

Malária grave em Cuidados Intensivos

Severe malaria in the intensive care unit

Helena Estrada*, Isabel Miranda**, M^a. José Ferrão**

*Assistente Graduada de Medicina Interna

** Assistente Graduada de Anestesiologia

Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP), Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

Recebido para publicação a 03.07.02

Resumo

Objetivo: Rever o perfil clínico e terapêutico dos doentes com malária grave admitidos numa unidade de cuidados intensivos (UCI).

Tipo de estudo: Retrospectivo.

População: Nove doentes com malária a *Plasmodium falciparum* admitidos entre Agosto de 1991 e Julho de 2001 na UCI do Hospital de Santo António dos Capuchos (HSAC).

Resultados: As complicações mais frequentes foram as manifestações neurológicas, a síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA) e a insuficiência renal aguda. A ventilação mecânica foi utilizada em cinco doentes, a prótese renal em dois e as aminas vasopressoras em três doentes. Faleceram dois doentes (22.2%).

Conclusões: A malária a *Plasmodium falciparum* é uma doença potencialmente fatal, pelo que os factores de risco e os critérios para admissão em UCI devem ser identificados. A presença de disfunção de órgão, nomeadamente de manifestações neurológicas, insuficiência renal e respiratória deverão ser consideradas como indicação para internamento em cuidados intensivos.

Palavras chave: Malária, *Plasmodium falciparum*, SDRA, Insuficiência Renal, UCI

Abstract

Objective: To review the clinical profile and therapy instituted for patients with severe malaria admitted to an intensive care unit (UCI).

Design: retrospective study.

Population: Nine patients with *Plasmodium falciparum* malaria admitted between July 1991 and August 2001 to the ICU of Santo António dos Capuchos Hospital (HSAC).

Results: Cerebral symptoms, acute respiratory distress syndrome (ARDS) and renal failure were the most frequent complications. Mechanical ventilation, dialysis and vasoactive support

were necessary in five, two and three patients respectively. Mortality rate was 22.2% (2 patients).

Conclusion: As *Plasmodium falciparum* malaria is a potentially life-threatening disease, risk factors should be identified and reliable criteria for ICU admission defined. The presence of organ failure: cerebral symptoms, renal and/or respiratory failure should be considered indications for intensive care admission.

Key words: Malaria, *Plasmodium falciparum*, ARDS, Renal Failure, ICU

Introdução

A malária é a infecção parasitária mais importante do mundo, estimando-se a sua incidência em 300 a 500 milhões de novos casos por ano, com uma mortalidade anual de 1,5 a 2,7 milhões de doentes.

O aumento das deslocações para áreas endêmicas, a falta de imunidade, o uso inadequado de medidas profiláticas, a crescente resistência dos plasmódios aos antimaláricos, do mosquito vector a vários insecticidas e o atraso no diagnóstico e terapêutica da doença, são factores que têm contribuído para um aumento dos casos de importação de malária com formas graves e por vezes fatais.

Nos casos graves, apesar dos avanços na prestação de cuidados intensivos e do tratamento antimalárico, a mortalidade ainda é de cerca de 20%, nos países desenvolvidos, podendo atingir 80% nos que cursam com síndrome de dificuldade respiratória do adulto (SDRA)¹.

Os dados disponíveis relativos a casos de malária em UCI são escassos, porque a doença ocorre geralmente em países tropicais e subtropicais que têm graves carências neste tipo de unidades. Neste artigo pretende-se rever o perfil clínico e a abordagem terapêutica dos doentes com malária admitidos numa UCI.

Material e métodos

Os processos clínicos dos doentes com malária admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP) do HSAC, de Julho de 1991 a Agosto de 2001, foram analisados retrospectivamente.

Para definir malária grave ou complicada, foram utilizados os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 1990² que incluem, na presença de formas assexuadas de *Plasmodium falciparum* no sangue, um ou mais dos seguintes: 1) Coma (score de Glasgow =8) e/ou convulsões; 2) Anemia grave (hemoglobina <5g/dl ou hematócrito <15%); 3) Insuficiência renal aguda (creatinemia >3 mg/dl) ou oligúria (diurese <400 ml/24 horas); 4) Hipoglicemia (glicemia <40 mg/dl); 5) Acidemia (pH arterial <7,25) ou acidose (bicarbonato sérico <15 mmol/L); 6) Choque com tensão arterial sistólica <70 mmHg e hipotensão persistente (TA sistólica <90 mmHg), apesar de reposição adequada de volume; 7) Hemorragias espontâneas e/ou evidência de coagulação intravascular disseminada (CID) com taxa de protrombina inferior 70%, tempo parcial de tromboplastina superior a 1,2 vezes o limite superior do normal e fibrinogénio inferior 2 g/l; 8) Edema pulmonar / SDRA definido segundo os critérios internacionais como o início agudo de infiltrados pulmonares bilaterais com quociente PaO₂ / FiO₂ igual ou superior a 200, independentemente do nível de PEEP (*positive end expiratory pressure*), na ausência de clínica de hipertensão auricular esquerda ou de pressão capilar pulmonar igual ou superior 18 mmHg³.

Os índices de gravidade utilizados nas primeiras 24 horas de internamento na unidade foram o APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)⁴ e o SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score*)⁵. Para avaliação da disfunção de órgão utilizou-se o SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)⁶, tendo-se determinado a pontuação máxima e o dia da sua ocorrência para cada uma das seis falências consideradas.

Resultados

De Julho de 1991 a Agosto de 2001 foram admitidos nove doentes com malária a *Plasmodium falciparum*, havendo num caso infecção mista com *Plasmodium malariae*.

Predomínio do sexo masculino (7 doentes) e da raça negra (5 doentes), havendo três da raça branca e um de raça amarela. A idade média foi de 36,3 anos (mínimo 18 e máximo 52).

A infecção foi adquirida em Angola (4 casos), Guiné-Bissau (2 casos), S. Tomé e Príncipe, Moçambique e Togo (1 caso / cada).

Eram residentes nas áreas de aquisição da doença cinco doentes e quatro eram viajantes, tendo apenas um destes feito quimioprofilaxia com cloroquina.

A admissão na UCI ocorreu cerca de 10 a 11 dias após o início dos sintomas (mínimo 4 e máximo 19 dias).

Os principais motivos de admissão foram a malária cerebral (4 casos) e a insuficiência renal aguda (4 casos). À admissão na UCI apenas dois doentes não tinham critérios de malária grave, situação, que num deles, se veio a manter ao longo do internamento.

No *quadro I* estão referidas as complicações à admissão e durante o internamento.

Quadro I – Malária grave: Complicações à admissão e durante o internamento

Complicações	Admissão	Durante Internamento
Coma / Convulsões	4	5
Anemia grave	0	0
Insuficiência renal aguda	4	4
Hipoglicemia	0	0
Hemorragia espontânea / CID	1	1
Choque / Hipotensão	2	3
Acidemia / Acidose	1	1
SDRA	2	5

De referir que, à admissão, a hemoglobina média foi de 8 g/dl (mínimo 5,3, máximo 11,9 g/dl), não se tendo registado nenhum caso de glicemia inferior 40 mg/dl ou de elevação das transaminases superior a três vezes o normal.

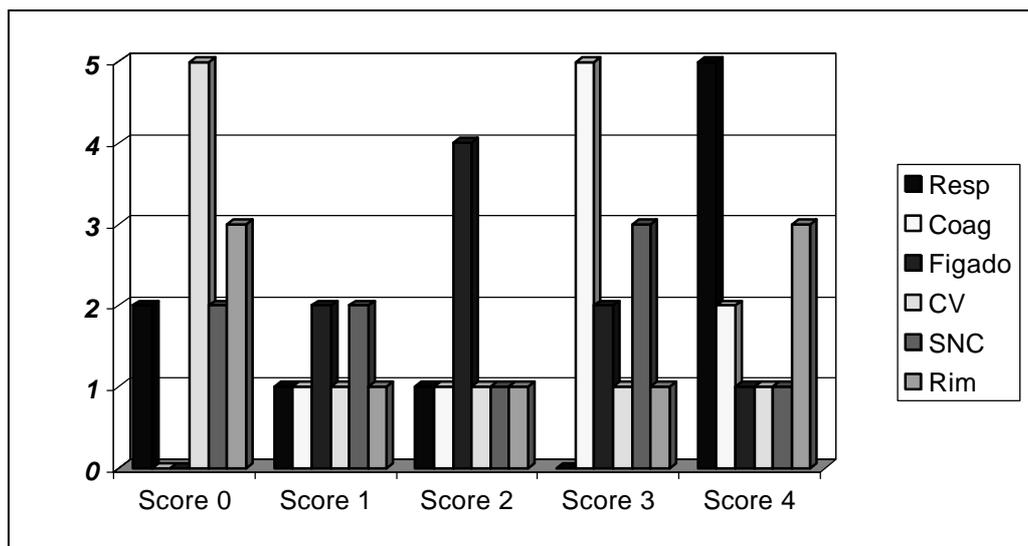
O SAPS II médio foi de 33,8 (mínimo 2,93, máximo 79), com um risco médio de mortalidade (SAPS II-R) de 24,9% (mínimo 1,52, máximo 91,9%), sendo o APACHE II e o APACHE II-R médios de 19,6 e 29,5%, respectivamente.

Na Fig. 1 estão representadas as pontuações SOFA em relação a cada disfunção de órgão e o número de doentes que a apresentou. Salienta-se que, para qualquer dos órgãos em falência, a pontuação máxima de SOFA foi atingida nos três primeiros dias de internamento.

A demora média de internamento foi de 7,6 dias (mínimo 2 horas, máximo 17 dias).

À excepção de um doente que apenas esteve duas horas na UCI, todos receberam tratamento com quinino, dose inicial 20 mg/kg/e.v., seguida de 10 mg/kg/e.v. de 8/8 horas, associado, em sete doentes, a doxiciclina (200 mg/dia/p.o).

Figura 1 – Malária grave: Pontuação do SOFA por órgão em falência



Foram submetidos a ventilação mecânica cinco doentes, todos eles cumprindo os critérios de SDRA. A ventilação controlada por pressão foi utilizada em quatro doentes e, nestes, o PEEP foi = 10 mmHg.

Necessitaram de furosemda e manitol em perfusão endovenosa contínua três doentes, dois dos quais foram submetidos a prótese renal (um a diálise peritoneal e outro a hemodiafiltração). Em três doentes foram utilizadas amins vasoactivas.

Foram diagnosticadas infecções nosocomiais em três doentes – duas pneumonias, uma sem agente isolado e outra a *Pseudomonas aeruginosa*, uma traqueobronquite a *Klebsiella pneumoniae* e uma infecção urinária a *Serratia marcescens*.

Faleceram dois doentes (22,2%), um após duas horas de internamento na UCI, por falência múltipla de órgão, e outro após dez dias de internamento por SDRA.

Discussão

Os dados publicados referentes a doentes com malária tratados em UCI são escassos e as casuísticas incluem poucos doentes^{1,2,7-12}. A série apresentada inclui nove doentes dos quais só um não apresentou critérios de malária grave.

As manifestações neurológicas e a insuficiência renal aguda foram os motivos de admissão mais frequentes. A malária cerebral está associada a elevada mortalidade (10 – 59%)^{1,13,14}. Geralmente as manifestações neurológicas precedem a falência de outros órgãos, pelo que, na sua presença, a admissão numa UCI pode melhorar o prognóstico.

A insuficiência renal aguda provocada pelo *Plasmodium falciparum* resulta da interacção complexa de fenómenos mecânicos, imunológicos e humorais, geralmente, corresponde a uma necrose tubular aguda e, mais raramente, a glomerulonefrite aguda^{15,16}. A disfunção renal ocorre em cerca de 50% dos doentes adultos com malária grave¹⁷. Predispõe ao desenvolvimento de sépsis e de edema pulmonar, devendo ser rapidamente identificada e

precocemente tratada, nomeadamente com o recurso a técnicas de diálise. No entanto, a maior parte dos doentes com malária grave a *Plasmodium falciparum* não exige prótese renal, porque a disfunção, sendo moderada, é geralmente transitória e reversível com a hidratação e a terapêutica antimalárica.

A insuficiência renal aguda com creatinemia superior a 3 mg/dl registou-se nesta série em quatro doentes (44,4%), dois falecidos e dois sobreviventes, tendo estes sido submetidos a diálise.

O edema pulmonar não cardiogénico e a sua expressão mais grave, o SDRA, é uma complicação frequentemente fatal, com mortalidade muito elevada, que atinge os 75% em algumas séries^{1,2,10,12,16-18}. A disfunção da microcirculação pulmonar com sequestração de eritrócitos parasitados, levando ao aumento da permeabilidade vascular, é a causa mais frequente do edema pulmonar. Outros factores que contribuem para a hipoxemia são as infecções, nomeadamente bacteriemia e pneumonia, bem como a hiper-hidratação iatrogénica, que é considerada importante factor de risco para o edema pulmonar. É portanto fundamental um controlo apertado do balanço hídrico destes doentes e, em caso de instabilidade hemodinâmica, é preferível a instituição precoce de aminas vasopressoras à hiper-hidratação.

Os doentes com SDRA têm uma forma mais grave da doença e desenvolvem, com mais frequência, choque séptico, pneumonia precoce ou bacteriemia primária, pelo que o rápido diagnóstico e terapêutica destas situações são determinantes para o prognóstico¹⁰. No presente estudo, cinco doentes (55,6%) evidenciaram critérios de SDRA, dois dos quais já à admissão na UCI. Todos exigiram ventilação mecânica (quatro deles em pressão controlada) e PEEP elevado (≥ 10 mmHg). Em três dos doentes com SDRA foram identificadas várias infecções nosocomiais, todas sem bacteriemia associada: duas pneumonias (uma sem agente isolado e outra a *Pseudomonas aeruginosa*), uma traqueobronquite aguda a *Klebsiella pneumoniae* e uma infecção urinária a *Serratia marcescens*.

O choque associado à malária grave surge em cerca de 7,7% dos doentes adultos¹⁹, mas atinge os 28% numa série em UCI¹¹. Nos poucos casos descritos existe um padrão de choque séptico, frequentemente associado a infecção bacteriana intercorrente, mas noutros admite-se que o *Plasmodium falciparum* possa contribuir directamente para o choque, talvez por via da glicoproteína malárica, citoquinas e ou óxido nítrico¹¹. A presença de choque verificou-se em três dos nossos doentes, dois dos quais vieram a falecer.

A acidemia ou acidose e os critérios de CID apenas se verificaram num doente, frequência muito inferior à série de Losert (42%, 3 em 7 doentes), em que a presença de CID esteve fortemente associada a um mau prognóstico¹².

A anemia foi um achado frequente, com hemoglobina média, à admissão, de 8g/dl, necessitando sete doentes (77,8%) de suporte transfusional.

Na série que agora se apresenta, cinco doentes eram residentes na área de aquisição da doença, tendo um deles falecido por SDRA, e quatro eram viajantes, apenas um com profilaxia que era incorrecta para a área visitada. Neste segundo grupo faleceu um doente, cujo diagnóstico só foi feito oito dias após o início dos sintomas e que foi admitido na UCI em falência múltipla de órgão, tendo apenas sobrevivido duas horas.

Concluindo, o sucesso da abordagem da malária grave a *Plasmodium falciparum* depende da precocidade do diagnóstico, que deve ser considerado em todo o doente febril com história de viagem a área endémica ou nela residente, da instituição de terapêutica anti-malárica eficaz (quinino) e da aplicação de medidas de suporte que poderão incluir ventilação mecânica, prótese renal e monitorização hemodinâmica^{20,21}.

A presença de disfunção de órgão, nomeadamente de sintomas cerebrais, insuficiência renal e insuficiência respiratória, deverão ser consideradas como indicação para internamento numa UCI.

A administração de fluidos deve ser cautelosa, no sentido de evitar o edema pulmonar, recorrendo-se precocemente a agentes vasopressores, nos casos de deterioração hemodinâmica, e a diálise nas situações de insuficiência renal aguda.

Melhor que tratar é prevenir, sendo portanto de realçar a importância das medidas tomadas para evitar as picadas de mosquito e a quimioprofilaxia nos viajantes.

Bibliografia

1. Salord F, Allaouchiche B, Gaussorgues Pet al. Severe falciparum malaria (21 cases). *Intensive Care Med* 1991; 17: 449-554.
2. Anónimo. Severe and complicated malaria. World Health Organization, Division of Control of Tropical Diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990 ; 84 (suppl 2): 1-65.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 1994; 20: 225-232.
4. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829.
5. LeGall JR, Lemershow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North America multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957-263.
6. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. The SOFA score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-710.
7. Punyagupta S, Srichaikul T, Nitiyanant P, Psychclai B. Acute pulmonary insufficiency in falciparum malaria: summary of 12 cases with evidence of disseminated intravascular coagulation. *Am J Trop Med Hyg* 1974; 23: 551-559.
8. James MF. Pulmonary damage associated with falciparum malaria: a report of ten cases. *Ann Trop Med Parasitol* 1985; 79: 123-138.

9. Gerritsen JG, Van der Zwan JC. Acute renal failure in severe chloroquine resistant falciparum malaria. *Intensive Care Med* 1992; 18: 177-179.
10. Gachot B, Wolff M, Nissack G, Veber B, Vachon F. Acute lung injury complicating imported *Plasmodium falciparum* malaria. *Chest* 1995; 108: 746-749.
11. Bruneel F, Gachot B, Timsit J E et al. Shock complicating severe falciparum malaria in european adults. *Intensive Care Med* 1997; 23: 698-701.
12. Losert H, Schmid K, Wilfing A et al. Experiences with severe *Plasmodium falciparum* malaria in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000; 26: 195-201.
13. Looareesuwan S, Wilairatona P, Krishna S, Kendall B et al. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with cerebral malaria. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 300-309.
14. Riganti M, Pongponrath E, Fegoshi T, Looareesuwan S, Punpoowong B, Aikawa M,. Human cerebral malaria in Tailand: a clinico-pathological correlation. *Immunol Lett* 1990; 25: 199-205.
15. Somchai Eiam-Ong, Visith Sitprija. Falciparum malaria and the kidney: a model of inflammation. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (3): 361-375.
16. Pires A, Borges A, Adragão T, Silva M, Borges F. Malária e rim. *Medicina Interna* 2001; 8 (2): 95-100.
17. Wilairatana P, Westerlund EK et al. Treatment of malarial acute renal failure by hemodialysis. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 233-237.
18. Charoenpan P, Indraprasit S et al. Pulmonary edema in severe falciparum malaria. Hemodynamic study and clinicophysiologic correlation. *Chest* 1990; 97: 1190-1197.
19. Hien TT et al. A controlled trial of artemether or quinine in vietnamese adults with severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 1996; 335: 76-83.
20. Swenson JE, MacLean JD, Gyorkos TW, Keystone J. Imported malaria. *Arch Intern Med* 1995; 155: 861-868.

21. White NJ. The treatment of malaria. *N Engl J Med* 1996; 335 (11): 800-806.