

Malária grave com encefalopatia e insuficiência renal aguda

Severe malaria with encephalopathy and acute kidney failure



André Miranda Baptista^{1*}
Camilla Marjorie Ribeiro Sanguin¹
Guilherme Spaziani Maria¹
Marcos Vinicius da-Silva¹

¹ Instituto de Infectologia Emílio Ribas,
São Paulo - SP - Brasil.



Submetido: 3 Março 2022

Aceito: 10 Abril 2022

Publicado: 27 Julho 2022

*Autor para correspondência:

André Miranda Baptista
E-mail: drandrebaptista@gmail.com

RESUMO

No Brasil, 99% dos casos de malária estão concentrados na região da Amazônia Legal, sendo *Plasmodium vivax* o principal agente etiológico (90% dos casos). Este relato tem como objetivo demonstrar a importância dos antecedentes epidemiológicos no diagnóstico etiológico de uma síndrome icterica febril aguda, sendo o caso de uma malária diagnosticada em paciente proveniente de Benin, África, onde a totalidade dos casos corresponde a infecção por *Plasmodium falciparum*. O diagnóstico e a introdução do tratamento adequado com artesunato foram tardios, de tal forma que o paciente evoluiu para formas graves da doença (injúria renal aguda e encefalopatia) seguidas de óbito.

Descritores: Malária; Injúria renal aguda; Encefalopatia aguda febril; Tempo para o tratamento; Relato de Caso.

ABSTRACT

The Legal Amazon region concentrates 99% of malaria cases in Brazil, where *Plasmodium vivax* is the main etiological agent (90% of cases). This report aims to demonstrate the main role of the patient's epidemiological history in an acute febrile jaundice syndrome - it's a case of malaria diagnosed in a patient coming from Benin, Africa, where all cases correspond to *Plasmodium falciparum* infection. The diagnosis and introduction of appropriate treatment with artesunate were delayed, in such a way that the patient progressed to severe forms of the disease (acute kidney injury and encephalopathy), followed by death.

Headings: Malaria; Acute kidney injury; Acute febrile encephalopathy; Time-to-treatment; Case Report.

INTRODUÇÃO

A região da Amazônia Legal brasileira (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins) concentra 99% dos casos de malária no país, sendo *Plasmodium vivax* o principal agente etiológico (90% dos casos). Dos 1% de casos restantes notificados em regiões extra-amazônicas, 1/3 são de origem autóctone (região de Mata Atlântica) e 2/3 são importados de estados brasileiros endêmicos ou de outros países^{2,3}. Nos casos importados da África e Ásia, o principal agente etiológico é *Plasmodium falciparum*, respectivamente responsável por 90% e 60% dos casos naqueles continentes^{1,2}. Devido à baixa incidência da malária extra-amazônica, a maioria dos serviços de saúde fora destas regiões não possuem recursos para o diagnóstico e o tratamento desta doença, sendo os casos suspeitos transferidos para centros de referência terciários de atenção à saúde^{2,3}.

DOI: 10.5935/2764-734X.e202204013

Esse relato tem por objetivo alertar sobre a importância dos antecedentes epidemiológicos no atendimento de paciente com síndrome icterica febril aguda (no caso, proveniente de local em que a malária é endêmica), a fim de estabelecer prontamente o diagnóstico e o tratamento precoce, evitando a progressão para as formas graves com maior letalidade.

RELATO DE CASO

Trata-se de um paciente do sexo masculino de 20 anos de idade, natural de Dacca, Bangladesh, residente há três meses em Porto Novo, Benin, África, de onde chegou há cinco dias à cidade de São Paulo, Brasil. Os antecedentes epidemiológicos desse paciente são de um país onde o índice parasitário anual (IPA) é maior que 300 e *Plasmodium falciparum* é o agente responsável pela totalidade dos casos de malária¹.

No início da doença apresentou sintomas leves e inespecíficos como febre não aferida, mialgia, dor abdominal e icterícia, dois dias antes da chegada ao Brasil. Depois de quatro dias do início dos sintomas, procurou atendimento médico em unidade básica de saúde (UBS), recebendo alta com medicações sintomáticas. No dia seguinte, procurou novamente atendimento em unidade de pronto atendimento (UPA), recebendo também alta com sintomáticos após avaliação médica. No sexto dia dos sintomas apresentou piora progressiva, evoluindo já para a forma grave da doença, sendo admitido em pronto socorro de hospital municipal. Naquele serviço foi constatado que o paciente estava icterico 3+/4+, febril

(temperatura de 38°C), taquicárdico (111bpm), hipotenso (PA 60x30mmHg) e torporoso. Os exames laboratoriais admissionais mostraram trombocitopenia (Tabela 1) e presença de trofozoitos em hemácias no esfregaço sanguíneo, estabelecendo-se o diagnóstico de malária grave. Devido à falta de medicação específica para o tratamento (artesanato) neste serviço, foi solicitada a transferência do paciente para hospital de referência.

Admitido no Instituto de Infectologia Emílio Ribas no sétimo dia após o início dos sintomas, o paciente encontrava-se em mal estado geral, confuso e torporoso (escala de coma de Glasgow 12), hipocorado 3+/4+, icterico 2+/4+ e febril (temperatura de 37,8°C). Os resultados laboratoriais também estão listados na Tabela 1. O tratamento para malária grave foi instituído com artesanato 2,4mg/kg/dose via venosa, em duas tomadas diárias (a cada 12 horas), associado a clindamicina 600mg endovenosa de oito em oito horas. O paciente evoluiu rapidamente com piora neurológica (rebaixamento do nível de consciência - escala de Glasgow = 8) e hipotensão arterial, necessitando de intubação orotraqueal. A sedação foi instituída com fentanil e propofol e iniciada noradrenalina para normalização de níveis pressóricos.

No segundo dia de internação, o paciente evoluiu com piora dos exames laboratoriais (Tabela 1) e oligoanúrico (50ml de diurese em 12 horas), sendo introduzida terapia de substituição renal (TSR). Evoluiu com choque refratário mesmo com o aumento das drogas vasoativas, seguido de parada cardiorrespiratória em assistolia, sem resposta às manobras habituais de reanimação.

Tabela 1. Evolução dos exames laboratoriais durante a internação.

Exame	Valor de referência	Admissional no Hospital	Admissional na UTI	2º dia de internação:
		Municipal (6º dia após início dos sintomas)	do IIER (7º dia)	IIER (8º dia)
Hemoglobina	13–18 g/dl	10.5	6.1	6.9
Plaquetas	140–450 mil/mm ³	18.000	25.000	23.000
Creatinina	0.72–1.25 mg/dl	1.00	0.87	1.88
Uréia	15–55 mg/dl	89	90	115
HCO ₃	22–26 mmol/L	-	16.9	14.9
PH	7.35–7.45	-	7.31	7.23
Sódio	135–147 mmol/l	125	129	132
Lactato	4.5–14.4 mg/dl	-	59	55
Bilirrubinas totais	0.2–1.2 mg/dl	-	19.38	23.37
direta	<0.5 mg/dl	-	12.5	15.3
indireta	0.2–0.7 mg/dl	-	6.88	7.97
Lactato desidrogenase (DHL)	125–220 U/L	-	846	1747
Proteína C-Reativa	<5.00 mg/L	26.3	151.8	208.8
Glicemia	70–99 mg/dl	-	83	63

Dados: Laboratórios do Hospital Municipal e Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER).

DISCUSSÃO

O índice parasitário anual (IPA) estima o risco da ocorrência anual de casos de malária. O risco é considerado baixo com valores do IPA menores que 10, médio com valores entre 10 e 49 e alto se o IPA for maior do que 50⁴. O IPA de Benin onde nosso paciente residia há três meses antes de chegar ao Brasil é maior do que 300 (Figura 1), sendo *Plasmodium falciparum* o agente responsável pela totalidade dos casos¹.

Nos países com IPA médio e alto, a malária deve ser considerada a principal hipótese diagnóstica frente a um paciente com síndrome febril icterica. O diagnóstico deve ser estabelecido a partir da pesquisa direta do parasita no sangue periférico por técnica do esfregaço sanguíneo tal como aconteceu neste caso (Figuras 2 e 3)^{2,3}, porém, somente no sétimo dia após o início dos sintomas, tendo o tratamento sido iniciado no oitavo dia. Devido ao retardo na instituição do tratamento, o paciente evoluiu para as formas graves da malária com encefalopatia, hipotensão arterial e injúria renal aguda (IRA).

A IRA está presente em cerca de 40% dos casos de malária grave por *P. falciparum* em regiões endêmicas⁵. Na fisiopatologia do acometimento renal, ocorre citoadesão dos eritrócitos infectados, causando obstrução da

microcirculação renal. Além disso, a hipovolemia leva ao aumento do tônus simpático, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e aumento na concentração da vasopressina, levando à vasoconstrição renal acentuada. Esses dois mecanismos são responsáveis por causarem e perpetuarem a necrose tubular aguda, principal achado histopatológico da IRA na malária. Somado a isso, ocorre ainda o processo de deposição de imunocomplexos e restos eritrocitários na membrana mesangial do glomérulo, o que irá causar glomerulonefrite aguda^{6,7}. As manifestações clínicas da injúria renal aguda na malária incluem oligoanúria (46-76%) e colúria, associadas aos achados laboratoriais de acidose metabólica severa, hiperbilirrubinemia, trombocitopenia e hemólise. Nos pacientes que evoluem com a necessidade de TSR, a mortalidade é de aproximadamente 75%^{8,9}.

Além da IRA, o paciente em questão também evoluiu com outro comprometimento grave da malária: a encefalopatia. Considerada a principal complicação da doença, pode causar sequelas neurológicas com mortalidade de 15 e 20%. As manifestações clínicas da encefalopatia por malária incluem desde cefaleia, irritabilidade, agitação, alucinações, convulsões e confusão mental até o coma. Ocasionalmente, sinais focais podem estar presentes, assim como o envolvimento



Parasites and vectors

Major plasmodium species:

Major anopheles species:

P.falciparum: 100 (%) , *P.vivax*: 0 (%)

An. gambiae, *An. funestus*, *An. melas*

Figura 1. Índice parasitário anual (IPA) e espécie predominante em Benin (2017).

Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2018.

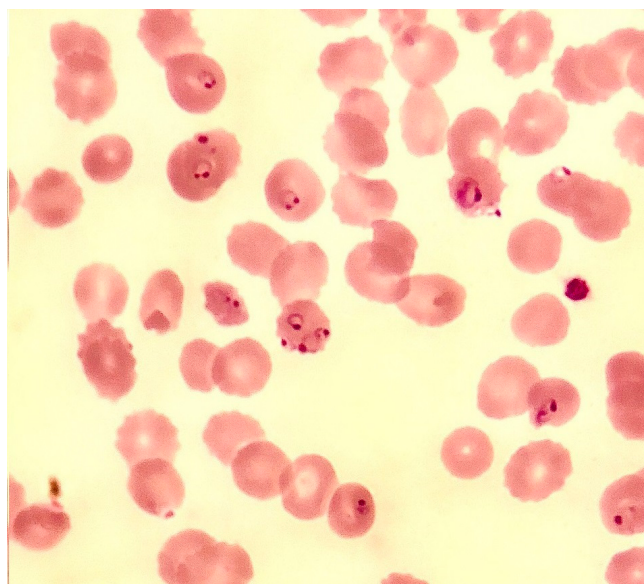


Figura 2. Esfregaço sanguíneo coletado à admissão da UTI do Instituto de Infectologia Emílio Ribas com visualização de trofozoítas em hemácias.

Fonte: Laboratório do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

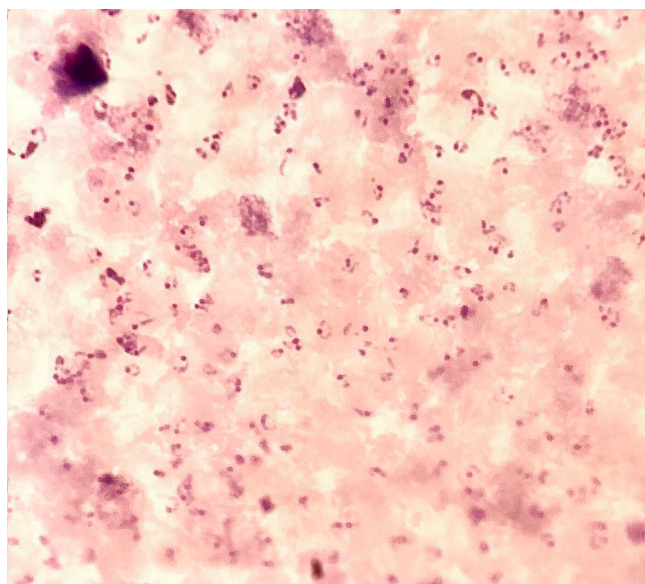


Figura 3. Pesquisas em gota espessa realizada à admissão na UTI do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, com presença de incontáveis trofozoítas.

Fonte: Laboratório do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

dos pares cranianos⁹. Nesse relato, a encefalopatia pela malária grave foi observada no momento da admissão na UTI no hospital de referência: o paciente já estava confuso, torporoso e após 24 horas evoluiu com rebaixamento do nível de consciência com necessidade de intubação orotraqueal. O sequestro de eritrócitos infectados é um dos principais mecanismos envolvidos na patogênese da encefalopatia pela malária⁹. As hemácias não infectadas podem se aglutinar a partir da ligação com eritrócitos infectados (autoaglutinação), formando rosetas. Também existe a mediação plaquetária e ligação dos antígenos polimórficos da superfície das hemácias (PfEMP1) com os receptores CD36 e ICAM-1 expressos na superfície de células endoteliais do hospedeiro¹⁰. O processo de aglutinação e sequestro eritrocitário culmina na redução do fluxo sanguíneo na microvasculatura, levando assim à hipóxia cerebral. Lesões isquêmicas, entretanto, não são comuns.

Outro mecanismo determinante na instalação da encefalopatia é a presença da resposta imune exacerbada mediada por linfócitos TH1, responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias como o TNF-alfa e o interferon-gama. Essas citocinas, por sua vez, estimulam a síntese de óxido nítrico no tecido cerebral causando disfunção neuronal decorrente da sua excitotoxicidade¹⁰.

Alterações metabólicas como hipoglicemia e a anemia podem piorar ainda mais o quadro neurológico^{9,11} - no presente caso, o paciente apresentou hipoglicemia (63mg/dl) e anemia hemolítica progressiva (hemoglobina de 6,9 e DHL 1747) nos exames admissionais, fatores

esses agravantes para a hipóxia cerebral. Por fim, o sequestro dos eritrócitos infectados gera aumento do volume sanguíneo no sistema nervoso central, causando edema cerebral que pode ser visualizado na tomografia ou na ressonância magnética do crânio. Todavia, hipertensão intracraniana não é comumente evidenciada nos pacientes adultos⁹⁻¹¹.

Em relação ao tratamento da malária grave, o artesunato é a medicação de escolha, fazendo parte da classe das artemisininas que agem na fase eritrocítica da malária com ação gametocida e esquizontocida a partir da inibição da enzima PF-ATP, reduzindo assim o efluxo de cálcio para organelas e promovendo a morte parasitária^{2,3}. O artesunato deve ser prescrito por via endovenosa com a dose de 2,4mg/kg (a cada 12 horas) em três aplicações iniciais. O tratamento de manutenção a seguir consiste no mesmo medicamento e na mesma dose aplicada a cada 24 horas por no máximo sete dias, com o objetivo de transição para tratamento via oral com artemeter 40mg + lumefantrina 240mg de 12 em 12 horas por três dias, associado à primaquina 45mg no primeiro dia^{2,3}. Vale ressaltar que o tempo decorrido entre o início do quadro e da medicação está diretamente relacionado ao prognóstico e evolução do paciente¹¹.

A clindamicina é outra medicação que pode ser utilizada via endovenosa no tratamento da malária. Ela atua na fase eritrocítica do ciclo parasitário, com atividade esquizontocida, inibindo a síntese proteica. Todavia, seu uso está indicado para casos em que não há disponibilidade de artesunato. A dose preconizada é de 20mg/kg/dia via

endovenosa de oito em oito horas, por sete dias². No presente relato, a associação da clindamicina ocorreu de forma individualizada devido à gravidade do caso e pela sua disponibilidade de apresentação para ser aplicada via endovenosa.

CONCLUSÃO

Esse relato de caso tem por objetivo demonstrar a importância dos antecedentes epidemiológicos do paciente e a sua correlação com a história clínica nos casos de síndrome febril icterica aguda, visando especialmente diagnosticar com prontidão os casos importados de malária. Instalar o tratamento específico na fase inicial da doença é imperativo para reduzir a progressão para as formas graves e diminuir sua mortalidade.

"Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License, os quais permitem seu uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer mídia, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas."

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). World malaria report 2019 [Internet]. Geneva: WHO; 2019. [acesso em 2021 Set 05]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/9789241565721>
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prático de tratamento da malária no Brasil. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. [acesso em 2021 Set 05]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_tratamento_malaria_brasil.pdf
3. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual de vigilância, prevenção e controle de zoonoses. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016. [acesso em 2021 Set 05]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/zoonose/manual-zoonoses-normas-2v-7julho16-site.pdf/view>
4. Ministério da Saúde (BR). DATASUS - Indicadores de dados básicos Brasil: índice parasitário anual (IPA) de malária [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021; [acesso em 2020 Set 07]. Disponível em: [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2000/fqd04.htm#:~:text=Esse%20risco%20est%C3%A1%20relacionado%20%C3%A0,\(%E2%89%A550%2C0\)](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2000/fqd04.htm#:~:text=Esse%20risco%20est%C3%A1%20relacionado%20%C3%A0,(%E2%89%A550%2C0))
5. Koopmans L, Wolfswinkel M, Hesselink, D, Hoorn E, Koelewijn R, Van Hellemond JJ, et al. Acute kidney injury in imported *Plasmodium falciparum* malaria. *Malaria J*. 2015;14:523. doi: 10.1186/s12936-015-1057-9.
6. Nguansangiam S, Day NPJ, Hien TT, Mai NTH, Chaisri U, Riganti M, et al. A quantitative ultrastructural study of renal pathology in fatal *Plasmodium falciparum* malaria. *Trop Med Int Health*. 2007 Set;12(9):1037-50.
7. Mishra SK, Das BS. Malaria and acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2008 Jul;28(4):395-408.
8. Plewes K, Royackers AA, Hanson J, Hasan MMU, Alam S, Ghose A, et al. Correlation of biomarkers for parasite burden and immune activation with acute kidney injury in severe *falciparum* malaria. *Malaria J*. 2014 Mar;13:91. doi: 10.1186/1475-2875-13-91.
9. Mishra SK, Newton CRJC. Diagnosis and management of the neurological complications of *falciparum* malaria. *Nat Rev Neurol*. 2009 Abr;5(4):189-98.
10. Queiroz NL, Teixeira MM, Teixeira AL. Imunopatogênese da malária cerebral. *Rev Bras Neurol*. 2008;44(1):13-9.
11. World Health Organization (WHO). Severe malaria. *Trop Med Int Health*. 2014 Set;19(Supl 1):S7-S131. doi: 10.1111/tmi.12313_2.