais e geográficos, como também de outros fatores sociais e nutricionais decorrentes da insegurança alimentar onde essa população vive, levando ao aumento do risco de morbimortalidade nesses indivíduos (KRUGER et al., 2010; PEÑUELA et al., 2009).

É importante relatar que um estudo longitudinal com acompanhamento de 12 (doze) meses associando o estado nutricional e a malária realizado em crianças de uma comunidade rural na região amazônica (ALEXANDRE et al., 2015) mostrou que os episódios de malária interferiram no estado nutricional com notável redução da velocidade de crescimento linear, assim como comprometeram outros índices associados à desnutrição crônica. Os efeitos de um ou vários episódios de malária foram significativamente negativos sobre a velocidade de crescimento linear das crianças, especialmente entre 5 (cinco) e 10 (dez) anos de idade (OR = 4,0; IC 95%: 1,4; 11,4, $p = 0,008$).

Além disso, a relação entre desnutrição e aumento da suscetibilidade à malária *vivax* ainda é controversa. Enquanto alguns estudos demonstram que a desnutrição aumenta o risco de malária (SHIKUR et al., 2016; ALEXANDRE et al., 2015), outros apontaram que diminui ou não há associação (SHIKUR et al. 2012, MFONKEU et al., 2010; DERIBEW et al.,

2010). De maneira conjunta estes estudos demonstram a complexidade da interação entre o estado nutricional e a malária (PRUDENCE et al. 2012). Todavia, a maioria evidencia que qualquer que seja o processo infeccioso há algum dano ao hospedeiro, visto que o estado nutricional do indivíduo pode facilitar ou dificultar a instalação da doença, assim como, os parasitas podem prejudicar o estado nutricional (BONE et al., 2017; HALL et al., 2012).

Outra alteração importante observada na fase aguda da malária se refere aos níveis de lipídios séricos, contudo, poucos estudos se detiveram a avaliar evolução temporal dos lipídios em crianças com malária *vivax*, o que é relevante, pois se por um lado há necessidade metabólica de lipídios para formação da membrana celular, hormônios reguladores, dentre outros, por outro, os níveis excessivos de lipídios no soro aumentam o risco de doenças coronárias. Anormalidades nos níveis de lipídios e lipoproteínas são comumente relatadas em condições fisiológicas e não fisiológicas (FEINGOLD; GRUNFELD, 2000; BANSAL et al., 2005). As mudanças que ocorrem durante a inflamação e infecção são parte da resposta imune inata e desempenham papel importante na proteção do hospedeiro (FEINGOLD; GRUNFELD, 2000; KHOVIDHUNKIT et al., 2004, BANSAL et al., 2005, ALVAREZ; RAMOS, 1986, KHOVIDHUNKIT et al., 2000). Na malária, o mecanismo exato é incerto, mas é provável o envolvimento de fatores relacionados ao *Plasmodium*, ao hospedeiro humano, ou ambos (VISSER et al., 2013; NEVES et al., 2013; ALVAREZ; RAMOS, 1986).

Os lipídios desempenham papel relevante no metabolismo do *Plasmodium* em ambas as fases do seu ciclo de vida no hospedeiro humano (VISSER et al., 2013). Estes organismos utilizam colesterol e fosfolipídios do hospedeiro para as suas necessidades metabólicas, como a formação de hemozoína e da membrana, uma vez que o parasita não possui via biológica para síntese de esteróis. Por exemplo, o *Plasmodium* mobiliza o colesterol internalizado pelas lipoproteínas (TRAN et al., 2016; LABAIED et al., 2011). O perfil lipídico dos eritrócitos infectados depende do estágio do ciclo de vida do *Plasmodium*, visto que nos gametócitos maduros os lipídios que diminuem nos estágios de trofozoíto e gametócitos jovens, como colesterol e esfingomielina, retornam aos valores normais. Além disso, é provável que o parasita modifique vias metabólicas de lipídios nos hepatócitos. Por fim, o uso de medicamentos antimaláricos e o stress oxidativo que tem sido associado com a oxidação das lipoproteínas, contribuem para as anormalidades dos níveis de lipídios na fase aguda da malária (FABBRI et al., 2013; SIBMOOH et al., 2004; EREL et al., 1998).

Neste estudo, os níveis de colesterol total, HDL-c e LDL-c foram significativamente inferiores no grupo caso, quando comparados ao controle na admissão. A redução do nível de colesterol total e das lipoproteínas ricas em colesterol é um achado comum em pacientes com malária e tem sido comumente associada às exigências metabólicas do *Plasmodium* nos hepatócitos (MESQUITA et al., 2016; VISSER et al., 2013; DJOUMESSI, 1989; LABAIED et al., 2011; CHUKWUOCHA; EKE, 2011). Este padrão de alteração lipídica corrobora estudos designados para avaliar anormalidades lipídicas em pacientes com malária e outras doenças infecciosas (KHOVIDHUNKIT et al., 2004; DJOUMESSI, 1989; BANSAL et al., 2005; SESHADRI et al., 1981). Por exemplo, um estudo conduzido em crianças nigerianas com malária *falciparum* mostrou diminuição significativa de colesterol total e de lipoproteínas ricas em colesterol nos casos mais graves da doença, mas em casos não complicados, apenas a fração de LDL foi significativamente inferior em crianças quando comparado ao grupo controle (ORIMADEGUN; ORIMADEGUN, 2015). Outro estudo realizado no mesmo País reportou padrão de alterações lipídicas semelhante ao presente estudo (OGBODO et al., 2008): uma porcentagem elevada de crianças com malária apresentou níveis de lipoproteínas ricas em colesterol abaixo do intervalo normal. Os mecanismos pelos quais a inflamação e a infecção reduzem os níveis de HDL são incertos, mas pelo menos dois fatores na fase aguda da malária contribuem para esses achados: o desequilíbrio redox que favorece a oxidação das lipoproteínas e a mobilização de colesterol internalizado pelas lipoproteínas por Plasmodium (SIBMOOH et al., 2004; LABAIED et al., 2011; EREL et al., 1998). Além disso, o extravasamento capilar, a taxa aumentada de remoção do HDL-c e LDL-c pelo parasita e a ativação do sistema reticulo-endotelial pode levar a entrada inespecífica do HDL-c nas células fagocíticas que contribuem de forma significativa para considerável redução dos níveis desta fração.

Os níveis de triglicerídeos e de VLDL-c, que são lipoproteínas ricas em triglicerídeos, foram maiores no grupo caso quando comparado ao controle, entretanto sem significância estatística. Uma explicação plausível é um aumento na produção de VLDL-c resultante da mobilização excessiva de ácidos graxos do tecido adiposo em resposta ao estresse induzido pela doença, assim como pela inibição do sistema enzimático da lipoproteína lipase que é mediada pelos níveis do fator de necrose tumoral (BANSAL et al., 2005; EREL et al., 1998).

Os níveis lipídicos observados neste estudo mostram que as médias de triglicerídeos, colesterol total, LDL-c e VLDL-c foram mais elevadas entre as meninas tanto no grupo casos como no controle, contudo sem relação estatística significativa em relação aos meninos.

Estudos realizados por Nobre et al. (2008) e Davis et al. (2005) também não encontraram diferença entre os sexos. Já no estudo de De França e Alves (2006) as meninas apresentaram níveis de triglicerídeos e de colesterol total significativamente mais elevado do que os meninos. Outro dado importante do nosso estudo foi o fato de que tanto as crianças quanto os adolescentes apresentaram os valores dos lipídios séricos semelhantes, independente do grupo de estudo. Chamam atenção os participantes do grupo controle que eram sujeitos saudáveis, sem malária e ainda assim apresentavam perfil lipídico alterado, TG e HDL-c acima e abaixo do desejado, respectivamente, o que pode ser explicado possivelmente pelo estilo de vida e consumo alimentar de macro e micronutrientes inadequados. Segundo Serrano et al. (2010) alterações nos níveis lipídicos são preocupantes, visto que as placas ateromatosas podem iniciar seu desenvolvimento na infância e adolescência, apresentando relação direta com o perfil lipídico.

Na presente pesquisa a comparação entre caso e controle distribuídos de acordo com o estado nutricional aponta diferentes perfis lipídicos, que no grupo caso estão de acordo com estudos prévios (MFONKEU et al., 2010; BELL et al., 2007), o que corrobora os achados deste trabalho. Entretanto, os dados não mostraram associação significativa entre o estado nutricional avaliado pelo índice altura para idade e os níveis de lipídeos séricos em ambos os grupos, caso e controle. Justifica-se este achado possivelmente pelo fato do índice altura para idade refletir uma condição crônica.

Além disso, não se conseguiu estabelecer relação significativa entre o estado nutricional avaliado pelo IMC/I e os níveis de lipídios séricos nos grupos de estudo, o que pode ser explicado tanto pelo fato do índice de massa corporal apresentar limitações na interpretação, visto que um alto IMC pode refletir tanto o excesso de gordura corporal, como elevada porcentagem de massa magra; e também pelo fato das dislipidemias apresentarem componentes genéticos e ambientais concorrentes. Portanto, a presença do Plasmódio certamente é um fator interferente no grupo caso que impediu a caracterização da influência do estado nutricional nos parâmetros lipídicos. Já em relação ao grupo controle, tanto a herança genética, quanto as condições sociais e econômicas podem ter contribuído para o achado.

Diferente desses achados, um estudo realizado por Friedland et al. (2002) verificou a relação entre o IMC e lipídios séricos entre obesos e não obesos e encontrou uma correlação significativa com o colesterol sérico ($R = 0,45$, $p < 0,0005$) e com o LDL ($r = 0,26$, $p < 0,001$).

Meral et al., (2015) também identificou que sujeitos com IMC elevado apresentavam níveis significativamente mais aumentados de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) em comparação aos que tinham IMC normal e elevados níveis de triglicerídios tanto nos sujeitos com IMC aumentado, quanto nos com IMC normal. Entretanto, quando foram analisados apenas os indivíduos obesos, o IMC foi correlacionado significativamente somente com o triglicerídeo ($r = 0,24$, $p < 0,02$). Outro estudo realizado por Manios et al. (2004), comparando crianças eutróficas e com excesso de peso, também encontrou maior presença de dislipidemia nas crianças com sobrepeso e obesidade.

A associação entre adiposidade e níveis de lipídios e lipoproteínas é reconhecida em crianças e adultos. Contudo, há diversos interferentes, dado que a adiposidade se associa mais ao aumento dos triglicerídeos acompanhado de baixos níveis de HDL-c, que é denominada de dislipidemia aterogênica e frequentemente associada à síndrome metabólica, aumento da resistência à insulina e da pressão arterial (DANIELS, 2011).

A associação entre a gravidade da infecção e os níveis lipídicos em pacientes com malária foi avaliada em diferentes estudos, contudo os resultados foram inconclusivos (VISSER et al., 2013; SUMITHA et al., 1996). Alguns autores encontraram uma relação significativa entre a contagem de parasitas e os níveis de lipídios, a qual foi mais evidente em pacientes com elevada parasitemia (CHUKWUOCHA; EKE, 2011; NILSSON-EHLE; NILSSON-EHLE, 1990). Entretanto, no estudo realizado por Chukwuocha e Eke (2011), a parasitemia não se associou aos níveis de lipídios no momento da internação, o que pode ter sido corroborado pelo baixo nível de parasitemia da maioria dos participantes do grupo caso e pelo fato da doença se manifestar com sinais e sintomas brandos.

Em áreas endêmicas há risco contínuo de picada dos anofelinos, o que leva à ocorrência de vários episódios da doença mesmo nas crianças de menor faixa etária. Neste sentido, se procurou associar os níveis de lipídios à história de malária reportada pelos responsáveis no decorrer da avaliação sociodemográfica, entretanto, os resultados apontaram que o número de episódios prévios de malária não foi associado com os níveis de lipídios no estudo. Uma provável explicação seria o intervalo de tempo decorrido entre as infecções que foram superiores ao período requerido para retorno dos níveis de lipídios aos valores basais, tendo em vista que a maioria dos pacientes não apresentou episódios da doença nos últimos meses. De fato, a avaliação temporal dos níveis de lipídios no grupo caso mostrou rápida alteração com os valores de todos os parâmetros lipídicos semelhantes ao grupo controle, em

D14. Estudos avaliando mudanças temporais no perfil lipídico de pacientes com malária demonstraram resultados inconclusivos, que variam de alguns dias a um ano, sendo mais prolongado em pacientes com malária falciparum (DJOUMESSI, 1989; FAUCHER et al., 2002; NILSSON-EHLE; NILSSON-EHLE, 1990). Essa mudança do perfil lipídico resulta do clareamento dos parasitas, do término do tratamento, da melhoria do equilíbrio redox e do estado nutricional de pacientes no período de convalescença devido à ingestão normal de alimentos (KHOVIDHUNKIT et al., 2004; VISSER et al., 2013; LABAIED et al., 2011).

Pelo exposto, verifica-se que, de maneira conjunta, os dados obtidos no presente estudo auxiliaram a esclarecer questões relevantes ao estado nutricional de crianças com malária *vivax*, o perfil lipídico e a influência de variáveis, como história de malária e parasitemia a admissão sobre os níveis de lipídios. Além disso, os dados obtidos chamam atenção à necessidade de estratégias para aumento do uso de medidas profiláticas, confirmam o perfil sócio demográfico predominante nos casos da doença e os principais achados clínicos na fase aguda da infecção.

7 CONCLUSÃO

Os dados do presente estudo permitem concluir que:

- O perfil sócio demográfico de crianças com malária em área endêmica da região amazônica é caracterizado pelo: sexo masculino, faixa de 2 a 4 anos e baixa escolarização;
- O perfil sociodemográfico dos responsáveis foi caracterizado pela baixa escolaridade e baixa renda;
- A maioria das crianças do grupo de casos apresentou mais de quatro episódios de malária ao longo da vida, com predominância de parasitemia inferior a 10.000mm^3 .
- Cerca de 20% do grupo de casos não fazia uso de medidas profiláticas;
- Os principais achados clínicos foram cefaleia, febre e calafrios;
- O estado nutricional, avaliado pelos índices antropométricos de P/I, A/I e IMC/I não se associou a ocorrência de malária, assim como, ao número de episódios de malária e aos níveis de parasitemia;
- Houve alteração significativa dos níveis de colesterol total e lipoproteínas ricas em colesterol, como HDL-c e LDL-c, no grupo de casos de malária quando comparado aos controles. Os níveis de triglicerídios e VLDL-c foram maiores no grupo de casos, quando comparado ao controle, embora sem significância estatística;
- O perfil lipídico foi semelhante entre as crianças e os adolescentes e entre os sexos;
- O número de episódios prévios de malária e o nível de parasitemia não se associaram aos níveis de lipídios séricos;
- A avaliação temporal dos níveis de lipídios séricos apontou retorno rápido aos valores basais, de forma que, ao final do seguimento clínico-laboratorial todos os pacientes apresentaram valores semelhantes ao grupo controle de todos os lipídios avaliados.

REFERÊNCIAS

- AKANBI, O.M.; OMONKHUA, A.A.; CYRIL-OLUTAYO, C.M.; FASIMOYE, R.Y. The antiparasmodial activity of *Anogeissus leiocarpus* and its effect on oxidative stress and lipid profile in mice infected with *Plasmodium berghei*. **Parasitol. Res.**, v.110, p.219-226, 2012.
- ALEXANDRE, M. A. A.; BENZECRY, S. G.; SIQUEIRA, A. M.; VITOR-SILVA, S.; MELO, G. C.; MONTEIRO, W.M.; LEITE, H. P.; LACERDA, M. V. G.; ALECRIM, M. G. C. The Association between Nutritional Status and Malaria in Children from a Rural Community in the Amazonian Region: A Longitudinal Study. **PLOS Negl. Trop. Dis.**, v.9, n.4, p. e0003743, 2015.
- AL-OMAR, A.I.; ELIGAIL, A.M.; AL-ASHBAN, R.M.; SHAH, A.H. Effects of falciparum malaria infection on blood cholesterol and platelets. **J. Saud. Chem. Soc.**, v.14, n.1, p.83-89. 2009.
- ALVAREZ, C., RAMOS A. Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection. **Clinical Chemistry**. v.32, n.1, p.142–145, 1986.
- AMBRUS-SR, J.L.; AMBRUS-JR, J.L. Nutrition and Infectious Diseases in Developing Countries and Problems of Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Exp. Biol. Med.**; v.229, p.464-472, 2004.
- ANSTEY, N.M.; DOUGLAS, N.M.; POESPOPRODJO, J.R.; PRICE, R.N. *Plasmodium vivax*: clinical spectrum, risk factors and pathogenesis. **Adv. Parasitol.**, v.80, p.151-201, 2012.
- ANSTEY, N.M.; HANDOJO, T.; PAIN, M.C.F.; KENANGALEM, E.; TJITRA, E.; PRICE, R.N.; MAGUIRE, G.P. Lung Injury in Vivax Malaria: Pathophysiological Evidence for Pulmonary Vascular Sequestration and Posttreatment Alveolar-Capillary Inflammation. **J. Infect. Dis.**, v.195, n.4, p.589–596, feb. 2007.
- ARGUIN, P.M., TAN, K.R. Malaria. In: Chapter 3 - Infectious Diseases Related to Travel. Disponível em: <<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/malaria>>. Acesso em: 10 fev.2016.
- BAIRD, J.K. Evidence and Implications of Mortality Associated with Acute *Plasmodium vivax* Malaria. **Clin. Microbiol. Rev.**, v.26, n.1, p.36–5, 2013.
- BANSAL, D.; BHATTI, H.S.; SEHGAL, R. Role of cholesterol in parasitic diseases. **Lipids Health Dis.**, v.4, p.10, 2005. BARID, J. K. Resistance to Therapies for Infection by *Plasmodium vivax*. **Clin. Microbiol. Rev.**, v.22, n.3, p.508–534, july, 2009.
- BATISTA FILHO, M. Alimentação, nutrição e saúde. In: ROUQUAYROL, M.Z.; ALMEIDA, N.F. **Epidemiologia e Saúde**. 5. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999.
- BEISEL, W.R. Magnitude of the host nutritional responses to infection. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.30, n.8, p.1236-1247, 1997.
- BELL, L. M.; BYRNE, S.; THOMPSON, A.; RATNAM, N.; BLAIR, E.; BULSARA, M.; JONES T. W.; DAVIS, E.A. Increasing body mass index z-score is continuously associated with complications of overweight in children, even in the healthy weight range. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, n.2, p. 517–522, February, 2007.

BERNAN, J. Toxicity of commonly-used antimalarial. **Travel Med. Infect. Dis.**, v.2, p.171-184, 2004.

BENZECRY, S.G.; ALEXANDRE, M.A.; VÍTOR-SILVA, S.; SALINAS, J.L.; DE MELO, G.C. et al. Micronutrient Deficiencies and *Plasmodium vivax* Malaria among Children in the Brazilian Amazon. **PLOS ONE**. v.11, n.3, p.1-13, 2016.

BHASKARAM, P. Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: an overview. **Nutr. Rev.**, v.60, p.S40-45, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância alimentar e nutricional - SISVAN**: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília: MS, 2004. 120 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de diagnóstico laboratorial da malária**. 2. ed. Brasília: MS, 2009a. 116 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. **Classificação do estado nutricional**. Brasília: MS, 2009. Disponível em: <<http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/sisvancrianças.pdf>>. Acesso em: 24 jun. 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Pesquisa Nacional de Demografia em Saúde da Criança e da Mulher- PNDS**: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. Ministério da Saúde, Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2009c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil**. Brasília: MS, 2010. 36 p. (Serie A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Situação epidemiológica da malária no Brasil, 2012 e 2013. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 46, n. 43, 2015. Disponível em: <<http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/16/2015-003---Mal-ria.pdf>>. Acesso em: 04 nov. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. SIVEP-Malária- Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica. **Casos de malária notificados na Região Amazônica entre 2015 e 2017*** Disponível em: <https://public.tableau.com/profile/mal.ria.brasil#!/vizhome/MiniSivep1417_2017_04_27/casos_notificados_2016_regio_Amaznica>. Acesso em: 12 maio. 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica. **Casos confirmados de malária notificados na Região Extra-Amazonica, por espécie parasitária, 2007-2016**. Disponível em: <https://public.tableau.com/profile/mal.ria.brasil#!/vizhome/Boletim_RegiaoExtra-Amazonica_Compartilhado_2017_03_07/SrieHistorica>. Acesso em: 12 maio. 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Mapa de risco da malária por município de infecção, 2015**. Disponível em: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/32/Mapa-de-risco_malaria_2015.pdf>. Acesso em: 23 mar. 2017c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação Epidemiológica. **Lista de municípios pertencentes às áreas de risco ou endêmicas para malária, ano 2015**. Disponível em: <<http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/31/Municipios-risco-ou-end-micos-IPA2015-2016-05-30.pdf>>. Acesso em: 26 abr. 2017d

BRASIL. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Núcleo de Tecnologia da Informação. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN. **Relatório do Estado nutricional dos indivíduos acompanhados por período, fase do ciclo da vida e índice**. Ano: 2016. Disponível em: <http://dabsistemas.saude.gov.br/sistemas/sisvan/relatorios_publicos/relatorio-acomp-nutri.view.php>. Acesso em: 16 de mar. 2017.

BOIVIN, M J. et al. Malaria illness mediated by anaemia lessens cognitive development in younger Ugandan children. **Malar J.**, v. 15, n. 210, p. 1-12, 2016.

BUENO AL, CZEPIELEWSKI MA. Micronutrientes envolvidos no crescimento. **Rev HCPA**; v. 27, n. 3, p. 47- 56, 2007.

BURGOINE, K. L.; BANCONE, G.; NOSTEN, F. The reality of using primaquine. **Malar J**, v 9, n. 376, p., 2010.

CAULFIELD, L. E.; RICHARD, S. A; BLACK, R.E. Undernutrition as an Underlying cause of Malaria Morbidity and Mortality in Children less than five years old. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 71, n. 2, supl. 1, p. 55-63, aug. 2004.

CENTER OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. CDC. **Malária**. Disponível em: <http://www.cdc.gov/dpdx/resources/pdf/benchAids/malaria/Parasitemia_and_LifeCycle.pdf>. Acesso em: 04 fev. 2014.

CENTER OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. CDC. **Malária**. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>>. Acesso em: 04 dez. 2015a.

CENTER OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Disease**. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/malaria/about/disease.html>>. Acesso em: 04 dez. 2015b.

CENTER OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. CDC. Frequently Asked Questions (FAQs). Disponível em: < <http://www.cdc.gov/malaria/about/faqs.html>>. Acesso em: 10 fev. 2016.

CORISH, C.A.; KENNEDY, N.P. Protein-energy undernutrition in hospital in patients. **Brit. J. Nutr.**, v.83, n.6, p.575-91, 2000.

COUTO, R. D.; LATORRE, M.R.D.O.; DI SANTI, S.M.; NATAL, D. Malária autóctone notificada no Estado de São Paulo: aspectos clínicos e epidemiológicos de 1980 a 2007. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba , v. 43, n. 1, p. 52-58, fev. 2010.

CROOKSTON, B. T.; ALDER, S. C.; BOAKYE, I.; MERRILL, R. M.; AMUASI, J. H.; PORUCZNIK, C. A. et al. Exploring the relationship between chronic undernutrition and asymptomatic malaria in Ghanaian children. **Malar. J.**, v.9, p. 39, 2010.

CUNHA, A.L. Relationship between acute respiratory infection and malnutrition in children under 5 years of age. **Acta Paediatr.**, v. 89, n.5, p. 608-09, 2000.

CHECKLEY, W.; EPSTEIN, L.D.; GILMAN, R.H.; CABRERA, L.; BLACK, R.E. **Effects of acute diarrhea on linear growth in Peruvian children.** *Am. J. Epidemiol.*, v.157, p.166-175, 2003.

CHUKWUOCHA, U.M.; EKE, K.N. Malaria parasite status and cholesterol level of malaria patients in parts of the IMO River Basin of Nigeria. *Asian. Pac. J. Trop. Med.*, v.4, n.12, p. 993-996, 2011.

DANIELS, S. R. Lipid concentrations in children and adolescents: it is not all about obesity. *Am J Clin Nutr.* n.94, p.699–700, 2011.

DAVIS, C. L.; FLICKINGER, B.; MOORE, D.; et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in schoolchildren in a rural Georgia community. *Am J Med Sci*; v.330, n.2, p.53-9, 2005.

DEEN, J. L.; SEIDLEIN, L.; DONDORP, A. Therapy of uncomplicated malaria in children: a review of treatment principles, essential drugs and current recommendations. *J. Trop. Med. Int. Health*, v.13, n.9, p.1111-1130, 2008.

DE FRANÇA, E., ALVES, J.G.B. Dislipidemia entre crianças e adolescentes de Pernambuco. *Arq Bras Cardiol*, vol. 87, n. 6, p.722-27, 2006.

DERIBEW A, ALEMSEGED F, TESSEMA F, SENA LZB. A community based study among under-five children at risk of malaria, South-West Ethiopia. *PLoS One*; v.5, n.5, p. e10775, 2010.

DE SOUZA. J. M., VENTURA, A. M. R. S. SEQUEIRA, C. G.; OHNISHI, M. D. O., ABDON, N. P., LIBONATI, R. M., F. Malária. In: LEÃO, R. N. Q. (Coord.). **Medicina Tropical e Infectologia na Amazônia.** Belém, PA: Samauma Editorial, 2013. p. 1275-1305.

DJOUMESSI, S. Serum lipids and lipoproteins during malária infection. *Pathologie Biologie*, v. 37, n.8, pp. 909–911, 1989.

DUARTE, A.C.G.; FAILLACE, G.B.D.; WADI, M.T.; PINHEIRO, R.L. **Síndrome metabólica semiologia, bioquímica e prescrição nutricional.** São Paulo: Axlcel Books do Brasil, 2005.

EHRHARDT, S.; BURCHARD, G.D.; MANTEL, C.; CRAMER, J.P.; KAISER, S.; KUBO, M.; OTCHWEMAH, R.N.; BIENZLE, U.; MOCKENHAUPT, F.P. Malaria, anemia, and malnutrition in African children—defining intervention priorities. *J. Infect. Dis.*, v.194, n.1, p.108-114, 2006.

EMMANUEL A, ANNE G, WENDY V, JACO H, HUMPHREY W, ABEL K, et al. The association between malnutrition and the incidence of malaria among young HIV-infected and -uninfected Ugandan children: a prospective study. *Malar J.* v.11, n.90, mar. 2012.

EREL, O., KOCYIGIT, A., BULUT, V., AVCI, S., AKTEPE, N. “Role of lipids, lipoproteins and lipid peroxidation in thrombocytopenia in patients with vivax malaria,” *Haematologia*, vol. 29, no. 3, pp. 207–212, 1998.

FABBRI, C., MASCARENHAS-NETTO, R. C., LALWANI, P. et al., “Lipid peroxidation and antioxidant enzymes activity in *Plasmodium vivax* malaria patients evolving with cholestatic jaundice. *Malar J.* vol. 12, article 315, 2013.

FAUCHER, J.F., NGOU-MILAMA, E.; MISSINOU, M.A.; NGOMO, R.; KOMBILA, M.; KREMSNER, P.G. The impact of malaria on common lipid parameters. **Parasitol. Res.**, v. 88, n.12, p. n. 1040–1043, 2002.

FEINGOLD, K. R., GRUNFELD, C., The effect of inflammation and infection on lipids and lipoproteins. In: DeGroot, L.J., Beck-Peccoz P., Chrousos, G. et al., **Endotext**, Ed., MDText.com, South Dartmouth, Mass, USA, 2000.

FERNANDO, S.D.; WICKREMASINGHE, R.; MENDIS, K.N.; WICKREMASINGHE, A.R. Cognitive performance at school entry of children living in malaria-endemic areas of Sri Lanka. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**, v. 97, p. 161-165, 2003.

FERREIRA, M. S. Malária: conceito, etiologia e ciclo evolutivo. In: FOCACCIA, R.; DIAMENT, D.; FERREIRA, M.S.; SICILIANO, R.S. **Veronesi-Focaccia: Tratado de Infectologia**. 4. ed. São Paulo: Ateneu, 2010. v. 2.

FILLOL, F.; COUNIL, A.; BOULANGER, D.; Cissé, D.; SOKHNA, C.; TARGETT, G. et al. Influence of wasting and stunting at the onset of the rainy season on subsequent malaria morbidity among rural preschool children in Senegal. **Am J Trop Med Hyg.** v.80, n.2, p.202–8, 2009.

FRIEDLAND, O.; NEMET, D.; GORODNITSKY, N.; WOLACH, B.; ELIAKIM, A. Obesity and Lipid Profiles in Children and Adolescents. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, n.15, p.1011-1016, 2002.

FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein Cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin. Chem.**, v.18, n. 6, p.499-502, 1972.

GENTON, B.; AL-YAMAN, F.; GINNY, M.; TARAICA, J.; ALPERS, M.P. Relation of anthropometry to malaria morbidity and immunity in Papua New Guinean children. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.68, p.734–41, 1998.

GLEW, R.H. Metabolismo de Lipídeos II: Vias do Metabolismo de lipídeos especiais. In: DEVLIN, T.M. (Coord.). **Manual de Bioquímica com correlações clínicas**. 7.ed. São Paulo: Edgard Blücher, 2011.

GONE, T., LEMANGO, F., ELISO, E., YOHANNES, S.; YOHANNES, T. The association between malaria and malnutrition among under-five children in Shashogo District, Southern Ethiopia: a case-control study. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 6, p.9, 2017.

GUERRANT, R.L.; LIMA, A.A.; DAVIDSON, F. Micronutrientes and infections: interactions and implications with enteric and others infections and future priorities. **J. Infect. Dis.**, v. 182, Suppl. 1, p.134-8, 2000.

HALL, A.; ZHANG, Y.; MACARTHUR, C.; BAKER, S. The role of nutrition in integrated programs to control neglected tropical diseases. **BMC Med.**, v.10, p.41, 2012.

HOLDING, P.A.; SNOW, R.W. Impact of *Plasmodium falciparum* malaria on performance and learning: review of the evidence. **Am J Trop Med Hyg.** v. 64, p. 68-75, 2001.

HOTEZ, P.J.; MOLYNEUX, D.H.; FENWICK, A.; KUMARESAN, J.; SACHS, S. E.; SACHS, J.D., SAVIOLI, L. Control of Neglected Tropical Diseases. **N Engl J Med** 2007, v.357, p. 1018-1027, 2007.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **IBGE Cidades@. Anajás-PA**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/link.php?uf=pa>>. Acesso em: 11 ago. 2016.

INSTITUTO DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO E SOCIAL DO PARÁ (IDESP). **Anajás. Estatística municipal**. 2014.

JEREMIAH, Z.A; UKO, E.K.; USANGA, E.A. Relation of nutritional status, sickle cell trait, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, iron deficiency and asymptomatic malaria infection in the Niger Delta, Nigeria. **J. Med. Sci.**, v.8, n. 3, p. 269-274, abril, 2008.

JUNIOR, S. G. L; PAMPLONA, V.M.S; CORVELO, T.C.O.; RAMOS, E.M.L.S. Quality of life and the risk of contracting malaria by multivariate analysis in the Brazilian Amazon region. **Malar J.**, v.13, n. 86, p. 1-7, 2014.

KHOVIDHUNKIT, W., KIM, M.S., MEMON, R. A. et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. **Journal of Lipid Research**, vol. 45, no. 7, pp. 1169–1196, 2004.

KHOVIDHUNKIT, W., MEMON, R. A., FEINGOLD, K. R., GRUNFELD, C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. **TheJournal of InfectiousDiseases**, vol. 181, no. 6, supplement 3, pp. S462–S472, 2000.

KIHARA, M.; CARTER, J.A.; NEWTON, C.R. The effect of *Plasmodium falciparum* on cognition: a systematic review. **Trop. Med. Int. Health.**, v.11: 386-397, 2006.

KIM, J.S.; OH, J.S.; CHANG, E.A; BAE, S.Y.; NAM, D.H. et al. Alteration of platelet counts and lipid profiles after treatment of acute Plasmodium vivax. **Acta Trop.**, v.106, p.39–43, 2008.

KOSSMANN, J.; NESTEL, P.; HERRERA, M.G. et al. Undernutrition in relation to childhood infections: a prospective study in the Sudan. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 54, p. 463-472, 2000.

KREFIS AN, SCHWARZ NG, NKRUMAH B, ACQUAH S, LOAG W, SARPONG N, ADU-SARKODIE Y, RANFT U, MAYL J. Principal component analysis of socioeconomic factors and their association with malaria in children from the Ashanti Region, Ghana. **Malar J**, v. 9, n. 201, p.1-7, 2010.

KRUGER SH, PRETORIUS R, SCHUTTE AE. Stunting, adiposity, and low-grade inflammation in African adolescents from a township high school. **Nutrition**. 2010, 26(1):90–99.

KRISHNA, A.P.; CHANDRIKA, SUCHETHA K, MANASA A, SHRIKANT LP. Variation in common lipid parameters in malaria infected patients. **Indian J. Physiol. Pharmacol.** v.53, n.3, p. 271–274, 2009.

KROTOSKI, W.A. Discovery of the hypnozoite and a new theory of malarial relapse. **Trans. R Soc. Trop. Med. Hyg.**, v.79, p.1-11, 1985.

LABAIED, M., JAYABALASINGHAM, B., BANO, N. et al., Plasmodium salvages cholesterol internalized by LDL and synthesized de novo in the liver. **Cellular Microbiology**, vol. 13, no. 4, pp. 569–586, 2011.

LACERDA, M.; MOURÃO, M.; ALEXANDRE, M.; SIQUEIRA, A.; MAGALHÃES, B.; MARTINEZ-ESPINOSA, F.; SANTANA FILHO, F.; BRASIL, P.; VENTURA, A.; TADA, M.; COUTO, V.; SILVA, A.; SILVA, R.; ALECRIM, M. Understanding the clinical spectrum of complicated *Plasmodium vivax* malaria: a systematic review on the contributions of the Brazilian literature. **Malar. J.**, v.11, p.12, 2012.

LABORATÓRIO DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DE POPULAÇÕES (LANPOP). Departamento de Nutrição. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. **Dúvidas Frequentes.** Disponível em: <http://www.fsp.usp.br/lanpop/index_arquivos/Page292.htm>. Acesso em: 08 Jun. 2017.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign, Illinois: Human Kinetics, 1988. p.98-102, 1988.

LOTTENBERG, A.M.P.; BUONACORSO, V. Dislipidemias. In: CUPPARI, L. (Coord.). **Nutrição: nas doenças crônicas não transmissíveis**. Barueri, SP: Manole, 2009.

MANIOS, Y.; YIANNAKOURIS, N.; PAPOUTSAKIS, C.; *et al.* Behavioral and physiological indices related to BMI in a cohort of primary schoolchildren in Greece. **Am. J. Hum. Biol.**, v.16, n.6, p.639-47, 2004.

MARSH, K.; KINYANJUI, S. Immune effector mechanisms in malaria. **Parasite Immunol.**, v.28, p.51–60, 2006.

MCGARRY, J.D. Metabolismo de Lipídeos I: Utilização e armazenamento de energia na forma de lipídeos. In: DEVLIN, T.M. (Coord.). **Manual de Bioquímica com correlações clínicas**. 7. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 2011.

MERAL, G.; USLU, A.; YOZGATLI, A. Ü.; AKÇAY, F. Association of Body Mass Index and Lipid Profiles in Children. **Open Journal of Pediatrics**, n.5, p.141-146, 2015.

MESQUITA, T. C., MARTIN, T. G. O., ALVES JR, E. R., MELLO, M. B.C., NERY, A. F., GOMES, L.T., FONTES, C.J.F. Changes in serum lipid profile in the acute and convalescent *Plasmodium vivax* malaria: A cohort study. **Acta Tropica**, v.163, p. 1–6, 2016.

MFONKEU JB, GOUADO I, KUATE HF, ZAMBOU O, COMBES V, GRAU GE, *et al.* Biochemical markers of nutritional status and childhood malaria severity in Cameroon. **Br J Nutr.** 2010 Sep; 104 (6): 886-92 (6):886-92.

MILLER, L.H.; BARUCH, D.I.; MARSH, K.; DOUMBO, O.K. The pathogenic basis of malaria. **Nature**, v. 415, p.673-679, 2002.

MOHANTY, S.; MISHRA, S.K.; DAS, B.S.; SATPATHY, S.K.; MOHANTY, D.; PATNAIK, J.K.; BOSE, T.K. Altered plasma lipid pattern in falciparum malaria. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, v. 86, p.601- 606, 1992.

MONTEIRO, T.H.A.; CHAVES, T.S.S.; MATOS, H.J.; SOFFFIATTI, N.F.L.; GUIMARÃES, R.J.P.S.; GUIMARÃES, L.H.R.; VENTURA, A.M.R.; MACHADO, R.L.D. Basic sanitation, socioeconomic conditions, and degree of risk for the presence and maintenance of malaria in a low-transmission area in the Brazilian Amazon. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 48, n. 5, p. 573-579, 2015.

- MOTA, M.M.; RODRIGUEZ, A. Invasion of mammalian host cells by Plasmodium sporozoites. **Bioessays**, v.24, n.2, p.149-56, feb. 2002.
- MÜLLER O, GARENNE M, KOUYATE B, BECHER H. The association between protein-energy malnutrition, malaria morbidity and all-cause mortality in West African children. **Trop Med Int Health**. 2003; 8(6):507-11
- NANKABIRWA J, WANDERA B, KIWANUKA N, STAEDKE SG, KAMYA MR, BROOKER SJ: Asymptomatic Plasmodium Infection and Cognition among Primary Schoolchildren in a High Malaria Transmission Setting in Uganda. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 88, p. 1102-1108, 2013.
- NEVES, D. P.; MELO, A. L.; LINARDI, P. M.; VITOR, R. W. A. **Parasitologia Humana**. 12. ed. São Paulo: Atheneu, 2011.
- NEVES, F. A. R., VENTURA, A. M. R. S., FILHO, M. G. S., LIBONATI, R. M. F., Lipid parameters in a hyperendemic area for malaria. **Lipids in Health and Disease**, vol. 12, no. 1, article 162, 2013.
- NGOU-MILAMA, E.; DUONG, T. H.; MINKO, F.; DUFILLOT, D.; KOMBILA, M.; RICHARD-LENOBLE, D.; MOURAY, H. Profil lipidique au cours d'une thérapeutique curative spécifique du paludisme maladie chez l'enfant gabonais. **Cahiers Santé**, v.5, p. 95-9, 1995.
- NILSSON-EHLE, I., NILSSON-EHLE, P.. Changes in plasma lipoproteins in acute malaria. **Journal of Internal Medicine**, vol. 227, no. 3, pp. 151–155, 1990.
- NOBRE, L.N.; SAMMOUR, S.N.F.; COSTA SOBRINHO, P.S.; ELIAS, F.C.A.; CAVACA, S.C.S.; et al. Perfil lipídico e excesso de peso em escolares. **Revista Medica de Minas Gerais**, v.18, n.4, p.252-259, 2008.
- NYAKERIGA, A. M.; TROYE-BLOMBERG, M.; CHEMTAI, A. K.; MARSH, K.; WILLIAMS, T. N. Malaria and nutritional status in children living on the Coast of Kenya. **Scand. J. Immunol.**, v. 59, n. 6, p. 615–616, jun. 2004.
- OGBODO, S. O., OGAH, O., OBU, H. A., SHU, E. N., AFIUKWA, C. Lipid and lipoprotein levels in children with malária parasitaemia. **Current Pediatric Research**, vol. 12, n. 1-2, pp. 13–17, 2008.
- OLIVEIRA FCC, COTTA RMM, RIBEIRO AQ, SANT'ANA LFR, PRIORE SE, FRANCESCHINI SCC. Estado nutricional e fatores determinantes do déficit estatural em crianças cadastradas no Programa Bolsa Família. **Epidemiol Serv Saúde**. v. 20, n. 1, p. 7-18, 2011.
- ONONGBU, I.C.; ONYENEKE, E.C. Lipid changes and malaria infections in Western Nigeria. **Plas. Lip. Hlth. Dis**. v. 4, n. 1 p. 10-18, 1983.
- ORIMADEGUN, A. E., ORIMADEGUN, B. E. Serum apolipoprotein-A1 and cholesterol levels in nigerian children with *Plasmodium falciparum* infection. **Medical Principles and Practice**, vol. 24, no. 4, pp. 318–324, 2015.
- PATEL, M.; SHAH, P.; PATEL, A.; DIXIT, S.; GOSWAMI, H.; GONSAI, R. N. Changing spectrum of complications in Plasmodium vivax malaria. **Natn. J. Integrat. Res. Med.**, v.3, n.5, p.114-117, nov./dec. 2012.

PORTO, C. C.; PORTO, A.L. **Semiologia Médica**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, p. 143, 780.

PRICE, R.N.; TJITRA, E.; GUERRA, C.A.; YEUNG, S.; WHITE, N.J.; ANSTEY, N.M. Vivax malaria: neglected and not benign. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.77, n.6, Supl., p.S79-87, dec. 2007.

PRUDENCIO, M.; RODRIGUEZ, A.; MOTA, M. M. The silent path to thousands of merozoites: the Plasmodium liver stage. **Nature Rev. Microbiol.**, v. 4, n. 11, p. 849-856, 2006.

PEÑUELA, ROSA MAGDALENA USCÁTEGUI et al. Malaria, desnutrición en niños e inseguridad alimentaria en sus hogares: una revisión. **Perspectivas en Nutrición Humana**. 2009, 11 (1): 55-70.

PRUDENCE, M. N. et. al. Clinical Malaria and Nutritional Status in Children Admitted in Lwiro Hospital, Democratic Republic of Congo. **Journal Clinical Experimental Pathology**, v. 3 n. 4, p. 2-5, abr. 2012.

ROMANI SAM, LIRA PIC. Fatores determinantes do crescimento infantil. **Rev Bras Saúde Matern Infant** 2004; 4(1):15-23.

RONALD, L.A.; KENNY, S.L.; KLINKENBERG, E. et al. Malaria and anaemia among children in two communities of Kumasi, Ghana: a cross-sectional survey. **Malar. J.**, 5:105, 2006.

ROSENTHAL, P. J. Fármacos antiprotozoários. In: KATZUNG, B.G. (org.). **Farmacologia Básica e Clínica**. 12.ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. Cap. 52, p. 915-927.

SCHULTZ, R.M.; LIEBMAN, M.N. Proteína I: Composição e estrutura. In: DEVLIN, T.M. (Coord.). **Manual de Bioquímica com correlações clínicas**. 7.ed. São Paulo: Edgard Blücher Ltda, 2011.

SESHADRI, C., SHETTY, B. R., GOWRI, N., VENKATARAGHAVAN, S., CHARI, M. V. Serum cholesterol and total lipids in Plasmodium vivax malaria. A Preliminary Study. **Indian Journal of Medical Research**, vol. 74, no. 4, pp. 513–516, 1981.

SERRANO, H.M.S.; CARVALHO, G.Q.; PEREIRA, P.F.; PELUZIO, M.C.G. et al. Composição corpórea, alterações bioquímicas e clínicas de adolescentes com excesso de adiposidade. **Arq. Bras. Cardiol.** vol. 95, n.4, 2010.

SHAIKH, S.; MEMON, H.; IOHANO, B.; SHAIKH, A.; AHMED, I.; BAIRD, J.K. Severe disease in children hospitalized with a diagnosis of Plasmodium vivax in south-eastern Pakistan. **Malar. J.**, v. 11, p.144, 2012.

SHANKAR, A.H. Nutritional modulation of malaria morbidity and mortality. **J. Infect. Dis.**, v.182, Supl.,p.537-553, 2000.

SHIKUR, B; DERESSA, W.; LINDTJØRN, B. Association between malaria and malnutrition among children aged under-five years in Adami Tulu District, South-central Ethiopia: a case-control study. **BMC Public Health**, v.16, p.174, 2016.

SIBMOOH, N.; YAMANONT, P.; KRUDSOOD, S. Increased fluidity and oxidation of malarial lipoproteins: relation with severity and induction of endothelial expression of adhesion molecules. **Lipids Health Dis.**, v.3, p.15, p.1-11, 2004.

SIMÕES, L. R.; ALVES JR, E.R.; RIBATSKI-SILVA, D.; GOMES, L.T.; NERY, A.F.; FONTES, C. J., F. Fatores associados às recidivas de malária causada por *Plasmodium vivax* no Município de Porto Velho, Rondônia, Brasil, 2009. **Caderno de Saúde Pública**. v. 30, n. 7, p. 1-15, 2014.

SPOSITO, A.C. et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e prevenção da aterosclerose : Departamento de aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia . **Arq. Bras. Cardiol.**, v.88, suppl.1, p. 2-19, 2007.

SUMITHA, K., RAVICHANDIRAN, K., SELVAM, R. Blood lipid changes in repeated infections of vivax malaria. **Indian Journal of Malariology**, vol. 33, no. 3, pp. 131–138, 1996.

TAN, L. K.; YACOUB, S; SCOTT, S.; BHAGANI, S.; JACOBS, M. Acute lung injury and other serious complications of Plasmodium vivax. **Lancet Infect. Dis.**, v.8, p.449–454, 2008.

THE WORLD BANK. **Poverty headcount ratio at \$1.90 a day (2011 PPP) (% of population)**. Disponível em: <http://data.worldbank.org/indicator/SI.POV.DDAY?view=chart>. Acesso: 04. nov 2016.

TRAN, P.N., BROWN, S. H. J., RUG, M., RIDGWAY, M. C., MITCHELL, T.W., MAIER, A. G. Changes in lipid composition during sexual development of the malaria parasite *Plasmodium falciparum* **Malaria Journal**, vol. 15, n. 1, article 73, 2016.

UAUY R, KAIN J, MERICQ V, ROJAS J, CORVALÁN C. Nutrition, child growth, and chronic disease prevention. **Ann Med.**, v. 40, n. 1, p. 11-20, 2008

VALE, N.; MOREIRA, R.; GOMES, P. Quimioterapia da Malária um Século de Desenvolvimento de antimaláricos. **Rev. Química**, v.99, p.57-69, 2005.

VICTORA, C.G.; DE ONIS, M.; HALLAL, P.C.; BLOSSNER, M.; SHRIMPTON, R. Worldwide timing of growth faltering: revisiting implications for interventions. **Pediatrics.**, v. 125, p.473–80, 2010.

VISSER, B. J., WIETEN, R. W., NAGEL, I. M., GROBUSCH, M. P. Serum lipids and lipoproteins in malaria—a systematic review and meta-analysis. **Malaria J.**, vol. 12, article 442, 2013.

WHITE, N.J. Determinants of relapse periodicity in Plasmodium vivax malaria. **Malar. J.**, v.10, p. 297, 2011.

WORRALL, E; BASU, S.; HANSON, K. Is malaria a disease of poverty? A review of the literature. **Trop Med Int Health**, v.10, n.10, p.1047-59, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Expert Committee on Physical Status. **The Use and Interpretation of Anthropometry Physical Status**: the use interpretation of anthropometry. Geneva: WHO, 1995. Report of a WHO Expert Committee.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Obesity**: Preventing and managing the global epidemic. Geneva, Switzerland: WHO, 2000. Technical Report Series 894.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Guidelines for the Tratament of Malaria**. Geneva: World Health Organization, 2015. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 11 dez. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Nutrição**. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/nutrition/en/>>. Acesso em: 12 dec. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **WHO Reference 2007**: Growth reference 5-19 years. Disponível em: <<http://www.who.int/growthref/en/>>. Acesso em: 23 fev. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **World Malaria Report 2016**. Geneva: World Health Organization; 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Malaria. Fact sheet N° 94**. Atualizado em abril de 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en2013>>. Acesso em: 24 abr. 2017

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 101, n. 4, supl. 1, p. 1-20, Oct. 2013.

APÊNDICES

APÊNDICE A–PERFIL LIPÍDICO E ASPECTOS NUTRICIONAIS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM MALÁRIA POR *P.vivax*, NO MUNICÍPIO DE ANAJÁS-PA.

Protocolo

IDENTIFICAÇÃO, DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS E DEMOGRÁFICOS

- 1 Data da Entrevista: ____/____/____
- 2 Estado (Unidade da Federação): ____
- 3 Município: ____
- 4 Nome da pessoa entrevistada: _____
- 5 Sexo: ☐ 1 . Masculino ☐ 2. Feminino
- 6 O Sr (a) ou a criança teve malária nos últimos 30 dias? ☐ 1 . Sim ☐ 2. Não

Se SIM, agradecer a participação do paciente e EXCLUIR da Pesquisa

DADOS DA CRIANÇA

- 7 Parentesco do(a) entrevistado (a) com a criança: ☐ Pai ☐ Mãe ☐ Tio(a) ☐ Avô/avó ☐ outro _____
- 8 Responsável pelo domicílio onde mora a criança: ☐ Pai ☐ Mãe ☐ Tio(a) ☐ Avô/avó ☐ outro _____
- 9 Nome da Criança: _____
- 10 Sexo: ☐ 1 . Masculino ☐ 2. Feminino
- 11 Data do nascimento: ____/____/____ Idade em meses: _____
- 12 Cor da criança: ☐ 1 - Branca ☐ 2 - Parda/mulata/morena ☐ 3 – Negra/Preta ☐ 4 - Amarela/oriental (japonesa, chinesa, coreana) ☐ 5 – Indígena
- 13 Nome da mãe da criança: _____
- 14 Cuidador (a) da criança: ☐ 1 . Mãe ☐ 2 . Pai ☐ 3 . Tia ☐ 4 . Tio ☐ 5 . Avó/avô ☐ 7 . Outros _____
- 15 Qual a ocupação atual do **responsável pelo domicílio** onde mora a criança? _____
- 16 Ocupação da mãe da criança: _____
- 17 Ocupação do Pai da criança: _____
- 18 Idade da mãe da criança (em anos) _____
- 19 Cor da mãe: ☐ 1 - Branca ☐ 2 - Parda/mulata/morena ☐ 3 – Negra/Preta ☐ 4 - Amarela/oriental (japonesa, chinesa, coreana) ☐ 5 – Indígena
- 20 Idade do Pai da criança (em anos) _____
- 21 Cor do pai: ☐ 1 - Branca ☐ 2 - Parda/mulata/morena ☐ 3 – Negra/Preta ☐ 4 - Amarela/oriental (japonesa, chinesa, coreana) ☐ 5 – Indígena
- 22 A criança frequenta escola ou creche? ☐ 1 . Sim ☐ 2. Não
- 23 Qual a série que a criança está frequentando atualmente?

ENSINO FUNDAMENTAL								ENSINO MÉDIO			CRECHE	
1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	1	2
											Sim	Não
- 24 Escolaridade da mãe da criança (último ano concluído):

ENSINO FUNDAMENTAL								ENSINO MÉDIO			SUPERIOR		SEM
1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	1	2	0
											Completo	incomp	
- 25 Escolaridade do pai da criança (em anos concluídos):

ENSINO FUNDAMENTAL								ENSINO MÉDIO			SUPERIOR		SEM
1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	1	2	0
											Completo	incomp	
- 26 Escolaridade do cuidador (a) da criança (em anos concluídos): Não registrar se for a mãe.

ENSINO FUNDAMENTAL								ENSINO MÉDIO			SUPERIOR		SEM
1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	1	2	0
											Completo	incompl	
- 27 Situação conjugal da mãe da criança: ☐ 1. Solteira ☐ 2 . União estável ☐ 3 . União não estável

28 Renda mensal da família?

Qual a ocupação dos membros da família?

	Membro/Ocupação/Renda mensal	
M1 _____ / (____) R\$ _____	1. Desempregado (a) sem fonte de renda	
M2 _____ / (____) R\$ _____	2. Desempregado (a) com fonte de renda	
M3 _____ / (____) R\$ _____	3. Estudante	
M4 _____ / (____) R\$ _____	4. Pescador (a), roceiro (a), artesão (a)	
M5 _____ / (____) R\$ _____	5. Empregado (a) com carteira assinada	
M6 _____ / (____) R\$ _____	6. Empregado (a) sem carteira assinada	
M7 _____ / (____) R\$ _____	7. Autônomo	
M8 _____ / (____) R\$ _____	8. Dona de casa	
M9 _____ / (____) R\$ _____	9. Outros _____	
	88. Não se aplica	
	99. Não sabe/não respondeu	

29 É beneficiário do Programa Bolsa Família? ☐ 1. Sim ☐ 2. Não

30 Se SIM, quanto recebe do Programa? R\$ _____

31 É Beneficiário de outros Programas? ☐ 1. Sim ☐ 2. Não

32 Se SIM, qual? _____ e quanto recebe desse Programa? R\$ _____

33 Quantas pessoas moram na casa? _____ Quantos adultos? _____ Quantas crianças até 12 anos? _____

34 Condições de Moradia: ☐ 1. Própria ☐ 2. Alugada ☐ 2. Parentes ☐ 3. Favor ☐ 4. Outros _____

35 Qual o número de cômodos da sua casa? _____

36 Quantos destes cômodos são utilizados como dormitório? _____

37 Sua casa é telada? ☐ 1. Sim ☐ 2. Não38 Na sua casa tem Luz Elétrica? ☐ 1. Sim ☐ 2. Não39 Rede de esgotamento sanitário? ☐ 1. Sim ☐ 2. Não40 Esgoto a céu aberto na vizinhança? ☐ 1. Sim ☐ 2. Não

41 De onde vem a água para o consumo?

☐ 1. Rede Geral ☐ 2. Poço artesiano ☐ 3. Poço comum ☐ 4. Rio/Igarapé ☐ 5. Outros _____42 A água de beber é tratada? ☐ 1. Sim ☐ 2. Não

43 Tratamento da água:

☐ 1. Filtrada ☐ 2. Coada ☐ 3. Fervida ☐ 4. Hipoclorito ☐ 5. Não trata ☐ 6. Outros _____44 Tem sanitário? ☐ 1. Sim ☐ 2. Não45 Tipo de fossa? ☐ 1. Biológica ☐ 2. Negra (Rudimentar) ☐ 3. a céu aberto

46 Como é acondicionado o lixo?

☐ 1. Recipiente com tampa ☐ 2. Recipiente sem tampa ☐ 3. Saco plástico ☐ 4. Não acondiciona

47 Como é feita a coleta de lixo?

☐ 1. Coleta pública regular ☐ 2. Coleta pública esporádica ☐ 1. Queimado/enterrado ☐ 2. terreno baldio/córrego/rio/mangue**DADOS EPIDEMIOLÓGICOS**48 Quantas malárias a criança já teve? ☐ 1. nenhuma ☐ 2. uma ☐ 3. duas ☐ 4. três ☐ 5. quatro e mais vezes

49 Quando foi a última malária? _____ / _____ (mês/ano)

50 Qual o tipo? ☐ 1. vivax ☐ 2. falciparum ☐ 3. Outros _____ ☐ 1. não sabe51 Fez tratamento completo? ☐ 1. Sim ☐ 2. Não52 Teve diagnóstico de anemia nos últimos 6 meses? ☐ 1. Sim ☐ 2. Não53 Faz tratamento para anemia? ☐ 1. Sim ☐ 2. Não54 Qual é o tratamento? ☐ 1. Medicamentoso ☐ 2. Transfusão ☐ 3. Outros _____55 Faz tratamento com ferro? ☐ 1. Sim ☐ 2. Não Por quanto tempo? _____ (em dias)

- 56 Teve outras doenças concomitantes com a malária ? ☐ 1. Sim ☐ 2 . Não
- 57 Em caso de SIM, quais ? (especificar) _____
- 58 Já teve outras doenças anteriores à malária? ☐ 1. Sim ☐ 2 . Não
- 59 Se SIM, quais? (especificar) _____
- 60 O Sr. ou Sra. sabe como a malária é transmitida? ☐ 1. Sim ☐ 2 . Não ☐ 3. foi informado ☐ 4. foi informado, mas não acreditou
- 61 Se SIM, como a malária é transmitida? _____
- 62 O (A) Sr. (a) ou a criança usam medidas profiláticas como:
☐ 1. mosquiteiro ☐ 2. inseticida ☐ 3. antimaláricos ☐ 4. outras medidas, quais _____
☐ 5. Não usa
- 63 No caso de usar mosquiteiro, este é: ☐ 1. Comum ☐ 2. Impregnado
- 64 Qual a queixa principal? _____
- 65 Tempo da doença, em dias: _____
- 66 Resultado do exame:
☐ 1. P. vivax ☐ 2. P. Falciparum ☐ 3. P. falciparum + P. vivax ☐ 4. outros
 Parasitemia: _____

ACOMPANHAMENTO DOS SINAIS E SINTOMAS (EXAME FÍSICO)

- 67 Evolução dos sinais e sintomas (exame físico)

	D0	D7	D14	D28
Febre				
Calafrio				
Cefaléia				
Astenia				
Anorexia				
Colúria (urina escura)				
Tosse				
Icterícia				
Hepatomegalia				
Esplenomegalia				
Outros				

- 68 Evolução dos exames laboratoriais e medicação

Dia	Data	Parasitemia
0	__/__/__	
1	__/__/__	
2	__/__/__	
3	__/__/__	
4	__/__/__	
5	__/__/__	
7	__/__/__	
14	__/__/__	
21	__/__/__	
28	__/__/__	

ACOMPANHAMENTO DA ANTROPOMETRIA

- 69 Dados antropométricos:
- | | D0 | D7 | D14 | D28 |
|--------------------------|--|-------|-------|-------|
| Peso em Kg | P1: _____ | _____ | _____ | _____ |
| | P2 _____ | _____ | _____ | _____ |
| | OBS: ☐ 1- edemaciada ☐ 2 - agitada | | | |
| Comprimento/altura em cm | A1: _____ | _____ | _____ | _____ |
| | A2 _____ | _____ | _____ | _____ |
| | OBS: ☐ 1- agitada | | | |

- 70 Acompanhamento dos Exames Bioquímicos

	D0	D7	D14	D28
Colesterol Total				
LDL				
HDL				
VLDL				
Triglicerídeos				
Glicose				
Hemácias				
Hemoglobina				
Hematócrito				
VCM				
HCM				
CHCM				
RDW				
Reticulócitos				
Plaquetas				

Nome do entrevistador:

APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO NO PROJETO: Perfil lipídico e aspectos nutricionais de crianças e adolescentes com malária por *P.vivax*, no município de Anajás-PA.

Seu filho ou sua filha foi selecionado (a) para participar da pesquisa “**Perfil lipídico e aspectos nutricionais de crianças e adolescentes com malária por *P.vivax*, no município de Anajás-PA**”, sob a responsabilidade da pesquisadora Rosa Maria Dias, da Universidade Federal do Pará.

Informamos as seguintes questões:

Objetivo da Pesquisa: Associar a evolução clínica, o perfil lipídico ao estado nutricional de crianças e adolescentes com malária por *P. vivax*, no município de Anajás-PA.

Participação: responder às perguntas e permitir que sejam feitas medidas de peso, estatura e coleta de sangue da criança. A aceitação em participar do estudo é de sua livre e espontânea vontade, podendo interromper a entrevista ou qualquer procedimento a qualquer momento, não lhe causando nenhum problema com a instituição ou com a pesquisadora que está realizando o estudo.

Riscos: Os riscos serão mínimos para a integridade física e mental dos participantes.

Benefícios: As informações obtidas permitirão melhorar o atendimento das crianças acometidas por malária, além do acompanhamento do seu crescimento e desenvolvimento.

Privacidade: Os dados individuais serão confidenciais, enquanto os resultados coletivos – onde não são citadas as pessoas – serão utilizados em benefício da comunidade.

Contato com os pesquisadores: Estaremos à disposição para esclarecer dúvidas e prestar maiores informações, caso seja necessário, através do telefone 3201- 6852 ou na Universidade Federal do Pará - Centro de Ciências da Saúde, na Av. Generalíssimo Deodoro, Praça Camilo Salgado, nº 1- Umarizal.

Belém,

2013.

ASSINATURA DA PESQUISADORA RESPONSÁVEL

Nome: Rosa Maria Dias

Endereço: Travessa Monte Alegre, 1265, apto 101

Telefone residencial: 3272-3925 **Comercial:** 3201-6875

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre a mesma, assim como os seus riscos e benefícios. Declaro ainda que por minha livre vontade, permito a participação da criança sob a minha responsabilidade na pesquisa.

Belém,

2013.

ASSINATURA DA MÃE OU DO RESPONSÁVEL

ANEXOS

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARÁ - ICS/

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ESTUDO DA SITUAÇÃO NUTRICIONAL, ESTADO COGNITIVO E DA ADESÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO EM CRIANÇAS E ADULTOS COM MALÁRIA VIVAX NO ESTADO DO PARÁ

Pesquisador: MARCIENI ATAIDE DE ANDRADE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 07199612.0.0000.0018

Instituição Proponente: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA

Patrocinador Principal: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 261.593

Data da Relatoria: 30/04/2013

Apresentação do Projeto:

Malária é reconhecida como grave problema de saúde pública no mundo. Ocorre em populações que vivem em condições precárias de habitação e de trabalho¹. No Brasil, em 2008, dos casos registrados no país, 99,9% foram transmitidos nos Estados da Amazônia Legal, concentrando-se em seis estados entre estes o Pará, sendo o *Plasmodium vivax* a espécie causadora de quase 90% dos casos na região endêmica². Este projeto visa estudar características sociodemográficas e marcadores cognitivos, nutricionais, bioquímicas e de adesão ao tratamento em crianças e adultos com malária por *P. vivax*, visando estabelecer diretrizes de vigilância e saúde. Trata-se de estudo epidemiológico prospectivo analítico, no período de 24 meses. A população será constituída de crianças e adultos. O estudo com crianças será realizado com grupo controle: (1) crianças com diagnóstico

de malária por *P. vivax*, no período do estudo, residentes na cidade de Anajás-Pa, área considerada de alta endemicidade, no Estado; (2) crianças saudáveis, residentes na cidade de Belém-PA, área não endêmica. As crianças serão pareadas em relação ao sexo e idade. Para a coleta dos dados será utilizado protocolo de atendimento estruturado, pré-codificado. Os indivíduos com malária serão acompanhados num período de 28 dias.

Serão realizados exames clínicos, parasitológicos, bioquímicos, cognitivos e avaliação nutricional

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-Si do ICS 13 - 2º and.

Bairro: Campus Universitário do Guamá

CEP: 66.075-110

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-7735

Fax: (91)3201-8028

E-mail: cepccs@ufpa.br

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARÁ - ICS/



Continuação do Parecer: 261.593

nos dias do diagnóstico (D0), 8º dia (D7), 15º dia (D14) e 29º dia (D28) após o início do tratamento. Serão coletadas amostras de 10 ml de sangue venoso, após um período de 12 horas em jejum para determinação do perfil lipídico, glicose, eritrograma e contagem de reticulócitos. Para a avaliação antropométrica, serão coletados o peso,

estatura, e dobras cutâneas tricipital e subescapular conforme normas propostas por Lohman e cols.³ A gordura corporal será calculada pelas dobras cutâneas e por Bioimpedância. O estado nutricional será avaliado por meio da estatura para idade, peso e Índice de Massa Corporal, parâmetros preconizados pela Organização Mundial de Saúde⁴. Para o registro de consumo alimentar serão utilizados questionários de frequência

de alimentos, de acordo com o padrão dietético da população de estudo, cujas frequências de consumo serão perguntadas à família, além do método recordatório de 24 hs. Para a determinação da concentração plasmática da primaquina e da cloroquina será empregada a cromatografia líquida de alta eficiência. O diagnóstico da malária e a estimativa da parasitemia será determinado por exame da gota espessa. A capacidade cognitiva, aquisição de aprendizagem e de vínculos socioafetivos, será avaliada por meio da aplicação do teste Wechsler Intelligence Scale for Children-III, apenas em crianças. A adesão ao tratamento medicamentoso será avaliada pelos testes de Morisck Green e Batalla. A partir dos dados obtidos haverá geração de conhecimentos e de indicadores para ações de vigilância sanitária na região amazônica, área de grande endemicidade.

Objetivo da Pesquisa:

Estudar características sociodemográficas, marcadores cognitivos, nutricionais, bioquímicas e de adesão ao tratamento em adultos e crianças com malária por Plasmodium. vivax, visando estabelecer diretrizes de vigilância e saúde.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não detectamos risco para os indivíduos, sujeitos deste projeto que pretende gerar conhecimento para entender, prevenir e propor ações voltadas a saúde da criança e do adulto em um problema de saúde pública na região amazônica; A pesquisa será realizada sem a coleta dos nomes dos pacientes, nem serão utilizados fotos ou outros dispositivos que possam identificar cada indivíduo, mantendo suas identidades preservadas. Os pacientes deverão permitir que o pesquisador que o atendeu preencha um formulário com os dados relativos a doença e condutas no tratamento proposto. Desta forma, não há de maneira alguma prejuízo para o paciente objeto da pesquisa, nem violação das normas e regulamentações da CONEP/MS. Anteriormente ao início

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.

Bairro: Campus Universitário do Guamá

CEP: 66.075-110

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-7735

Fax: (91)3201-8028

E-mail: cepccs@ufpa.br

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARÁ - ICS/



Continuação do Parecer: 261.593

da pesquisa, será informado ao paciente e/ou seu responsável sobre a pesquisa esclarecendo qualquer informação e do momento de desistência durante a entrevista.

Benefícios:

Os resultados gerados proporcionarão dados atualizados e inéditos sobre as características sociodemográficas, marcadores cognitivos, nutricionais, bioquímicas e de adesão ao tratamento de crianças e adultos acometidos por malária vivax no município de Anajás, o que possibilitará a inserção do mesmo de maneira mais eficaz e efetiva no planejamento e implementação de políticas públicas no âmbito Estadual e Municipal, bem como, avaliações com vistas ao aperfeiçoamento das ações desenvolvidas na atenção primária à saúde. Assim, a pesquisa se propõe verificar a correlação entre a massa corporal e a concentração da primaquina e cloroquina em adultos e crianças com malária P. vivax, verificando a concentração terapêutica dos fármacos na corrente sanguínea e a eficácia do tratamento para malária.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresenta metodologia e critérios bem definidos. Sem implicações éticas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos apresentados estão de acordo com a Resolução 196/96 do CDNS/MS.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, somos pela aprovação do projeto. Este é nosso parecer, SMJ.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.

Bairro: Campus Universitário do Guamá

CEP: 66.075-110

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-7735

Fax: (91)3201-8028

E-mail: cepccs@ufpa.br

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARÁ - ICS/



Continuação do Parecer: 261.593

BELEM, 02 de Maio de 2013

Assinador por:
Wallace Raimundo Araujo dos Santos
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.

Bairro: Campus Universitário do Guamá

CEP: 66.075-110

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-7735

Fax: (91)3201-8028

E-mail: cepccs@ufpa.br