

Malária grave em gestantes

Severe malaria in pregnant women

Artigo original

Palavras-chave

Malária
Gestantes
Complicações infecciosas na gravidez
Plasmodium falciparum
Sepsis

Keywords

Malaria
Pregnant women
Pregnancy complications, infectious
Plasmodium falciparum
Sepsis

Resumo

OBJETIVO: analisar a evolução clínica de três pacientes grávidas com malária grave internadas em unidade de terapia intensiva de um hospital localizado em Porto Velho (RO). **MÉTODOS:** foi realizado estudo descritivo em três gestantes, portadoras de malária por *Plasmodium falciparum*, internadas em unidade de terapia intensiva em Porto Velho, no período de 2005 a 2006. As variáveis categóricas utilizadas foram os critérios de classificação da Organização Mundial de Saúde para classificação de malária grave e os índices Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II (APACHE II) e Sepsis Related Organ Failure Assessment (SOFA) preditores de morbidade e gravidade das doenças em unidade de terapia intensiva. **RESULTADOS:** a malária adquirida pelas gestantes, caracterizada pela infecção por *Plasmodium falciparum* na forma grave da doença, resultou em óbito para as três pacientes e seus conceitos. **CONCLUSÕES:** embora a casuística seja pequena, a importância deste estudo reflete a repercussão da malária grave em gestantes, bem como a necessidade de um acompanhamento pré-natal mais criterioso e atento à identificação precoce do início das complicações da malária em gestantes.

Abstract

PURPOSE: to analyze the clinical course of three pregnant patients with severe malaria admitted to the intensive care unit of a hospital in Porto Velho (RO), Brazil. **METHODS:** a descriptive study was conducted on three pregnant women infected with *Plasmodium falciparum* malaria, admitted to the intensive care unit of a hospital in Porto Velho from 2005 to 2006. Categorical variables used were the classification criteria of the World Health Organization which ranks severe malaria and the Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II (APACHE II) and Sepsis Related Organ Failure Assessment (SOFA) predictors of morbidity and severity of intensive care unit diseases. **RESULTS:** the malaria acquired by the pregnant subjects characterized by infection with *Plasmodium falciparum* in its most serious form resulted in death for all three patients and their fetuses. **CONCLUSIONS:** although the sample of this study was small it reflects the important impact of severe malaria on pregnant women as well as the need for a more judicious and attentive prenatal care to identify the disease in its early stages and its first complications in pregnant women.

Correspondência:

Flavia Barbosa Fernandes
Rua Jatuarana, 709 – Lagoa
CEP 75812-052 – Porto Velho (RO), Brasil
E-mail: flaviabfernandes@gmail.com

Recebido

3/5/10

Aceito com modificações

15/12/10

Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro – Porto Velho (RO), Brasil.

Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – IAMSPE, São Paulo (SP), Brasil.

¹ Médica Intensivista da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Estadual e Pronto-Socorro João Paulo II – Porto Velho (RO), Brasil.

² Diretor do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – AMSPE, São Paulo (SP), Brasil.

³ Chefe da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Estadual e Pronto-Socorro João Paulo II – Porto Velho (RO), Brasil.

Introdução

a malária é uma doença infecciosa parasitária causada pelo protozoário *Plasmodium*¹ de transmissão vetorial, com elevada incidência em regiões tropicais. Constitui um importante problema de saúde pública em muitas partes do mundo, já que mais de 2 bilhões de pessoas estão expostas à infecção em aproximadamente uma centena de países. No Brasil, principalmente na região amazônica, registram-se por volta de 500 mil casos novos ao ano^{2,3}.

Qualquer demora no tratamento da malária por *P. falciparum*, que é a forma mais grave da doença, pode significar uma piora importante no estado clínico do paciente, com aparecimento de diversas complicações potencialmente letais⁴. Nas grávidas, a imunodepressão associada ao período gestacional eleva a mortalidade⁵. Nessas pacientes, o quadro pode incluir desde a anemia severa até o choque séptico, passando pela hipoglicemia severa, assim como um aumento da morbimortalidade do produto gestacional traduzido por aumento da incidência de abortos e malária congênita^{6,7}. Apesar do número de publicações sobre os efeitos da malária grave em gestantes e recém-nascidos⁷ ter aumentado nos últimos cinco anos, ainda existe lacuna no conhecimento nesta área⁸.

Métodos

Esse estudo retrospectivo, exploratório, constituiu descrição de dados coletados da base de dados secundários

Tabela 1 - Informações gerais, sociodemográficas, gestacionais e clínicas das gestantes com malária grave no momento da admissão em unidade de terapia intensiva

Dados na admissão	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Idade (anos)	16	28	22
Idade gestacional (semanas)	20	30	24
Procedência (área rural)	Ariquemes	Porto Velho	Jarú
Gesta	I	III	II
Para	0	II	I
Permanência em unidade de terapia intensiva (dias)	13	21	18
APACHE II – escore	28	21	23
Quadro clínico inicial	Dispneia, febre	EAP	Dispneia, febre
Sepsis	Sim	Sim	Sim
Congestão pulmonar	Sim	Sim	Sim
SARA	Sim	Não	Não
Choque circulatório	Sim	Não	Não
IRA	Não	Sim	Não
Fenômeno hemorrágico	Sim	Não	Não
Condições fetais	Feto vivo	Feto vivo	Feto vivo

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II; EAP: edema agudo de pulmão; IRA: insuficiência renal aguda; SARA: síndrome da angústia respiratória aguda

dos prontuários médicos. São referentes à internação de três pacientes gestantes portadoras de malária grave internadas na unidade de terapia intensiva do Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro, em Porto Velho (RO), entre os anos 2005 e 2006.

Para caracterização da amostra, utilizaram-se como critérios de inclusão: pacientes do sexo feminino, gestantes, portadoras de malária grave por *Plasmodium falciparum*, internadas na UTI. Foram selecionados 3 casos consecutivos de 3 pacientes com idade gestacional entre a 20^a e 30^a semana, cuja média de idade foi de 21,3±2,1 anos (Tabela 1). Dos prontuários médicos, foram coletados os dados sociodemográficos e clínicos, analisando-se os dados na sua frequência (Tabela 1).

A malária foi adquirida e tratada inicialmente nas cidades onde as pacientes residiam (Tabela 1). Posteriormente, elas foram encaminhadas, devido ao agravamento da doença, para a enfermaria do Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro que é referência para gestantes de alto risco, sendo finalmente admitidas na UTI desse hospital.

As variáveis categóricas utilizadas foram os critérios de classificação para malária grave da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁹, a idade gestacional e os índices indicadores de gravidade de doenças em UTI: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II)¹⁰ e Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)^{11,12}, aplicados na admissão e entre o 10^o e 13^o dia de internação na UTI, respectivamente.

A idade gestacional foi definida como o tempo de amenorreia em semanas a contar do início da última menstruação, corrigido ou não por ultrassonografia. A média da idade gestacional nas internações foi de 24,6±5 semanas de amenorreia.

Os critérios clínicos utilizados pela OMS para determinar a gravidade da malária descritos no Quadro 1 foram aplicados às três gestantes no momento da admissão na UTI.

Quadro 1 - Critérios da Organização Mundial da Saúde para classificação da malária grave.

Critérios clínicos	Taxas e escores aplicados
Coma (ECG)	Escore 8 e/ou presença de convulsões
Anemia grave	Hemoglobina <5g/dL ou hematócrito <15%
Insuficiência renal aguda	Creatinemia >3mg/dL ou oligúria (<400ml/400ml/dia)
Hipoglicemia	Glicemia <40mg/dL
Acidemia ou acidose	pH arterial <7,25 ou bicarbonato sérico <15nmol/L
Choque ou hipotensão persistente	Tensão média arterial <70mmHg ou TA sistólica <90mmHg
Hemorragias espontâneas ou CIVD	Taxa de protrombina <70% Tempo parcial de tromboplastina >1,2xN Fibrinogênio <2g/L
Edema agudo de pulmão ou SARA	Presente (qualquer uma das duas)

ECG: escala de coma de Glasgow; CIVD: coagulação intravascular disseminada; SARA: síndrome da angústia respiratória do adulto.

A clínica da síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA) foi definida segundo os critérios internacionais¹³ como o início agudo de infiltrados pulmonares bilaterais, com quociente pressão parcial de oxigênio no sangue arterial/fração de oxigênio inspirado ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 200 , independente do nível de PEEP (positive end-expiratory pressure) na ventilação mecânica e, na ausência de clínica de hipertensão auricular esquerda ou de pressão capilar pulmonar ≥ 18 mmHg.

Resultados

Por ocasião da internação das pacientes na Enfermaria de Ginecologia/Obstetrícia do Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro, havia quadro de febre, com temperatura axilar (TA) superior a 38°C , anemia grave e dispneia (Tabela 1). Na admissão à UTI, ocorrida entre o segundo e quarto dias de internação hospitalar, associaram-se ao quadro anterior insuficiência respiratória aguda (Tabela 2) e leucocitose acima de 17.000 células por mL (Tabela 3). O índice APACHE II foi aplicado a cada gestante no primeiro dia de internação na UTI revelando uma média de escore de $24 \pm 3,6$ (Tabela 1).

Os motivos para admissão das gestantes na UTI foram: insuficiência respiratória aguda, choque periférico e edema agudo pulmonar não cardiogênico (Tabela 1) causado por insuficiência pré-renal aguda revertida com ressuscitação hídrica adequada. As gestantes permaneceram internadas na UTI por um período médio de 17 dias (mínimo de 13, máximo de 21 dias).

No presente estudo, as três pacientes evidenciaram critérios radiológicos de congestão pulmonar logo à

admissão (Tabela 1) e evoluíram para o quadro de SARA posteriormente (Tabela 2) com $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg. Próteses respiratórias foram utilizadas a fim de que pudessem receber suporte respiratório invasivo por meio de ventilação mecânica controlada com PEEP de 10 mmHg.

Hemotransfusões com concentrado de hemácias foram realizadas sempre que as gestantes apresentavam níveis de hemoglobina ≤ 8 mg/dL e com plasma fresco no caso de tempo de atividade de protrombina (TAP) inferior a 60%, plaquetopenia (abaixo de 50.000) mm^3 ou sinal de sangramento ativo.

Terapia antimalárica com Artemeter e Clindamicina foi instituída logo após exame de pesquisa para *Plasmodium*,

Tabela 2 - Resultado dos exames clínicos mais importantes das três gestantes realizados no décimo dia de internação na unidade de terapia intensiva

Estado clínico	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Temperatura axilar	$<35^\circ\text{C}$	$36,3^\circ\text{C}$	$36,1^\circ\text{C}$
Choque	Sim	Sim	Sim
Dispneia	Sim	Sim	Sim
Sinais de hemorragia	Não	Não	Não
Anemia grave	Sim	Sim	Sim
VM com PEEP	Sim	Sim	Sim
Coma (ECG)	6	9	8
Oligúria ou anúria	Sim	Não	Sim
Instabilidade hemodinâmica	Uso de DVA	Uso de DVA	Uso de DVA
SARA	Sim	Sim	Sim
Índice de SOFA	19	11	12

VM: ventilação mecânica; PEEP: positive end-expiratory pressure; ECG: escala de coma de Glasgow; DVA: drogas vasoativas; SARA: síndrome da angústia respiratória do adulto; SOFA: Sepsis Related Organ Failure Assessment.

Tabela 3 - Resultados de exames laboratoriais realizados na admissão e dez dias após a internação de cada paciente

Exames	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3	
	Adm.	10dd	Adm.	10dd	Adm.	10dd
Hemoglobina (g/dL)	6	7	8	7,8	7	7,5
Leucócitos (células/microlitros)	25.000	16.000	17.000	11.000	18.600	12.000
Plaquetas	<50.000	<100.000	<150.000	<100.000	<100.000	<100.000
Glicose (mg/dL)	70	72	90	86	80	78
Creatinina (mg/dL)	1,6	2,4	2,6	1,2	1,2	1,4
Ureia (mg/dL)	59	116	96	54	82	76
TGP (u/L)	54	67	40	40	42	40
TGO (u/L)	58	82	35	48	38	46
TAP (%)	62	46	89	80	76	74
pH	7,32	7,27	7,35	7,46	7,36	7,32
Lactato (mmol.X l ⁻¹)	<2	≥ 2	<2	≥ 2	<2	≥ 2
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	<200	<200	>200	<200	>200	<200
Raio X do tórax	Congestão	SARA	Congestão	SARA	Congestão	SARA

Adm: admissional; dd: dias depois; FiO_2 : concentração de oxigênio distribuída ao paciente; PaO_2 : pressão parcial de oxigênio arterial; TGP: transaminase pirúvica; TGO: transaminase oxalacética; TAP: tempo de atividade de protrombina;; UTI: unidade de terapia intensiva; SARA: síndrome da angústia respiratória aguda;

com positividade para *falciparum*. Três exames controles de Pesquisa pesquisa para *Plasmodium* mostraram-se negativos para a parasitemia após o término do tratamento realizado dentro da UTI.

Para as três gestantes, foi necessário o uso de aminas vasoativas (noradrenalina e dobutamina) devido ao choque periférico causado pela sepse (Tabela 2). Duas das gestantes fizeram uso de noradrenalina e dobutamina desde a admissão na UTI.

Infecções nosocomiais foram diagnosticadas nas três pacientes. Todas elas apresentaram infecção pulmonar associada à ventilação mecânica, sem agente isolado, e a paciente número 3 apresentou infecção urinária, causada por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente à antibioticoterapia.

As três gestantes apresentaram quadro de trombocitopenia com plaquetopenia e TAP diminuído, sendo que a paciente número 1 foi admitida com trombocitopenia severa, hematúria e sangramento em local de punção venosa central controlados por hemotransfusões seriadas de plasma fresco.

Em nenhum dos casos foi registrada glicemia inferior a 60 mg/dL (Tabela 3), elevação de transaminases hepáticas superior a três vezes o normal ou necessidade de hemodiafiltração.

O lactato sanguíneo (Tabela 3), considerado marcador de hipoperfusão tecidual e utilizado como índice prognóstico em pacientes criticamente doentes, foi dosado diariamente e utilizado na confirmação da gravidade da evolução clínica juntamente do índice de SOFA.

Devido à evolução grave das gestantes, optou-se pela interrupção terapêutica da gravidez, via cesárea, entre o sétimo e o nono dia de internação na UTI. As gestantes foram a óbito entre o 13º e o 21º dias de UTI. Os fetos nasceram vivos e também evoluíram para êxito letal devido à prematuridade e baixo peso, alguns dias após o nascimento.

Discussão

este trabalho teve por finalidade descrever a complexidade da infecção por malária grave em gestantes, analisando-se três casos de pacientes grávidas que estiveram internadas na UTI do Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro, nos anos de 2005 e 2006. A malária na gravidez poder levar a aborto, prematuridade, baixo peso fetal, anemia megaloblástica, mortalidade perinatal e mortalidade materna por septicemia^{2,6,14,15}. As complicações mais importantes ocorrem em primigestas com sintomas clínicos exacerbados e parasitemia elevada. São comuns as lesões placentárias com a presença de parasitas e pigmento malárico. A infecção congênita ocorre em 0,3%

dos casos de regiões não endêmicas, ou até 1 a 4% dos casos de regiões endêmicas.

A faixa etária e a gestação são fatores que propiciam um maior contágio pelo *Plasmodium* por meio da picada do anofelino. Cerca de um terço das gestantes hospitalizadas por malária tem menos de 20 anos de idade¹⁶; entre os casos deste estudo, a média de idade foi de 21,3 anos.

A malária grave é mais frequente nos casos com parasitemia por *P. falciparum*¹⁷ confirmando o que foi observado neste estudo, pois as três gestantes foram admitidas na UTI ainda com parasitemia positiva para esse tipo de *Plasmodium*. As complicações da malária grave foram identificadas tardiamente, o que retardou o tratamento adequado e facilitou a evolução clínica das gestantes para o choque séptico irreversível, mesmo com adoção de medidas, como a interrupção da gravidez.

A malária na gravidez pode cursar com manifestações clínicas graves², como os quadros identificados neste estudo, exigindo melhor monitoramento das gestantes em ambiente ambulatorial⁵. O Ministério da Saúde obriga os postos de saúde responsáveis pelo controle pré-natal em áreas endêmicas de malária a realizarem a gota espessa em cada visita da gestante ao ambulatório, buscando-se evitar a indesejável evolução para os casos graves, culminando em desfecho fatal, como a evolução na amostra elencada¹⁸.

Como observado em outro estudo¹⁹, também as grávidas atendidas na UTI do Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro procediam de áreas carentes de serviço médico apropriado, como as áreas rurais do município de Porto Velho, capital do Estado, e das cidades de Ariquemes e Jarú, no interior do Estado. Nessas regiões, o atendimento médico próximo ao local de moradia é precário e a malária tem maior endemicidade pela falta de saneamento e pela maior proximidade da residência ou do local de trabalho a igarapés, onde estão os principais criadouros de anofelinos²⁰.

Deve-se observar que as características clínicas da malária grave dependem do estado imune da mulher determinado pela exposição ao plasmódio. As gestantes são mais propensas a adquirir doença grave do que as não grávidas^{16,17,21}. No caso específico das gestantes, as diversas modificações adaptativas que ocorrem no organismo materno as colocam no grupo de alto risco e, como tal, devem receber atenção especial⁵.

Os critérios apontados pela OMS para caracterizar como malária grave o contágio pelo *P. falciparum* foram observados entre os casos descritos.

As complicações pulmonares geralmente ocorrem poucos dias após a infecção pelo *P. falciparum* em sua forma aguda e mesmo após o início do tratamento com antimalárico⁵. O edema pulmonar não cardiogênico pode evoluir para SARA.

A sepse é uma das causas mais frequentes de morbimortalidade em todo o mundo, sendo que nos Estados Unidos é a responsável por 2 a 11% de todas as admissões hospitalares²⁰. A sepse na gestação é uma complicação rara e uma das cinco principais causas de mortalidade materna²⁰⁻²². O quadro de sepse das gestantes em estudo foi um evento de evolução dramática, cujo foco foi ocasionado pelo contágio com o *P. falciparum* e amplificado pelas infecções nosocomiais²⁰.

Em conclusão, o conjunto dos achados clínicos encontrados nas três pacientes com malária grave coloca em evidência o curso grave da doença que culminou no desfecho indesejável do óbito. A importância deste estudo está em justificar o aperfeiçoamento de programas de diagnóstico e tratamento nos serviços de assistência a gestantes e de perinatologia, visando ao tratamento adequado e oportuno e ao seguimento ambulatorial regular para prevenir a ocorrência de casos graves e, conseqüentemente, a morte por malária em gestantes.

Referências

1. Saraiva MGG, Amorim RDS, Moura MAS, Martinez-Espinosa FE, Barbosa MG. Expansão urbana e distribuição espacial da malária no município de Manaus, Estado do Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009;42(5):515-22.
2. Almeida LB, Barbosa MG, Martinez-Espinosa FE. Malária em mulheres de idade de 10 a 49 anos, segundo o SIVEP-Malária, Manaus, Amazonas, 2003-2006. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(3):304-8.
3. Brasil. Ministério de Saúde. Situação atual da doença: relatórios gerenciais. Brasília (DF): Fundação Nacional de Saúde; 2002.
4. Losert H, Schmid K, Wilfing A, Winkler S, Staudinger T, Kletzmayer J, et al. Experiences with severe *P. falciparum* malaria in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2000;26(2):195-201.
5. Menendez C. Malaria during pregnancy: a priority area of malaria research and control. *Parasitol Today.* 1995;11(5):178-83.
6. Coll O, Menendez C, Botet F, Dayal R; World Association of Perinatal Medicine Perinatal Infections Working Group; Carbonell-Estrany X. Treatment and prevention of malaria in pregnancy and newborn. *J Perinat Med.* 2008;36(1):15-29.
7. Milner DA Jr, Montgomery J, Seydel KB, Rogerson SJ. Severe malaria in children and pregnancy: an update and perspective. *Trends Parasitol.* 2008;24(12):590-5.
8. Greenwood B, Alonso P, ter Kuile FO, Hill J, Steketee RW. Malaria in pregnancy: priorities for research. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(2):169-74.
9. Alves A, Martins A, Adolphsson S, Bockomy B, Carleti G, Cabral G, et al. Malária grave importada: relato de caso. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2007;19(2):232-6.
10. Unertl K, Kottler BM. [Prognostic scores in intensive care]. *Anaesthesist.* 1997;46(6):471-80. German.
11. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
12. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: a systematic review. *Crit Care.* 2008;12(6):R161.
13. Matthay MA, Zemans RL. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Annu Rev Pathol.* In press 2010.
14. Brabin BJ, Warsame M, Uddenfeldt-Wort U, Dellicour S, Hill J, Gies S. Monitoring and evaluation of malaria in pregnancy – developing a rational basis for control. *Malar J.* 2008;7 Suppl 1:S6.
15. Ahmed SM, Abd Al-Rhim SK, Mohamedani AA, Habour AB, Sadek AA. Malaria parasitemia during delivery. *Saudi Med J.* 2002;23(6):684-8.
16. Chagas ECS, Nascimento CT, Santana Filho FS, Bôtto-Menezes CH, Martinez-Espinosa FE. Malária durante a gravidez: efeito sobre o curso da gestação na região amazônica. *Rev Panam Salud Publica.* 2009;26(3):203-8.
17. Tan SO, McGready R, Zawang J, Pimanpanarak M, Sriprawat K, Thwai KL, et al. Thrombocytopaenia in pregnant women with malaria on the Thai-Burmese border. *Malar J.* 2008;7:209.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de terapêutica da malária. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2001.
19. Jarude R, Trindade R, Tavares-Neto J. Malária em grávidas de uma maternidade pública de Rio Branco (Acre, Brasil). *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003;25(3):149-54.
20. Fernández-Pérez ER, Salman S, Pendem S, Farmer JC. Sepsis during pregnancy. *Crit Care Med.* 2005;33(10 Suppl):S286-93.
21. Castro EO, Bortolotto MRFL, Zugaib M. Sepse e choque séptico na gestação: manejo clínico. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(12):631-8.
22. Guinn DA, Abel DE, Tomlinson MW. Early goal directed therapy for sepsis during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007;34(3):459-79, xi.