

FORMAS MALIGNAS DE MALÁRIA POR PLASMODIUM FALCIPARUM

J. PALMEIRO RIBEIRO, PEDRO ABECASIS, MANUEL PAULO, PAULO MOREIRA, CASTEL BRANCO MOTA

Unidade de Cuidados Intensivos do Serviço 1 do Hospital de Curry Cabral.

RESUMO

A propósito de 2 Casos Clínicos de malária maligna internados na U.C.I. do Hospital Curry Cabral (em 1983 e 1984), um dos quais de evolução letal, chama-se a atenção para a necessidade do seu diagnóstico precoce.

SUMMARY

Malignant Malaria

Referring two cases of malignant malaria admitted to the Intensive Care Unit of Hospital Curry Cabral (one case with a lethal outcome) we would like to enhance the value and need of early diagnosis of this pathology.

INTRODUÇÃO

A malária por *Plasmodium falciparum* apresenta-se por vezes sob formas chamadas malignas ou acessos perniciosos. Num País como o nosso em que não existe endemia, só um alto índice de suspeita nos poderá levar a pensar nesta hipótese de diagnóstico. A gravidade que aquelas formas podem atingir leva-nos a publicar os 2 casos seguintes que estiveram internados na nossa Unidade, respectivamente nos anos de 1983 e 1984.

1.º CASO

M.C.P.C.S. — 29 anos de idade, do sexo feminino, raça mestiça, natural do Brasil, funcionária da embaixada daquele país em Angola desde há dois anos e tendo viajado para Lisboa há 8 dias. Gravidez de 35 semanas. Estado aparente de saúde até 21-5-83 altura em que começou com arrepios de frio, mialgias intensas, lombalgias e febre vespertina (38 - 38,5 °C) seguida de sudorese profusa. Esta sintomatologia, sempre vespertina, foi-se repetindo todos os dias, surgindo ao 3.º dia escleróticas ictéricas. Ao 4.º dia a tonalidade amarela das escleróticas acentua-se, surgindo urina de cor escura e sonolência. No 5.º dia entra progressivamente em coma e oligo-anúria, tendo sido internada no Serviço 1 — Enfermaria de doenças infecto-contagiosas do Hospital Curry Cabral com o diagnóstico de insuficiência hepática aguda, de onde foi transferida para a U.C.I. do mesmo hospital.

Antecedentes pessoais — Alergia aos salicilatos. Gesta-2 Para-0. Um aborto espontâneo há 2 anos, no 3.º mês de gestação.

Observação à entrada na U.C.I.
(26-5-83 às 14.00 horas)

Doente em coma vigil com agitação psico-motora. Escleróticas ictéricas. Apirética (36 °C); pulso rítmico, amplo-120 p.p.m.; TA 140/70 mm Hg.

Observação cardíaca e pulmonar sem alterações. Aumento do volume abdominal por gravidez sendo o foco inaudível. Rigidez da nuca apenas à flexão. Tônus mantido. Reflexos osteo-tendinosos mantidos e simétricos. Reflexos cutâneo-plantares em extensão bilateral. Fundoscopia: sem edema da papila, ou outras alterações significativas. P.L. liquor xantocrômico. Glicemia (Dextrostix) < 45 mg/100 ml.

Admitem-se as seguintes hipóteses diagnósticas:

- Malária por *Plasmodium falciparum*;
- Insuficiência hepática por hepatite aguda viral;
- Esteatose hepática aguda da gravidez;
- Leptospirose.

Colhe-se sangue para análise administra-se glucose hipertónica seguida de soros com glucose. São os seguintes os valores laboratoriais obtidos na admissão: Hg-7 g; leucocitos 28.100/mm³ (N-79; E-0; B-0; L-20; M-1); plaquetas 92.000; PTT-45 seg.; Taxa de protrombina 88 %; fibrinogénio 318 mg/100 ml; PDF= 40 mg/dl; Transaminase glutâmica oxalacética e pirúvica respectivamente 14 e 21 U/l; bilirrubina= 1 min. 2,1 e 30 min. 8,7 mg/100 ml; gases no sangue arterial: pH 7,132; PCO₂= 17,1 mmHg; PO₂= 140,6 mmHg HCO₃= 5,5 mEq.; Urina: d= 1010; reacção: ácida; Hb + + +; sedimento: cilindros granuloso. O exame do LCR revelou: 3,6 elementos por campo; glucose: 320 mg/100 ml (P.L. feita após correcção da hipoglicémia com soro glucosado hipertónico) proteínas: 140 mg/100 ml; cloretos 749 mg/100 ml; Pandy + +; exame bacteriológico: negativo. No exame em gota espessa são observados numerosos esquizontes de *Plasmodium falciparum*, pelo que 3 horas após o internamento na U.C.I inicia cloroquina i.v. Fez também transfusão de 2000 cc de sangue para correcção da anemia.

No dia seguinte ao internamento a doente encontrava-se em coma profundo com hipotensão arterial e hipoventilação, com frequência respiratória de 40 c.p.m. e respiração superficial. Apresentava hemorragia nos locais de punção venosa. Mantinha oligo-anúria. A pesquisa de *Plasmodium* revelava diminuição de parasitemia. EEG com ondas muito lentas registando-se por vezes apenas ritmo de base. Proce-

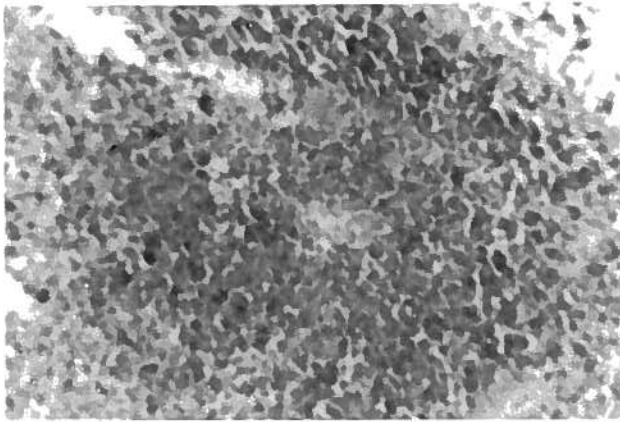


Figura 1: Baço: com áreas de hiperplasia dos folículos e inclusões de pigmento malárico fagocitado por macrófagos.

deu-se à entubação nasotraqueal e ventilação controlada. Desencadeou-se o parto com nascimento de feto nado-morto do sexo masculino. A doente iniciou entretanto hemodiálise por continuar em oligo-anúria que não respondia à administração de furosemida. Durante 3 dias continuou em coma profundo, em midríase fixa, sem respiração espontânea com hipotensão e hipotermia. A 31-5-83 considerou-se estar a doente em situação irreversível de morte cerebral, não apresentando o EEG qualquer actividade eléctrica.

Anatomia patológica

Os achados morfológicos encontrados na autópsia, referentes a este caso, incidiam particularmente sobre o baço, fígado e encéfalo.

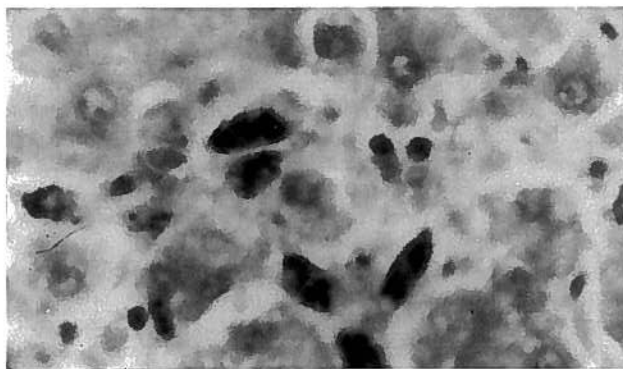
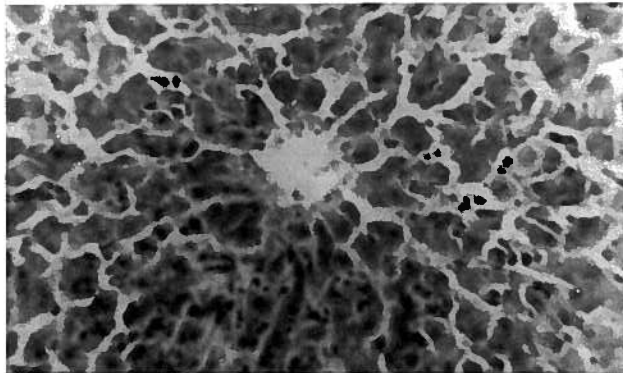


Figura 2 e 3: Fígado: Parênquima hepático com depósitos de pigmento malárico nas células de Kupffer.

Assim:

O baço macroscopicamente apresenta-se aumentado de volume, medindo $14 \times 8 \times 8,6$ cm e pesa 300 g.

A cápsula externa é delgada e lisa e a superfície de secção apresenta a polpa difluente, com cor cinzento-acastanhado escuro.

Microscopicamente, há áreas de hiperplasia dos folículos e depósitos de pigmento malárico, fagocitados por macrófagos (Fig. 1).

O fígado, apresenta-se macroscopicamente um pouco aumentado de volume, com 1520 g de peso, medindo $30 \times 14 \times 22$ cm.

A superfície externa é lisa e ao corte a superfície de secção é cinzento-acastanhado com a lobulação perceptível.

Microscopicamente, observam-se depósitos de pigmento malárico nas células de Kupffer (Fig. 2 e 3).

Ao nível do encéfalo, macroscopicamente, observa-se aplanamento das circunvoluções e apagamento dos sulcos.

Nos cortes praticados, há pequenas lesões como um ponteador hemorrágico ao nível do tálamo.

Microscopicamente, observam-se múltiplas hemorragias e capilares congestionados; com eritrócitos e depósitos de pigmento malárico (Fig. 4).

Em resumo, podemos concluir que se tratam de achados morfológicos concordantes com o diagnóstico clínico de Malária Cerebral.

2.º CASO

L.Y.H., 24 anos de idade, do sexo masculino, raça amarela, marinheiro da República Popular da China, em navegação pela costa Ocidental de África. Cinco dias após aportar à Costa do Marfim inicia quadro febril com febre tipo intermitente com picos diários vespertinos, acompanhada de sudorese intensa. Ao 5.º dia surge icterícia e, ao 9.º dia, anemia aguda, hipotensão, oligúria e alteração do estado de consciência. Chega a Portugal no 10.º dia da doença, sendo internado numa instituição hospitalar onde lhe é posto o diagnóstico de hepatite aguda, pelo que é transferido para o Hospital Curry Cabral. Neste hospital é internado na Unidade de Cuidados Intensivos.

Observação à entrada

Doente em coma reagindo a estímulos dolorosos. Coloração icterícia da pele e escleróticas. Oligo-anúria com urina cor de vinho do Porto. Sangrava prolongadamente dos locais de punção venosa. Apirético ($36,3$ °C); pulso amplo rítmico 118 p.p.m. TA 120/0 mmHg. Observação cardíaca e pulmonar sem alterações. Abdómen difusamente doloroso à palpação profunda, apresentando esplenomegália até 3 cm abaixo do rebordo costal. Rigidez da nuca à flexão. Tonus muscular mantido. Reflexos osteo-tendinosos mantidos e simétricos. Reflexos cutâneo-plantares em flexão. Fundoscopia: sem edema da papila, hemorragias ou exsudados. Glicemia (Dextrostix) < 45 mg/100 ml.

Perante o quadro clínico e estadia do doente em região endémica, é posto o diagnóstico provável de malária, confirmado pela detecção de *Plasmodium falciparum* em lâmina pelos técnicos do Instituto de Higiene Rural.

Análises determinadas à entrada: Eritrócitos 3130000 /mm³; Hb 51 %; hematócrito 29 %, leucócitos 8000 /mm³ (N-79, E-1; B-0; L-18; M-2), plaquetas 245000 ; V.S. = 45 mm na 1.ª hora, glicemia 75 mg/100 ml; ureia-240 mg/100 ml; PTT 40; T.P. 60 %; PDF 10 mg/dl; fibrinogénio 224 mg/100 ml; TGO 220 U/l; TGP 280 U/l; bilirrubina total 15 mg/100 ml; Urina: d=1006; Reacção alcalina; Albumina: vestígios nítidos; Hb + + +.

Tratava-se, portanto, de uma forma maligna de malária por *Plasmodium falciparum*, com febre biliosa hemoglobi-núrica e compromisso cerebral.

O doente inicia terapêutica combinada com sulfato de quinina, cloroquina e tetraciclina, e, ainda, dexametasona, administrações repetidas de glicose hipertônica e transfusões de sangue. Entra em programa de hemodiálise diária.

Ao 3.º dia sai do estado de coma, e, ao 4.º dia, recupera a diurese necessitando ainda de mais três sessões de hemo-diálise. Foram necessários 6000 ml de sangue para correcção da anemia. Teve alta, curado, ao 12.º dia de internamento.

DISCUSSÃO

Apesar da inexistência em Portugal desde 1958 de casos autóctones de malária, o que levou a O.M.S. em 1973¹ a considerar extinta a endemia no nosso País, o paludismo não deve deixar de constituir uma preocupação presente no espírito dos clínicos. Anualmente continuam a detectar-se diversos casos importados, ou seja, de indivíduos que fizeram escala ou vieram de regiões endêmicas. Em 1984, e, só em Lisboa, foram detectados pelos Serviços de Higiene Rural e Defesa Antisezonática 37 doentes com paludismo.²

Dos nossos casos, que constam, como vimos, de 2 formas malignas da malária por *Pl. falciparum*, o 1.º vivia numa zona endêmica (Angola) há alguns anos, sendo de admitir que a gravidez, embora se tratasse de uma 2.ª gestação, houvesse alterado os mecanismos imunitários, condicionando a gravidade do caso.

Parece suficientemente demonstrado que a gravidez,³ particularmente em primigrávidas, se responsabiliza por perda de imunidade o que justificaria uma prevalência de malária aguda por *Pl. falciparum* 4 a 12 vezes superior à verificada em mulheres não grávidas.

Acresça-se que a malária materna pode afectar o desenvolvimento e vida fetais, não apenas pela intensa anemia que por vezes se verifica mas também, porque a sequestração na placenta de eritrócitos infestados induz hiperplasia celular nos espaços intervilosos com compromisso da função placentária.

Na nossa doente verificou-se intensa anemia e marcada hipoglicemia, factores que poderão ter contribuído não apenas para a morte fetal, como também para as lesões cerebrais verificadas.

No 2.º caso, adquirido pela permanência de apenas alguns dias em área endêmica, é também possível que a intensidade do quadro se relacionasse com ausência de imunidade antimalárica, pois que o paciente era originário do Norte da China, onde a malária não é fortemente endêmica.

Também neste doente para além da intensa anemia, a hipoglicemia (< 45 mg/dl) constituía um factor de grave compromisso metabólico.

A literatura consultada é omissa no que respeita à hipoglicemia. Contudo, a extrema intensidade da parasitemia leva a supor como causa possível um excessivo consumo de glucose pelo parasita. Este aspecto merece realce porquanto constitui uma alteração metabólica cuja correcção é urgente e obrigatória mediante a infusão parentérica de solutos concentrados de glucose.

Após a entrada na nossa Unidade o diagnóstico etiológico foi rápido (3 e 1 hora respectivamente), e, imediata a instituição da terapêutica etiológica.

A gravidade de ambos os casos poderá dever-se a vários factores, difíceis, no entanto, de quantificar.

O atraso diagnóstico maior, a intensa hipoglicemia e a coexistência da gravidez, com o compromisso imunitário referido, poderá, talvez, ter contribuído para a morte cerebral no 1.º Caso.

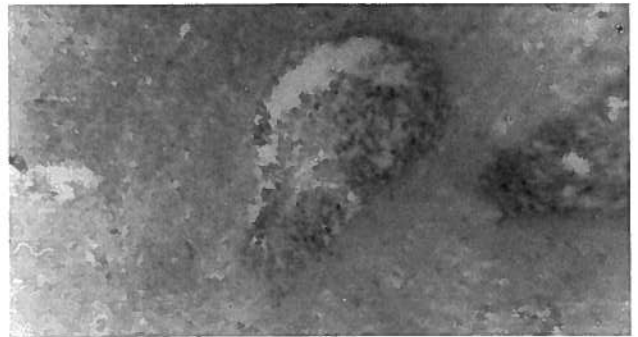


Figura 4: Encéfalo: (Ao nível do Tálamo). Observam-se algumas hemorragias. Os capilares estão congestionados, com eritrócitos e depósitos de pigmento malariótico.

A presente publicação não visa outro objectivo, para além de chamar a atenção dos clínicos para as formas malignas de malária, quase exclusivamente atribuíveis ao *Pl. falciparum*, e, que exigem um diagnóstico e terapêutica precoces, como único meio de inverter o prognóstico.

A hipótese de forma maligna de malária no diagnóstico diferencial dos síndromas febris, deve estar presente em especial se o paciente permaneceu em região endêmica (mesmo por períodos curtos) há menos de um ano, se apresentar icterico e com perturbações da consciência.

Os casos que agora apresentamos oriundos de áreas endêmicas, apesar da sintomatologia sugestiva (febre vespertina, icterícia, oligoanúria e, posteriormente coma) não levantaram aquela suspeita diagnóstica a diversos médicos que anteriormente os observaram.

Da precocidade da instituição da terapêutica específica, em regra eficaz, a par com as medidas de correcção e suporte de outras anomalias biológicas detectadas (anemia, hipoglicemia, desequilíbrio hidroelectrolítico, oligoanúria, etc.) depende a eficiência da intervenção médica.

Ainda hoje o antimalárico de escolha, nas formas de malária por *Plasmodium falciparum* é a cloroquina,^{4,5} por via parentérica ou oral, preferindo-se sempre que possível esta última — 600 mg de cloroquina base de início (4cp.) e 300 mgs (2cp.) às 6,24 e 48 horas respectivamente.

Alternativamente poderão usar-se os seguintes esquemas propostos pela O.M.S.:⁵ Cloroquina 900 mg (6cp.) no 1.º dia, 300 mg (2cp.) no 2.º dia e 300 mg no 3.º dia ou Amodiaquina (camoquina) 600-800 mg no 1.º dia e 400 mg no 2.º e 3.º dias.

Na falta de resposta a uma destas terapêuticas, se correctamente instituída, deverá admitir-se a possibilidade de cloroquino-resistência⁶ e optar-se por uma das seguintes alternativas:^{5,7} 1 — gluconato de quinidina I.V. na dose inicial de 15 mg/kg/peso, seguidas de 7,5 mg/kg/peso em perfusão de soro fisiológico (250 cc) a correr durante 4 horas, repetindo-se esta dose de 8/8 horas, durante 7 dias; 2 — Quinino — 1800 mg/dia durante 7 dias; 3 — Quinino — (1800 mg/dia) associado a tetraciclina — (1-2 gramas/dia durante 7 dias; ou 4 — Fansidar (sulfadoxina + pirimetamina) em dose única de 3 comprimidos. De referir, contudo que também para estes fármacos se encontram descritas resistências.^{8,9}

Recentemente foi introduzida uma nova associação¹⁰ composta por: sulfadoxina, pirimetamina e mefloquina, havendo evidência experimental de que esta combinação pode atrasar o aparecimento de resistência do plasmódio, tanto à mefloquina como à sulfadoxina/pirimetamina.

A gravidade dos casos que apresentámos justifica uma chamada de atenção para a obrigatoriedade de todos os in-

díviduos que residam em regiões sem malária e por isso sem imunidade adquirida, fazerem sistematicamente quimioprofilaxia¹¹ quando transitarem por áreas endêmicas.

O esquema profilático para o adulto, mais generalizado e eficaz, é a administração semanal, sempre ao mesmo dia, de 300 mg (2cp.) de cloroquina-base,¹² que deverá iniciar-se na semana que antecede a viagem para a área impaludada e prolongar-se até 4 a 6 semanas após o abandono desta. Alternativamente poderá adoptar-se a administração semanal de 1 cp. de Fansidar, ou ainda de Mefloquina,* quando a permanência é em zonas em que se admite existirem estirpes cloroquino-resistentes.

BIBLIOGRAFIA

1. L. J.; BRUCE-CHWATT, J.; ZULUETA.: Erradicação da malária em Portugal. *Sezonismo*, 1980; 7.
2. Serviços de Higiene Rural e Defesa antisezonática — informação pessoal do Dr. Liladar Amarchande.
3. DAVID, J. WYLER.: Malária-Resurgence, resistance. and research *N. Engl. J. Med.*, 1983; 308: 877.
4. CRUZ FERREIRA, F. S.: Terapêutica dos Acessos Perniciosos de Malária. *J. Médico*, Setembro 1966; LXI (1233): 39-42.
5. WHO: *Technical Report Séries*, 1984; 711: 60-90.
6. WENIGER, B. G.; BLUMBERG, R. S.; CAMPBELL, C. C.; JONES, T. C.; MOUNT D. L.; FRIEDMAN, S. M.: High-Level Chloroquine Resistance of *Plasmodium falciparum* malaria acquired in Kenya. *N. Engl. J. Med.*, 1982; 307: 1560-2.
7. RODNEY, E.; PHILLIPS; DAVID, A.; WARRELL; NICHOLAS, J. WHITE; SORNCHAI LOOAREESUWAN, and JUNTRA KARBWANG — Intravenous Quinidine for the Treatment of Severe *Falciparum* Malaria. Clinical and Pharmacokinetic Studies. *N. Engl. J. Med.*, 1985; 312: 1273-1278.
8. COLWELL, E. J.; HICKMAN, R. L.; KSAKAL, S.: Tetracycline treatment of chloroquine-resistant *falciparum* malaria in Thailand. *JAMA.*, 1972; 220: 684-6.
9. DARLOW, B.; VRBOVA, H.; STACE, J.; HEYWOOD, P.; AALPERS M.: Fansidar-Resistant *Falciparum* malaria in Papua New Guinea. *Lancet*, 1980; 2: 1243.
10. T. HARINASUTA; R. LASSERRE; D. BUNNAG; R. LEINER; S. VINIJANONT: Trials of Mefloquine in vivax and of Mefloquine + Fansidar in *Falciparum* Malaria. *Lancet*, 20 Abril 1985; 885: 888.
11. Malaria prevention travellers from United Kingdom: Report of meetings convened by the Ross Institute. *Br. Med. J.*, 1982; 283: 214-8.
12. CAMBOURNAC, F. J.; SANTANA QUEIRÓS, J.; SOARES DA FONSECA, A. G.: Resultado de experiências realizadas com cloroquina, proguanil e amodiaquina para profilaxia do sezonismo. *Anais do Inst. Med. Trop.*, Volume IX: 579-594.

Pedido de separatas: J. Palmeiro Ribeiro
U.C.I. Serviço 1
Hospital Curry Cabral
Lisboa.

* Não comercializado no nosso país.