

# Malária grave secundária a co-infecção por *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium ovale*

## *Severe malaria caused by co-infection by *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium ovale**

Eduardo Ribeiro<sup>1</sup>, Eduardo Oliveira<sup>1</sup>, Marco Melo<sup>2</sup>, Barbara Xavier<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Medicina Interna. <sup>2</sup>Serviço de Medicina Intensiva Centro Hospitalar do Baixo Vouga E.P.E. (CHBV). Aveiro. Portugal

### Resumen

A malária é causada pela infecção por protozoários do género *Plasmodium*, sendo uma importante causa de doença, especialmente em países tropicais. O diagnóstico de malária é baseado na suspeita clínica e na deteção dos parasitas no sangue. O *P. falciparum* é a espécie que causa maior morbidade e mortalidade. O efeito da co-infecção por múltiplas espécies sobre a evolução clínica não é certo. Se os doentes não forem tratados eficazmente na fase inicial, a doença pode evoluir para malária grave, cujas manifestações mais comuns no adulto são coma, acidose metabólica, insuficiência renal, icterícia grave, lesão pulmonar aguda e ARDS. A malária grave apresenta uma taxa de mortalidade alta, mesmo com tratamento adequado. Apresentamos o caso de um doente com malária grave, secundária a co-infecção pelo *P. falciparum* e *P. ovale*, com disfunção multiorgânica, que evoluiu favoravelmente após internamento na Unidade de Cuidados Intensivos.

**Palabras clave:** Malária. *Plasmodium falciparum*. *Plasmodium ovale*. Sepsis grave. Unidade de Cuidados Intensivos

### Abstract

Malaria is caused by infection by protozoa of the genus *Plasmodium*, and is a major cause of disease, especially in tropical areas. The diagnosis of malaria is based on clinical suspicion and detection of the parasites in the blood. *Plasmodium falciparum* is the species that causes most morbidity and mortality. The effect of multiple species co-infection on clinical outcomes of malaria is uncertain. If patients are not effectively treated in the early stages, the disease may progress to severe malaria, whose most common manifestations in adults are coma, metabolic acidosis, renal failure, severe jaundice, acute lung injury and ARDS. Severe malaria has a high mortality, even with appropriate treatment. We present a patient with severe malaria, secondary to co-infection by *P. falciparum* and *P. ovale*, with multiorgan dysfunction, which dramatically improved after admission to the Intensive Care Unit.

**Keywords:** Malaria. *Plasmodium falciparum*. *Plasmodium ovale*. Severe sepsis. Intensive Care Unit.

### Introdução

A malária é uma importante causa de doença, especialmente em países tropicais. É causada pela infecção por protozoários do género *Plasmodium*, inoculados pela fêmea do mosquito *Anopheles*. As quatro espécies que infetam os seres humanos são o *P. falciparum*, o *P. vivax*, o *P. ovale* e o *P. malariae*, sendo que começam a surgir também infecções com o parasita da “malária macaco”, *P. knowlesi*<sup>1</sup>.

Na sequência da picada de mosquitos infetados, os esporozoítos entram nos capilares e linfáticos da pele, invadindo de seguida os hepatócitos, onde se desenvolvem em merozoítos por meio de um processo de reprodução assexuada. Após um período de, pelo menos 7 dias, os hepatócitos infetados libertam dezenas de milhares de merozoítos que invadem, cada um, um eritrócito. Depois, cada merozoíto, ou sofre uma nova ronda de reprodução assexuada, ou se desenvolve na forma sexuada do parasita (gametócitos macho e fêmea). Os gametócitos não causam sintomas, sendo ingeridos pelos mosquitos e envolvendo-se na reprodução sexuada dentro do estômago do mosquito, perpetuando assim o ciclo<sup>2</sup>.

Os sintomas da malária são provocados pela libertação de toxinas após o desenvolvimento do parasita nos estádios eritrocitários, estando associados com parasitémias assexuadas<sup>2</sup>.

Os primeiros sintomas da malária são inespecíficos e semelhantes aos de uma síndrome gripal. Nesta fase inicial, os doentes podem ser facilmente tratados, com recuperação rápida e completa. Se, no entanto, o tratamento for atrasado ou ineficaz, principalmente no caso de infecção pelo *P. falciparum*, pode evoluir para malária grave<sup>1</sup>.

A malária grave pode surgir rapidamente, com perigo de morte eminente, e caracteriza-se pela presença de um ou mais dos critérios da OMS<sup>3</sup> (tabela 1).

Apresentamos o caso de um doente com malária grave, secundária a co-infecção pelo *P. falciparum* e *P. ovale*, com disfunção multiorgânica, que evoluiu favoravelmente após internamento na Unidade de Cuidados Intensivos.

### Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 46 anos de idade, que recorreu ao Serviço de Urgência a 7/05/2011 por síndrome febril com 3 dias de evolução, associado a mialgias, náuseas, vômitos, cefaleias e mal-estar geral. Tinha regressado de Angola 12 dias antes, após uma estadia de 1 semana naquele país, tendo-se deslocado por diversas províncias e não tendo feito qualquer profilaxia para Malária.

Tinha antecedentes de malária vários anos antes, enquanto residia em Angola.

Na admissão apresentava-se orientado e colaborante, febril (39.3 °C), com sudorese profusa, pele e mucosas ictéricas, hipotensão

arterial (70/40 mmHg), taquicardia (125 batimentos/minuto), taquipneia (32 ciclos/minuto), sem alterações à auscultação pulmonar. O estudo complementar realizado na admissão revelou alcalose respiratória, com lactato 2.3 mmol/L, trombocitopenia (20 G/l), prolongamento do tempo de protrombina (TP) com INR 1.6, elevação da creatinina (3.9 mg/dl), da transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO) – 460 u/l –, da transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) – 256 u/l – da lactato desidrogenase (LDH) – 784 u/l –, e hiperbilirrubinemia (5.1 mg/dl) “à custa” da directa (3.24 mg/dl). Dados os antecedentes de malária e o contexto epidemiológico, foi feito o teste rápido para despiste de *Plasmodium*, que se revelou positivo. A análise microscópica veio a revelar co-infecção por *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium ovale*, embora com parasitémias baixas (<2%).

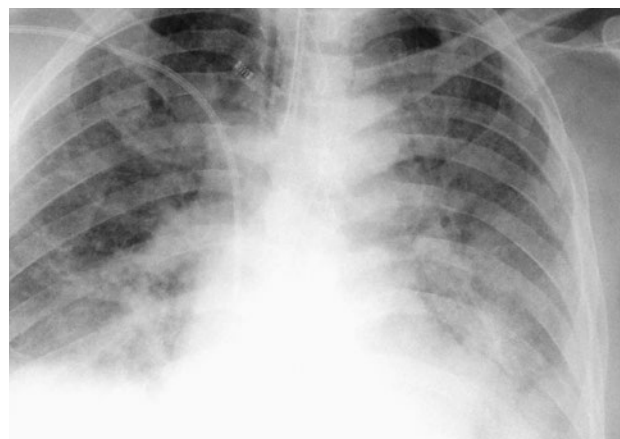
Iniciou nessa altura quinino por via oral, 600 mg q8h, e doxiciclina por via oral, 100mg q12h, além de suporte hemodinâmico com fluidos intravenosos. Apesar do suporte hemodinâmico, manteve-se hipotenso pelo que foi admitido na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) poucas horas depois com o diagnóstico de malária complicada por disfunção multiorgânica (cardiovascular, renal, hematológica e hepática) e hemólise. Apresentava scores APACHE II e SAPS II de 18 e 34 pontos, respetivamente. Iniciou nessa altura quinino por via intravenosa, 10 mg/kg q8h, e meropenem 1g q8h, mantendo a terapêutica com doxiciclina.

A 10/05 iniciou síndrome vertiginosa e hipoacúsia, em relação com toxicidade pelo quinino. Nesse mesmo dia desenvolveu síndrome de angústia respiratória aguda (ARDS), com necessidade de ventilação mecânica invasiva, que manteve até 17/05 (figura 1). Apresentou score de SOFA máximo de 17 pontos (figura 2) e, por persistência da instabilidade hemodinâmica, teve necessidade de doses elevadas de dobutamina e noradrenalina até 16/05, tendo-se mantido febril até 13/05. Houve necessidade de perfusão de soro glicosado a 30%, por hipoglicémia mantida.

Por trombocitopenia grave e prolongamento do tempo de protrombina, houve necessidade de 48 unidades de concentrado de plaquetas e 6 unidades de plasma fresco congelado. Apesar de apresentar hemólise, não teve necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos.

No estudo microbiológico realizado (8 hemoculturas, 3 uroculturas e 2 aspirados endotraqueais) não se isolou qualquer agente bacteriano ou fúngico.

Figura 1.- Radiografia de tórax



A partir do dia 13/05 teve melhoria de todas as disfunções, tendo sido alta a 20/05. Foi medicado com primaquina, 15mg q12h, durante 14 dias, como terapêutica de consolidação para evitar reativação da infeção pelo *P. ovale*. Dada a baixa incidência de défice de glicose 6-fosfato desidrogenase no nosso país<sup>4</sup>, não se testou este défice antes da terapêutica com primaquina.

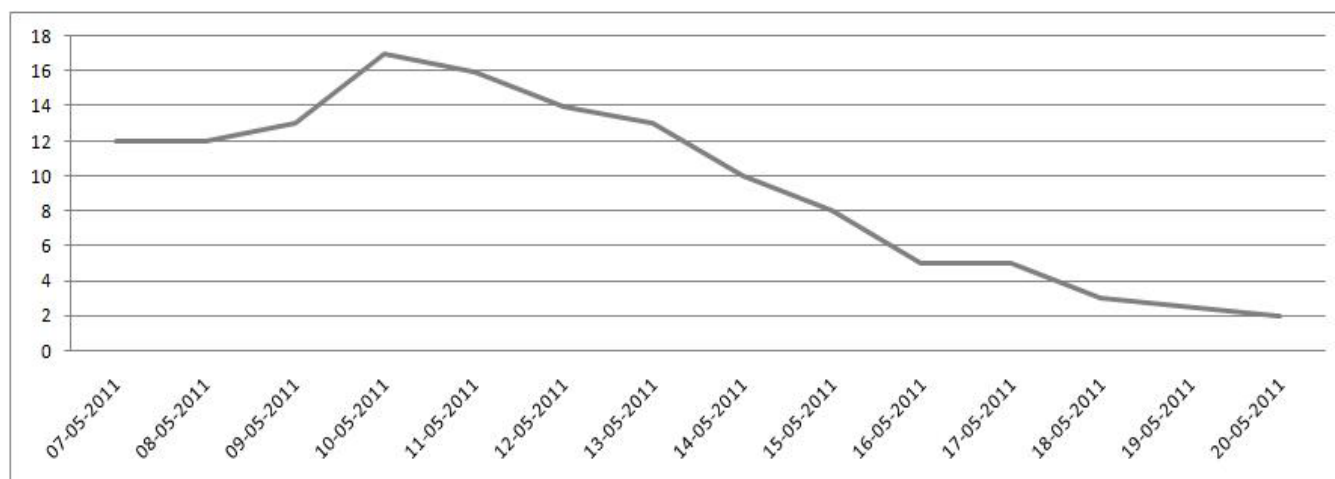
Foi observado em consulta externa 6 meses após a alta, encontrando-se totalmente recuperado e sem qualquer sequela.

## Discussão

O diagnóstico de malária é baseado na suspeita clínica e na deteção dos parasitas no sangue. Os dois métodos de diagnóstico usados rotineiramente são a microscopia ótica e testes de diagnóstico rápido, sendo que estes últimos detetam antígenos ou enzimas específicos do parasita<sup>1</sup>. Mais recentemente, surgiram métodos baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR), que são muito mais sensíveis, mas que, apesar disso, não são considerados métodos de diagnóstico de rotina<sup>5</sup>.

As infeções mistas são bastante comuns<sup>1,6-9</sup>, particularmente em regiões endémicas de malária, tendo sido sugerido

Figura 2. Score de SOFA



que a interação entre as diferentes espécies pode ser a base da variabilidade na apresentação clínica e epidemiologia da malária<sup>6,7</sup>. Das quatro espécies que infetam o ser humano, o *P. falciparum* é o que causa maior morbidade e mortalidade, mas a maioria das regiões é co-endémicas para algumas ou todas as outras três espécies. O efeito da co-infecção por múltiplas espécies sobre os resultados clínicos da malária não é certo<sup>7</sup>.

A infecção por *P. falciparum* classifica-se como malária complicada ou não complicada, consoante presente, ou não, pelo menos um dos critérios da OMS de malária grave (tabela 1).

Tabela 1. Critérios de malária grave da OMS

Clínicos	<p>Alteração do estado de consciência ou coma</p> <p>Prostração</p> <p>Incapacidade de se alimentar</p> <p>Convulsões múltiplas (mais de dois episódios em 24 h)</p> <p>Respiração profunda (respiração "acidótica")</p> <p>Choque (pressão arterial sistólica &lt;70 mmHg em adultos e &lt;50 mmHg em crianças)</p> <p>Icterícia</p> <p>Hemorragia espontânea</p> <p>Edema pulmonar</p>
Laboratoriais	<p>Hipoglicémia (glicose no sangue &lt;2,2 mmol / l ou &lt;40 mg / dl)</p> <p>Acidose metabólica (bicarbonato plasmático &lt;15 mmol / l)</p> <p>Anemia normocítica grave (Hb &lt;5 g / dl, hematócrito &lt;15%)</p> <p>Hemoglobinúria</p> <p>Parasitemia elevada (&gt;2% ou 100.000/μl em áreas de transmissão de baixa intensidade, ou &gt; 5% ou 250.000/μl em áreas de transmissão de intensidade alta estável)</p> <p>Hiperlactacidémia (lactato &gt; 5 mmol / l)</p> <p>Insuficiência renal (creatinina sérica &gt; 265 mmol / l ou &gt; 3 mg / dl)</p>

A malária grave apresenta uma taxa de mortalidade de 15% a 35%, mesmo com tratamento adequado<sup>1,10</sup>. Sem tratamento é quase sempre fatal<sup>1</sup>. As manifestações mais comuns no adulto são: malária cerebral (coma), acidose metabólica, insuficiência renal, icterícia grave, lesão pulmonar aguda (ALI) e ARDS<sup>1</sup>.

A morte por malária grave ocorre frequentemente nas primeiras horas após a admissão, pelo que é essencial assegurar um tratamento antimalárico eficaz o mais rapidamente possível. Os objectivos secundários do tratamento passam pela prevenção de sequelas e de recrudescência. A abordagem ao doente com malária grave divide-se em quatro áreas: a avaliação clínica, o tratamento antimalárico específico, o tratamento adjuvante e cuidados de suporte<sup>1</sup>.

A avaliação clínica pressupõe um diagnóstico diferencial adequado assim como avaliação da gravidade de todo o quadro. Deve ser realizado um exame físico detalhado, incluindo avaliação do estado de consciência<sup>1</sup>. No doente inconsciente, deve ser assegurada uma via aérea segura<sup>1</sup> e, no doente com malária cerebral, deve ainda ser realizada uma punção lombar e análises do líquido para exclusão de outras causas de infecção do sistema nervoso central<sup>1,11</sup>. O grau de acidose e nível de lactato devem ser avaliados, pois têm valor prognóstico, assim como a glicémia. Além destes testes, deverá ser realizado hemograma com contagem de plaquetas, estudo da coagulação e bioquímica sérica completa. Sempre que possível, devem ser realizadas hemoculturas e, se houver alguma dúvida relativamente ao diagnóstico, deve ser instituída antibioterapia empírica em paralelo com o tratamento antimalárico<sup>1</sup>. No caso do nosso paciente, dada a baixa parasitemia e a gravidade do quadro, optou-se por esta conduta.

Na malária grave, é essencial que o tratamento antimalárico seja administrado o mais rapidamente possível, em doses eficazes por via intravenosa. Existem duas classes de medicamentos intravenosos disponíveis: os alcalóides de cinchona (quinino e quinidina), e os derivados de artemisini-

Tabela 2. Resultados laboratoriais

	07/05	08/05	09/05	10/05	11/05	12/05	13/05	14/05	15/05	16/05	17/05	18/05	20/05
Hemoglobina (g/dl)	15,2	13,5	13,3	13,3	12,9	11,1	11,0	9,8	9,9	10,0	10,3	11,3	12,3
Plaquetas (G/l)	20	29	11	8	9	33	70	97	140	199	261	318	388
INR	1,60	1,50	4,10	1,30	1,20	1,50	1,10	1,20	1,10	1,20	1,10	1,10	1,10
Creatinina (mg/dl)	3,9	4,0	3,4	2,6	2,4	2,2	2,0	1,9	1,7	1,6	1,3	1,1	1,1
TGO (u/l)	468	315	147	241	171	123	190	93	127	102	78	79	64
TGP (u/l)	256	224	164	178	149	120	289	97	135	158	162	181	161
LDH (u/l)	784	798	595	695	602	639	584	535	533	476	399	373	364
BT (mg/dl)	5,41	4,53	5,70	7,06	7,62	7,91	8,05	5,10	4,39	3,85	2,86	2,60	2,58
PCR (mg/dl)	16,79	18,86	24,61	20,29	17,94	22,65	23,22	15,58	7,77	4,38	2,81	2,20	1,47
INR: international normalized ratio; TGO: transaminase glutámico-oxalacética; TGP: transaminase glutámico-pirúvica; LDH: lactato desidrogenase; BT: bilirrubina total; PCR: proteína C reactiva													

na artesunato)<sup>1</sup>. Os estudos comparativos realizados entre o quinino e o artesunato no tratamento da malária grave mostraram reduções no risco de morte até 39% a favor do artesunato<sup>2</sup>. Como esta última classe não está disponível na Europa, e no nosso hospital não dispomos de quinidina, não tivemos alternativa além do quinino.

Foram desenvolvidos vários sais de quinino para administração parentérica, mas o dicloridrato é o mais amplamente utilizado. Deve ser administrada uma dose de carga de 20 mg / kg de peso corporal, seguida de uma dose manutenção de 10 mg / kg de peso corporal q8h em perfusão lenta durante 4h<sup>1</sup>. A razão para a dose de carga é a necessidade urgente de alcançar concentrações plasmáticas terapêuticas, levando à redução do tempo de febre e da parasitemia, embora não existam dados que demonstrem o seu impacto no risco de morte. A resistência do *Plasmodium* ao quinino é baixa<sup>12</sup>. Apesar de relativamente bem tolerado, o quinino apresenta uma toxicidade que não é negligenciável, podendo provocar acufenos, vertigem, cefaleias, febre, síncope, delírio e náusea. Mais raramente pode causar anemia hemolítica, coma, falência respiratória, insuficiência renal e prolongamento do intervalo QT<sup>13</sup>, pelo que é necessária monitorização eletrocardiográfica<sup>1</sup>.

Após o tratamento parenteral inicial, desde que o doente tolere a terapêutica oral, é essencial completar o tratamento com um antimalárico oral eficaz, clindamicina (20 mg/kg/dia) ou doxiciclina (100mg q12h). A recomendação atual é dar antimaláricos parenterais durante um mínimo de 24 h, ou até que o paciente tolerar medicação oral, antes de iniciar o tratamento oral<sup>1</sup>.

É importante consolidar o tratamento com um agente oral no sentido de erradicar o parasita e evitar a recrudescência, particularmente no caso de co-infecção por *P. ovale* ou *P. vivax*<sup>2</sup>. A primaquina continua a ser o único esquizotocida tecidual licenciado para prevenção da recidiva após a infeção, tendo um largo espectro único, sendo eficaz nos estádios hepáticos, nos estádios eritrocitários assexuados (excepto para o *P. falciparum*) e nos estádios eritrocitários sexuados<sup>13</sup>.

Na tentativa de reduzir a mortalidade da malária grave, foram avaliados vários tratamentos adjuvantes, incluindo dexame-tasona, anticorpos anti-factor de necrose tumoral(TNF)- $\alpha$ , pentoxifilina, desferroxamina, N-acetilcisteína, heparina, aspirina e manitol, não havendo evidências de que qualquer uma destas terapêuticas seja eficaz<sup>2</sup>.

O tratamento de suporte é semelhante ao de outras infeções graves, havendo, no entanto, alguma incerteza sobre a gestão dos fluidos na malária grave, devendo evitar-se a hipervolemia no sentido de prevenir a ARDS<sup>2</sup>. Como a malária grave se associa a disfunção multiorgânica, o tratamento de suporte visa também tratar as suas complicações, nomeadamente coma, hipertermia, convulsões, hipoglicémia, anemia, edema agudo do pulmão, lesão renal aguda, coagulopatia, acidose metabólica e choque<sup>1</sup>.

O nosso doente salienta-se pela boa evolução que teve, apesar da gravidade do quadro clínico, com disfunção de múltiplos órgãos, cumprindo 8/16 critérios da OMS para malária grave. Desconhecemos qual o papel da co-infecção na gravidade do quadro clínico do nosso doente, dados os resultados presentes na literatura<sup>6,7</sup>. Uma vez que o nosso doente já tinha tido malária alguns anos antes, sabendo-se que a imunidade se vai perdendo com o tempo, é muito provável que fosse não imune, o que pode ter contribuído para a gravidade do quadro.

## Bibliografia

1. World Health Organization, 2010. Guidelines for the Treatment of Malaria. Second edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Available at: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf). Visualizado em 22 de Outubro de 2012
2. Nadjim M, Behrens RH: Malaria: An Update for Physicians. *Infect Dis Clin N Am* 2012; 26: 243–259 doi:10.1016/j.idc.2012.03.010
3. Kopel E, Marhoom E, Sidi Y, Schwartz E: Short Report: Successful Oral Therapy for Severe Falciparum Malaria: The World Health Organization Criteria Revisited. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2012; 86(3):409–411
4. Costa E, Barbot J, Coimbra E, et al: Déficit de glicose-6-fosfato desidrogenase em 10 famílias residentes no norte de Portugal. *Arquivos de Medicina* 1997; 11(2): 87-91
5. Batista-dos-Santos S, Raiol M, Santos S, Cunha MG, Ribeiro-dos-Santos A: Real-time PCR diagnosis of *Plasmodium vivax* among blood donors. *Malaria Journal* 2012, 11:345 doi:10.1186/1475-2875-11-345
6. Marques PX, Saúde F, Pinto VV, et al: *Plasmodium* species mixed infections in two areas of Manhica District, Mozambique. *Int J Biol Sci* 2005; 1:96-102
7. Bruce MC, Macheso A, Kelly-Hope LA, et al: Effect of Transmission Setting and Mixed Species Infections on Clinical Measures of Malaria in Malawi. *PLoS ONE* 2008; 3(7):e2775 doi:10.1371/journal.pone.0002775
8. Imwong M, Nakeesathit S, Day NPJ, White NJ: A review of mixed malaria species infections in anopheline mosquitoes. *Malaria Journal* 2011, 10:253.
9. Mehlotra RK, Lorry K, Kastens W, et al: Random Distribution of Mixed Species Malaria Infections in Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62(2):225–231
10. Taylor WRJ, Hanson J, Turner GDH, White NJ, Dondorp AM: Respiratory Manifestations of Malaria. *Chest* 2012; 142(2):492–505
11. Mohanty S, Mishra SK, Patnaik R, et al: Brain Swelling and Mannitol Therapy in Adult Cerebral Malaria: A Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2011;53(4):349–355
12. Achan J, Talisuna AO, Erhart A, et al: Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malaria Journal* 2011; 10:144
13. Kevin Baird J: Effectiveness of Antimalarial Drugs. *N Engl J Med* 2005; 352:1565-1577