

MALÁRIA CEREBRAL E AIDS

RELATO DE CASO

S.L. HINRICHSEN*, L.V. MOURA**, L. ATAÍDE JR***, F. TRAVASSOS****, P. TRAVASSOS****,
E. ALBUQUERQUE*****, D.P.L. SEPÚLVEDA*****, M.R.G. AMORIM*****,
L.M.D.R. LUZ*****, A.A. BRAGA*****, L.V. ROCHA*****

RESUMO - Embora não esteja definitivamente comprovada que a severidade da malária esteja associada com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), sabe-se que a infecção pelo *Plasmodium falciparum* pode favorecer uma rápida evolução da infecção pelo HIV. Além disso a associação da malária com HIV/AIDS, do ponto de vista clínico, pode ser extremamente grave face a ocorrência de outros microorganismos e/ou neoplasias, o que piora a evolução e prognóstico dos pacientes. A concomitância do vírus HIV com o *Plasmodium* em zonas endêmicas de malária, é uma possibilidade que deve ser sempre pensada, visto que a sua transmissão está relacionada a fatores de risco ligados aos comportamentos das pessoas, que nem sempre são logo revelados e/ou identificados. Os autores descrevem um caso de malária cerebral por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum* em um paciente com AIDS. Descrevem sua evolução clínica e terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: malária cerebral, AIDS (SIDA).

Cerebral malaria and AIDS: case report

ABSTRACT - Although it has not been definitely proven that the severity of malaria is associated to human immunodeficiency virus (HIV) we know that infection through *Plasmodium falciparum* can favor a rapid evolution of the HIV infection. Besides, association of malaria with HIV/AIDS from a clinical point of view can be clinically severe in the face of the occurrence of other microorganisms or neoplasias, which worsens the evolution and prognosis of the affected patients. The concurrence of HIV with *Plasmodium* in malaria endemic zones is a possibility which should always be taken into consideration, since transmission is related to risk factors caused by people's behavior which are not always promptly revealed and/or identified. The authors report one case of brain malaria infection by *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* in a patient with AIDS. They describe the clinical evolution and therapy.

KEY WORDS: cerebral malaria, AIDS.

A malária é doença infecciosa febril, de evolução potencialmente grave, causada por protozoários do gênero *Plasmodium*. O homem pode ser infectado por quatro espécies de *Plasmodium*: *malariae*, *falciparum*, *vivax* e *ovale*, este restrito à África. No Brasil, o *Plasmodium vivax* e o *Plasmodium falciparum* são os mais frequentemente encontrados, não sendo raras as infecções

Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital das Clínicas (HC)/Núcleo de Ensino, Pesquisa e Assistência em AIDS (NEPA), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE): *Chefe do Serviço de DIP, Coordenadora do NEPA; ** Professora Assistente do NEPA/Serviço de DIP; ***Professor Adjunto do Departamento de Neuropsiquiatria/UFPE; ****Laboratório de Neurodiagnóstico do HC/UFPE; *****Serviço de Imagens do Hospital Albert Sabin; *****Residente do Serviço de DIP; *****Doutoranda do HC e Estagiária do NEPA/UFPE. Aceite: 2-janeiro-1996.

Dra. Sylvania Lemos Hinrichsen - Rua Jerônimo de Albuquerque 188/1803 - 52061-470 - Recife PE - Brasil.
FAX 081 268 9905.

mistas^{9,13}. O acometimento encefálico difuso (malária cerebral) resulta em isquemia (anóxia) e edema cerebral. Instala-se em cerca de 2% dos indivíduos com "terça maligna" e, em casos extremos, infartos maciços podem ocorrer¹³. Do ponto de vista clínico, caracteriza-se por sonolência, confusão mental, crises convulsivas generalizadas e coma. Não é raro hemiplegia, paraplegia ou tetraplegia em extensão, hiperreflexia e sinal de Babinski bilateral^{13,17,19}. O líquido cefalorraqueano (LCR) pode revelar níveis pressóricos elevados, hiperproteínoorraquia e discreta pleocitose^{13,18}.

A associação de uma doença endêmica como a malária com a AIDS tem sido ainda pouco descrita^{1-3,6,8,10,15}, assim como as suas evoluções clínicas. Devido à grande importância de ambas, fomos motivados a apresentar o presente caso e discutir seus aspectos clínicos e terapêuticos.

RELATO DO CASO

PCBC, 26 anos, masculino, médico, solteiro, natural de Pernambuco, residente em Manaus desde dezembro-1988, foi admitido no Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital das Clínicas/UFPE, em 27-julho-1989. À admissão referia que se encontrava doente há um mês. Nesta época morava em área próxima à cidade de Manaus, para onde foi transferido quando apresentou febre alta, calafrios e distúrbios de comportamento. Durante seu internamento evoluiu para o estado de coma, permanecendo assim por 5 dias. A pesquisa de *Plasmodium* foi então positiva para as espécies *vivax* e *falciparum*. Evoluiu gravemente ficando internado por 14 dias. Negava episódios anteriores de malária. A medicação introduzida foi quinino (500 mg via endovenosa, 8/8 h), clindamicina (300 mg via oral, 6/6 h) e mefloquina (1 g via oral, dose única) usadas por 10 dias. Evoluiu sem outras intercorrências infecciosas e/ou metabólicas, recebendo alta assintomático. Antes de completar um mês do início dos seus sintomas, já em Recife, voltou a apresentar distúrbios do comportamento, crises convulsivas e coma.

Foi então internado em hospital neurológico para investigação. Diante do quadro clínico e por terem os familiares referido que o doente tinha comportamento de risco para o HIV, foi solicitado o teste anti-HIV (ELISA) que foi reagente. Foi transferido para o serviço de doenças infecciosas e parasitárias do Hospital das Clínicas da UFPE. À admissão apresentava-se consciente, orientado no tempo e no espaço e referia vários episódios de diarreia e febre, que durante a internação regrediram espontaneamente. Ao exame físico apresentava estado geral regular, pouco emagrecido e presença de placas esbranquiçadas em toda cavidade oral. O exame neurológico nesta ocasião era normal e a pesquisa de *Plasmodium* no sangue periférico foi negativa.

O LCR (punção sub-occipital) apresentou-se límpido, xantocrônico, com pressão inicial de 20 cm H₂O e final de 10 cm H₂O. Foram encontradas 8,0 células/mm³ (linfócitos 80% e reticulócitos 20%), proteína total 66mg/dL, glicose 95mg/dL, cloretos 725mg/dL e gamaglobulina 12%. Os testes no LCR para *Herpes vírus* (reação de fixação do complemento), *Toxoplasma gondii* (reação de imunofluorescência indireta), *Cryptococcus neoformans* (tinta da China e aglutinação do látex para detecção do antígeno polissacarídeo criptocócico) *Treponema pallidum* (VDRL, FTA-abs e reação de Wassermann) e bacilo de Koch (adenosina deaminase e teste de Levinson) foram negativos. O teste para anticorpos anti HIV I (ELISA) e a imunofluorescência para HIV I no sangue periférico foram reagentes enquanto no LCR, não reagentes. As reações imunológicas séricas para toxoplasmose, sífilis e hepatite B foram não reagentes. A tomografia computadorizada crânio-encefálica nada revelou.

O paciente ficou no Serviço por 7 dias tendo evoluído do ponto de vista neurológico sem nenhuma intercorrência, recebendo alta mas não retornando para reavaliação.

DISCUSSÃO

A imunidade contra a malária é estágio e espécie-específica e, numa mesma espécie, cepa específica, o que significa que a imunidade antiesporozóita não protege contra merozoítas. A imunidade contra *Plasmodium falciparum* de uma área pode não proteger contra infecção adquirida em outra. A resposta à infecção malárica é complexa e envolve a imunidade celular e humoral. A imunidade contra a malária é incompleta por não ser capaz de impedir reinfeções ou eliminar totalmente parasitas. Os indivíduos não imunes são os que nunca tiveram malária ou que, mesmo tendo contraído várias vezes, abandonaram a área de transmissão há mais de 6 meses. Apresentam clínica exuberante com evolução grave e parasitemia maior que 10 000/mm³.

Neste caso, o paciente apresentava uma condição de imunodepressão, aquela causada pelo vírus HIV, o que, sem dúvida, agravou sua evolução clínica.

Embora não seja definitivamente comprovado que a severidade da malária esteja associada com a do HIV, sabe-se que a infecção pelo *Plasmodium falciparum* pode favorecer uma rápida evolução da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana⁴.

A pesquisa de *Plasmodium*, quando negativa, não afasta o diagnóstico. É prudente que, nestas circunstâncias, o paciente fique sob observação, porque a evolução para formas mais graves pode ocorrer em poucas horas. Em paciente não-imune, os gametócitos de *Plasmodium falciparum* podem ser somente observados após a primeira semana da doença e, portanto, sua ausência não afasta o diagnóstico de infecção.

Quando o paciente chegou ao Serviço já não apresentava pesquisa de *Plasmodium* no sangue periférico positiva, o que não significava cura, especialmente porque do ponto de vista clínico apresentava sinais e sintomas sugestivos de comprometimento cerebral.

Outro aspecto a ser considerado é que o tratamento de malária tem como objetivo a redução rápida da parasitemia, o que pode ser obtido com o emprego de quinino endovenoso, isolada ou associadamente a outras drogas (tetraciclina, minociclina, doxiciclina ou clindamicina)^{5,7,11,12,14,16}. As recrudescências podem ser tratadas com os mesmos esquemas. A mefloquina em dose única é outra alternativa para várias formas de malária, inclusive para o *Plasmodium falciparum*, podendo ser empregada por via oral, não devendo ser utilizada para o tratamento inicial. No entanto, é importante lembrar que também vem ocorrendo resistência do *Plasmodium falciparum* à mefloquina^{7,16}. Os pacientes com a doença por *Plasmodium vivax* tornam-se apiréticos e com lâminas de controle negativas até dois dias do início da medicação (cloroquina). Em até 30% dos casos de *Plasmodium vivax* podem ocorrer recaídas após o tratamento com a primaquina^{11-13,19}. Já nas infecções por *Plasmodium falciparum* espera-se que a parasitemia comece a reduzir-se nas primeiras 48 horas e que, na maioria dos casos, a negatificação ocorra após 4 a 5 dias do início da terapêutica^{11,12}. Clindamicina associada a quinino tem sido eficaz no tratamento da malária, sem recrudescência, com alto índice de eficácia e negatificação da parasitemia entre o quarto e o sexto dias⁵.

Não se justifica, a indicação das drogas anti-maláricas utilizadas no tratamento do caso em questão. Chama-se a atenção é para o fato de apresentar o paciente *Plasmodium (vivax e falciparum)* e o vírus HIV, já por ocasião do tratamento específico, sem que este último fosse aventado como possibilidade, o que sem dúvida, mudaria a conduta terapêutica adotada. A dúvida é se não deveria ter sido reiniciado o tratamento com anti-maláricos por ocasião do seu internamento no serviço de DIP, mesmo na ausência de parasitemia. Fica portanto em aberto, como poderia ter sido a evolução do doente na vigência do tratamento específico por maior período de tempo.

Outro ponto a ser considerado é quanto à possibilidade de concomitância do vírus HIV e de *Plasmodium* em zonas endêmicas de malária, visto que a sua transmissão está diretamente relacionada com fatores de risco ligados ao comportamento das pessoas, que nem sempre são revelados e/ou identificados.

Deve-se, portanto, lembrar que a associação da malária com o HIV, do ponto de vista clínico, pode ser extremamente grave face a ocorrência de outros microorganismos e/ou neoplasias comuns a esta síndrome, o que piora a evolução e prognóstico dos doentes. Além disso, a mortalidade da malária cerebral é elevada e pode atingir até 20%, mesmo em regime de terapia intensiva⁵. Daí a importância, principalmente em zonas onde a malária é endêmica, de se estar atento para a existência de fatores de risco de transmissão do HIV.

Deve-se, ainda estar atento para as doenças endêmicas no Brasil, que podem se comportar como oportunistas em indivíduos infectados pelo HIV. Estas doenças, no futuro, podem ser incluídas como indicativas de AIDS.

Agradecimentos - Ao Professor José Antonio Livramento, Livre Docente do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela orientação e correção do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Abdool- Karim Q, Abdool- Karim SS, Singh B, Short R, Ngxongo S. Seroprevalence of HIV infection in rural South Africa. *AIDS*. 1992;6:1535-1539.
2. Allen S, Van-de perre P, Serufilira A, Lepage P, Carael M, de Clercq A, Tice J, Black D, Nsengumerremyi F, Ziegler J. Human immunodeficiency virus and malaria in a representative sample of childbearing women in Kigali, Rwanda. *J. Infect Dis*. 1991;164: 67-71.
3. Colebunders R, Ryder R, Francis H, Nekwei W, Bahwe Y, Lebughe I, Ndilu M, Vercauteren G, Nseka K, Perriens J. Seroconversion rate, mortality, and clinical manifestations associated with the receipt of human immunodeficiency virus-infected blood transfusion in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis* 1991;164:450-456.
4. Estambale BB, Knight R. Protozoan Infectious and HIV-1 infection: a review. *East Afr Med J* 1992;69:373-377.
5. Ferreira MS, Alvorado CA. Malária. In Veronesi R, Focaccia R, Dietze R. (Eds) Doenças infecciosas e parasitárias. Ed 8. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991;763-785.
6. Greenberg AE, Nsa W, Ryder RW, Medi M, Nzeza M, Kitadi N, Baangi M, Malanda N, Davachi F, Hassig SE. *Plasmodium falciparum* malaria and perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection in Kinshasa, Zaire: a prospective, longitudinal cohort study of 587 children. *N Engl J Med* 1991;325:105-109.
7. Harinosuta T, Lassere R, Bunnag D. Trial of mefloquine in vivax and mefloquine plus "Fansidar" in *Falciparum* malariae. *Lancet*. 1985;20: 885.
8. Jackson DJ, Klee EB, Green SD, Nganzi M, Cutting WA. Lymphadenopathy and hepatosplenomegaly in the 1st year in children infected by HIV-1 in Zaire. *Ann Trop. Paediatr*. 1992;12:165-168.
9. Krogstad DJ. *Plasmodium* species (malaria). In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Ed 4. New York: Churchill Livingstone. 1995:2415-2427.
10. Lo SS, Andrade JC, Condino ML, Alves MJ, Semeghini MG, Galvão E. Malaria in intravenous drug users associated with HIV seropositivity. *Rev. Saude Public* 1991;25:17-22.
11. Martins FSV, Ramos CF Filho, Moreira BM. Quimioterapia da malária I. *Ars Cvrandi*. 1987(6);20:64-78.
12. Martins FSV, Ramos CF Filho, Moreira BM. Quimioterapia da malária II. *Ars Cvrandi*. 1987(7);20:55-70.
13. Martins FSV, Trade Santos GS, Ramos CF Filho. Malaria. In Schechter M, Marangoni DV. Doenças infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. 1994:87-98.
14. Philipis RE, Warrel DA, White NJ. Intravenous quinidine for the treatment of severe *Falciparum* malariae. *N Engl.J Med* 1985;20:1273.
15. Simooya OO, Mwendapole RM, Sikateyo BM. Severe *Falciparum* malaria and the acquired immunodeficiency syndrome(AIDS in Zambia). *Ann. Trop. Med. Parasitol*. 1991;85:269-270.
16. Trenholme GM, William RL, Sesjardins RE. Mefloquine (Wr142,490) in the treatment of human malariae. *Science*. 1975;190:792.
17. Warrel DA, Molyneux ME, Beales PF. Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Med Hyg* 1990;84(Supp2):1-65.
18. White NG, Lorareesuwan S, Philipis RE, Warrel DS, Chanthavanich P, Pongpaew P. Pathophysiological and prognostic significance of cerebrospinal fluid lactate in cerebral malaria. *Lancet*. 1985;6:776.
19. World Health Organization - World malaria situation in 1990 (Part II). *Wkly Epidemiol*. 1992;67:169-173.