

COMPROMETIMENTO PULMONAR NA MALÁRIA (REVISÃO)

Marcos BOULOS (1), Jane Margarete COSTA (2) & Carlos Eduardo TOSTA (3).

RESUMO

Com uma incidência de 3 a 10% dos casos e letalidade próxima a 70%, o comprometimento pulmonar constitui uma das manifestações mais graves da malária por *Plasmodium falciparum*. Embora sua patogênese não esteja perfeitamente esclarecida, reconhece-se que a hiperativação do sistema imune por antígenos liberados pelo *Plasmodium falciparum* desempenhe um importante papel no desencadeamento e agravamento das lesões. A estrutura alvo parece ser o endotélio capilar, responsável pelo fluxo de líquidos para o espaço intersticial. Essas células são ativadas por ação de citocinas, produzidas por linfócitos e macrófagos durante a resposta imune, e passam a expressar em sua membrana celular receptores e moléculas de aderência que facilitam a sequestração de eritrócitos parasitados e também a aderência de células capazes de produzir mediadores inflamatórios. A reação inflamatória e a lesão endotelial que se seguem, juntamente com as alterações hemodinâmicas induzidas pelo bloqueio capilar devido ao acúmulo local de eritrócitos e células inflamatórias causam alterações de permeabilidade vascular e, conseqüentemente, acúmulo de líquido nos espaços intersticiais e alvéolos. Nos casos mais graves, as manifestações clínicas assemelham-se às do quadro da síndrome do desconforto respiratório do adulto. Comprometimento pulmonar grave pode se instalar rapidamente em qualquer estágio da evolução clínica da malária, mesmo após a cura parasitológica, desconhecendo-se os fatores desencadeantes. Hiperparasitismo, insuficiência renal e gravidez constituem fatores predisponentes. O prognóstico dependerá da rapidez com que o diagnóstico for estabelecido e o correto tratamento instituído. Além do tratamento instituído contra o parasita, especial atenção deverá ser dispensada à monitorização hemodinâmica, se possível através de cateter de Swan-Ganz, à manutenção de adequada oxigenação e balanço hídrico, e ao controle de outras complicações, frequentemente associadas ao comprometimento pulmonar. O esclarecimento da patogenia do comprometimento pulmonar associado à malária deverá concorrer para a racionalização da conduta terapêutica e, conseqüentemente, melhorar o prognóstico dos indivíduos acometidos por esta complicação.

UNITERMOS: Malária; Pulmão.

INTRODUÇÃO

A malária atinge de forma endêmica mais de 100 países situados na faixa intertropical os quais reúnem, além das condições necessárias ao desenvolvimento do vetor, situações precárias de habitação da população. Apresenta prevalência estimada de 400 a 500 milhões de infectados no mundo, dos quais a maior parte se encontra na África^(21, 36). Anualmente são notificados à OMS entre 5 a 10 milhões de casos novos, embora se estime que a incidência real esteja por volta de 92 milhões de

casos anuais⁽³⁹⁾. Na América do Sul e sudeste da Ásia a doença se encontra em franca expansão. Estes dados colocam a malária entre os graves problemas de saúde pública mundial, em decorrência do número de casos e das características das populações envolvidas⁽³⁹⁾.

No Brasil, à semelhança dos demais países subdesenvolvidos, a malária representa importante problema de saúde pública, com rápida ascensão a

(1) Professor Associado do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da USP.

(2) Professor Assistente da Universidade Federal de Santa Maria.

(3) Professor Titular de Imunologia - Núcleo de Medicina Tropical - UnB.

Correspondência para: Prof. Marcos Boulos, Av. Dr. Enéas de Carvalho aguiar 470, 05403-000 São Paulo, Brasil

partir da década de 70, até 1988, com estabilização a partir de então em patamares próximos a 600.000 casos anuais, com mais de 99,5% procedentes da Amazônia (dados do Ministério da Saúde).

Nas regiões de maior endemicidade a malária é responsável por alta taxa de mortalidade, principalmente entre crianças. Os casos mais graves ou complicados estão relacionados quase exclusivamente à infecção por *Plasmodium falciparum*⁽⁴¹⁾, ocorrendo principalmente em crianças com idade variando entre 1 e 3 anos, gestantes (especialmente primigestas), bem como entre indivíduos não imunes que migram de regiões de baixa endemicidade. Nas regiões não endêmicas os quadros severos não apresentam diferença em relação a faixa etária⁽⁴²⁾.

Entre as manifestações graves ou de complicação da malária falciparum encontra-se o comprometimento pulmonar, que é objeto da presente revisão.

INCIDÊNCIA

A ocorrência de alterações pulmonares decorrentes da infecção por *Plasmodium falciparum* é citada desde o século passado, incidindo em 3 a 10% dos casos^(2,7), e apresentando manifestações clínicas variáveis, desde discretas, relacionadas às vias aéreas superiores, até complicações mais graves com hipoxemia severa, edema pulmonar e morte⁽⁵⁾.

O edema pulmonar agudo desenvolve-se em aproximadamente 1/3 dos casos fatais de malária falciparum entre adultos, com letalidade próxima a 70%, sendo sua incidência maior entre gestantes⁽⁴⁴⁾.

Nos 50 casos de autópsia analisados por SPITZ, todos apresentavam algum grau de comprometimento⁽³⁴⁾. WARRELL evidenciou a presença de edema pulmonar em 34% de 38 casos fatais de malária falciparum⁽⁴⁰⁾.

A UNIDADE ALVÉOLO-CAPILAR

Em condições normais o ar alveolar se encontra separado do sangue capilar pela membrana alvéolo-capilar, com espessura de 0,5 micrômetros, que permite a realização de trocas gasosas. Estruturalmente a superfície alveolar é revestida por uma delgada camada de células epiteliais com

citoplasma fino e superfície ampla, chamadas células epiteliais tipo I ou pneumócitos I, as quais se encontram fortemente unidas e recobrem 95% da superfície alveolar. Os demais 5% são ocupados por células cuboidais, metabolicamente ativas, denominadas células alveolares tipo II. Sob esta camada se encontra a membrana basal alveolar.

A superfície capilar é revestida por uma camada de células endoteliais situada sobre a membrana basal capilar. O espaço situado entre a membrana basal capilar e alveolar, ocupado por tecido conjuntivo fibroso com fibroblastos ocasionais é denominado espaço intersticial.

Funcionalmente essas camadas de células apresentam características distintas quanto à sua permeabilidade. A membrana epitelial alveolar é impermeável a água e solutos, inclusive proteínas, enquanto o endotélio capilar é impermeável somente às proteínas.

O fluxo de líquidos através o endotélio capilar em direção ao espaço intersticial é regulado pela permeabilidade da membrana à água e pelo equilíbrio entre as pressões hidrostática e oncótica através da membrana.

Praticamente a totalidade do sangue que chega aos pulmões retorna à circulação sistêmica através das veias pulmonares. O pequeno volume de líquido que ultrapassa o endotélio capilar para o interstício flui passiva e rapidamente em direção aos linfáticos peribronquiolares e pleurais, de onde é ativamente bombeado para fora do pulmão. O fluxo linfático é igual ao volume de líquido que ultrapassa o endotélio capilar para o interstício.

HEMODINÂMICA PULMONAR

Fatores hemodinâmicos que concorrem com o aumento na filtração de líquidos pelo endotélio, através do aumento da pressão hidrostática capilar, somente determinam acúmulo de líquidos no espaço intersticial quando o fluxo linfático não for suficiente para removê-lo, isto é, não aumentar proporcionalmente. Inicialmente o fluido se acumula no interstício ao redor das pequenas vias aéreas, linfáticos e vasos sanguíneos, posteriormente nas paredes alveolares, ocupando por fim os espaços aéreos alveolares. Este edema pulmonar decorrente do aumento da pressão se caracteriza por apresentar baixa concentração de proteínas^(29,35).

Inúmeras situações determinam aumento na permeabilidade do endotélio capilar permitindo também a passagem de proteínas para o interstício e alvéolo, sugerindo ruptura da membrana alvéolo-capilar, sendo o elevado teor protéico do fluido de edema típico do edema pulmonar por aumento da permeabilidade^(29,30).

POSSÍVEIS MECANISMOS DE COMPROMETIMENTO PULMONAR NA MALÁRIA

O comprometimento pulmonar associado à malária falciparum severa, apesar de descrito e caracterizado clinicamente como grave e frequentemente letal há décadas, não possui ainda sua patogênese perfeitamente esclarecida. Diversos autores inicialmente atribuíram sua ocorrência à sobrecarga hídrica, embora já em 1944 se interrogasse a possibilidade do edema pulmonar ser decorrente do efeito nocivo de "toxinas" do plasmódio às células endoteliais e ao efeito destrutivo destas sobre o tecido pulmonar⁽²⁾.

O aperfeiçoamento das técnicas para controle e monitorização da hemodinâmica pulmonar permitiu que fossem descartadas as hipóteses de hipervolemia e falência cardíaca como causas exclusivas do edema pulmonar da malária falciparum, havendo proposta de que a patogênese desta complicação deva estar relacionada a anormalidades da microvasculatura pulmonar associados à vasodilatação generalizada e consequente redução do volume sanguíneo efetivo circulante^(7,23).

Em estudos experimentais com hamsters infectados por *Plasmodium berghei*, evidenciou-se que a ocorrência de edema pulmonar era precedida pelo acúmulo de macrófagos nos vasos pulmonares, com consequente elevação da pressão venosa pulmonar e aumento do fluxo linfático. O edema alveolar, entretanto, somente apareceu nos casos em que houve oclusão dos vasos linfáticos por trombos mistos de fibrina e macrófagos, indicando que na malária induzida em hamster, a trombose linfática desempenha papel muito importante no desenvolvimento do edema pulmonar⁽²⁾.

Estudos realizados em ratos experimentalmente infectados com *Plasmodium berghei*, evidenciaram aumento na resistência pulmonar e na capacidade residual funcional, esta última decorrente da ruptura dos septos alveolares com aumento do

espaço aéreo, caracterizando lesões enfisematosas⁽³¹⁾.

A possibilidade de existir mecanismo imunológico, onde o pulmão seria o alvo da expressão de hipersensibilidade foi aventada por DEATON que considerou como sendo básica a lesão capilar com subsequente dilatação e posterior perda de fluido de edema, não necessariamente relacionado a presença de hemácias parasitadas⁽¹³⁾. Neste contexto, a participação de citocinas e integrinas tem sido enfatizada⁽³⁸⁾.

A constatação de ausência de alterações hemodinâmicas e a redução da pressão coloidosmótica sérica, concomitantemente ao desenvolvimento do edema pulmonar, levaram à conclusão que este era consequente a alterações da permeabilidade capilar⁽¹⁵⁾.

Foi encontrada associação da coagulação intravascular disseminada ao edema pulmonar⁽³⁾, com a presença de coágulos de fibrina na microvasculatura pulmonar, edema alveolar, espessamento septal, dilatação dos capilares contendo células inflamatórias, hemorragias focais e formação de membrana hialina⁽²⁸⁾.

Considerando-se que os casos de acometimento pulmonar na malária falciparum nem sempre estão associados à hiperhidratação ou à insuficiência cardíaca, o termo "edema pulmonar" pode levar a falsas interpretações, havendo sugestão de sua substituição por "insuficiência pulmonar aguda" ou "síndrome do desconforto respiratório do adulto" (SDRA)⁽²⁸⁾.

Recentemente foi mostrado que as hemácias parasitadas aderem ao endotélio capilar através mediação de adesinas e receptores endoteliais, caracterizando o fenômeno da citoaderência^(11,42), mecanismo de escape, com possível papel fundamental na patogenia do envolvimento pulmonar na malária por alteração da hemodinâmica deste órgão.

A partir de modelos experimentais utilizando hamsters infectados com *Plasmodium berghei*, onde foi evidenciada a presença de finos precipitados granulares nas paredes alveolares e vasos pulmonares, questionou-se a possibilidade de o edema pulmonar, nestes casos, ser decorrente da liberação de substâncias vasoativas, mediadas por imunocomplexos⁽⁴³⁾. A participação de mediadores inflamatórios na gênese do edema pulmonar foi de-

monstrada por vários autores- CORDEIRO et al. (1986) realizaram estudos com várias substâncias sabidamente causadoras de reação inflamatória, demonstrando que em camundongos infectados experimentalmente com *Plasmodium berghei* a ocorrência de edema pulmonar não dependia da ação dos leucotrienos e do PAF-acether. O não desenvolvimento de edema pulmonar consequente ao bloqueio da síntese das prostaglandinas por indometacina entretanto, sugeriu a participação destas substâncias como fatores desencadeantes das alterações da permeabilidade capilar e extravasamento protêico para o interstício pulmonar⁽²²⁾. O bloqueio adrenérgico com fenoxibenzamina impediu o aparecimento do edema pulmonar experimentalmente induzido, indicando a participação de catecolaminas, talvez através a liberação das prostaglandinas ou pela ativação de cininas vasoativas⁽²²⁾.

Apesar de ter sido encontrada em níveis elevados na corrente circulatória de humanos com malária falciparum e animais experimentalmente infectados com *Plasmodium berghei*, a histamina parece não contribuir para a ocorrência das alterações do endotélio capilar no edema pulmonar da malária⁽²⁶⁾.

Sumarizando, o comprometimento pulmonar na malária pode ocorrer devido a alteração da permeabilidade capilar (infecções, substâncias vasoativas, CIVD, reações imunológicas, alterações hemodinâmicas, uremia,

hemodinâmicas e uremia), por aumento da pressão capilar (excessiva administração hídrica), por diminuição da pressão oncótica (hipoalbuminemia), por insuficiência linfática e por outros mecanismos (neurogênico, doença parenquimatosa), como pode ser visto na figura 1⁽⁵⁾.

Os mecanismos mais frequentemente associados às alterações pulmonares são os relacionados a alteração da permeabilidade vascular mediada imunologicamente e a alteração hemodinâmica.

MECANISMOS IMUNOPATOLÓGICOS

Apesar de frequentemente relacionadas a elevadas parasitemias e associadas a outras complicações como a malária cerebral, as manifestações do comprometimento pulmonar na malária não parecem requerer a presença do parasita no momento de sua ocorrência^(8,13,14,15,28), uma vez que em muitos casos o aparecimento de tais manifestações ocorre posteriormente ao início do tratamento anti-malárico com parasitemias baixas ou mesmo ausentes. Estes dados sugerem que o mecanismo patogênico da lesão pulmonar da malária é capaz de se perpetuar, talvez por uma resposta excessiva do organismo frente aos antígenos do parasita.

A resposta aos antígenos da malária não mediada por anticorpos é extremamente importante, es-

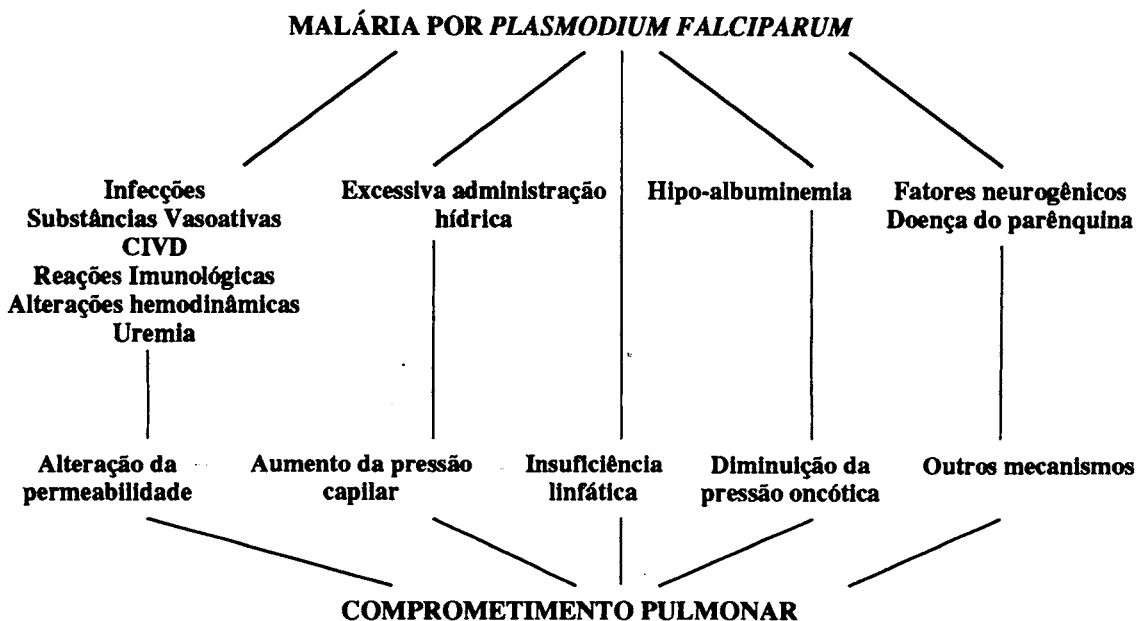


Figura 1. Possíveis mecanismos de comprometimento pulmonar na malária.

pecialmente através da população de substâncias mediadoras pelas células do sistema fagocítico-mononuclear. Estas substâncias, as citocinas (Fator de Necrose Tumoral, interferons e interleucinas) desempenham normalmente importantes funções homeostáticas mas, quando produzidas em excesso, tornam-se deletérias para o organismo⁽³⁸⁾.

A possibilidade de o organismo sofrer as consequências da exacerbação da resposta imune na malária foi considerada por CLARK (1987), que propôs que muitas das manifestações clínicas atribuídas à malária seriam decorrentes dos efeitos mediadores produzidos pelo sistema imune hiperestimulado⁽⁹⁾. Este autor enfatiza a importância dos radicais livres de oxigênio no aumento da permeabilidade alvéolo-capilar.

A probabilidade de citocinas desencadearem lesões teciduais similares às que ocorrem na malária foi demonstrada laboratorialmente pela administração de fator de necrose tumoral (FNT) recombinante, induzindo o aparecimento de praticamente todas as manifestações clínicas da malária falciparum severa.

Tais dados sugerem papel relevante desta citocina na fisiopatologia das complicações da malária falciparum⁽¹⁰⁾.

Experimentalmente, a administração de anticorpos anti-FNT preveniu quase completamente o aparecimento das manifestações da malária cerebral, apesar de não interferir com a intensidade da parasitemia⁽⁹⁾.

GRAU et al. (1989) demonstraram que os níveis elevados de FNT-alfa estavam presentes frequentemente na malária grave por *Plasmodium falciparum* em crianças, principalmente naquelas com comprometimento cerebral ou hipoglicemia. Neste mesmo estudo observaram que a concentração sérica desta citocina era significativamente mais alta nos casos que evoluíram para óbito, além de que a mortalidade aumentava de acordo com a concentração de FNT⁽¹⁸⁾. Posteriormente demonstrou-se que níveis elevados de FNT alfa estavam associados às manifestações graves de malária, não sendo específico de malária cerebral⁽³³⁾.

De acordo com diferentes estudos^(9,10), as lesões teciduais e manifestações clínicas presentes na malária falciparum severa decorrem da superestimulação do sistema imune, com produção de citocinas,

as quais possuem entre outras funções a de ativar as células do endotélio vascular, especialmente venular, determinando aumento da exposição de receptores e moléculas de aderência em sua superfície, bem como facilitando a passagem de células e macromoléculas para o espaço intersticial⁽²⁷⁾. Essas alterações endoteliais possuem reconhecidamente papel de destaque na patogênese das lesões da malária falciparum severa. A exposição de um maior número de receptores e moléculas de aderência torna as células epiteliais mais "aderentes", o que possibilita o sequestro de células com antígeno parasitário em sua superfície, como as hemácias parasitadas, além de células inflamatórias. A adesão de hemácias parasitadas através dos "knobs" (protusões eletrôn-densas na superfície da membrana com depósito de antígenos) às células endoteliais ativadas caracteriza o fenômeno da citoaderência, responsável pelo bloqueio/obstrução da microvasculatura, fundamental na patogênese das lesões da malária cerebral⁽¹⁹⁾.

Acredita-se que o eritrócito infectado adira fisicamente ao endotélio capilar por interação molecular específica, havendo ainda possibilidade (não demonstrada em humanos) da adesão também ocorrer com eritrócitos não infectados, ocasionando obstrução na microcirculação com consequente alteração hemodinâmica. A presença de adesinas do parasita como os "knobs" parecem ser importantes a despeito de não serem fundamentais no mecanismo da citoaderência, podendo localizar os ligantes tornando a adesão mais efetiva. Receptores endoteliais como o CD36, trombospondina, e talvez o ICAM-1, tem importante papel no mecanismo da citoaderência⁽⁴²⁾.

CORBETT et al. (1989) em análise ultraestrutural de 3 casos fatais de malária falciparum complicada, observaram a presença de citoaderência entre hemácias parasitadas apresentando "knobs" e células endoteliais da microvasculatura pulmonar. As células endoteliais, extremamente edemaciadas, aderidas às hemácias com maior quantidade de "knobs", apresentavam finos pseudópodes similares aos evidenciados no cérebro, nos 2 casos que apresentavam disfunção respiratória. O paciente que não apresentou disfunção respiratória, não apresentava "knobs" na superfície das hemácias parasitadas nem citoaderência. A citoaderência determinava, juntamente com a presença de leucócitos e a redução da luz capilar decorrente do edema das células endoteliais, o bloqueio do fluxo. Concluem que a participação da citoaderência com re-

sultante bloqueio vascular, essencial na patogênese das lesões cerebrais, parece ser importante também para a ocorrência do comprometimento pulmonar na malária falciparum⁽¹¹⁾.

As alterações que ocorrem no comprometimento pulmonar da malária falciparum se assemelha aos quadros de SDRA de outras etiologias, caracterizados pelas manifestações decorrentes do aumento da permeabilidade capilar com extravasamento de fluido e proteínas para o espaço intersticial⁽²⁰⁾. Estas alterações estão relacionadas à ação de substâncias químicas como as prostaglandinas e catecolaminas. O principal sistema efetor destas alterações, contudo, conforme ficou demonstrado, é o próprio sistema imune do hospedeiro que apresenta resposta desproporcional.

Esta ativação excessiva do sistema imune mediado por células, através produção de substâncias mediadoras-citocinas (especialmente o FNT) é capaz de se manifestar mesmo na ausência do parasita (antígeno), além de ser responsável pela indução dos fenômenos de citoaderência e consequente bloqueio da microvasculatura bem como a redução da resistência vascular com resultante aumento da permeabilidade capilar, decorrente da lesão endotelial, ou melhor, da disfunção endotelial.

ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS

Alguns autores tem demonstrado diminuição da saturação de oxigênio em sangue arterial de pacientes com acometimento pulmonar na malária falciparum^(37,45), sugerindo a ocorrência de "shunts" vasculares no pulmão. A administração de oxigênio pode corrigir⁽⁴⁶⁾ ou não⁽⁴⁵⁾ tais manifestações.

Estudos hemodinâmicos realizados em pacientes com malária falciparum grave, na presença ou não de edema pulmonar, evidenciaram que os achados mais frequentes estavam relacionados à redução da resistência vascular, tanto a nível sistêmico como pulmonar, enquanto a pressão capilar pulmonar era variável. Estas alterações não permitiram inferir a ocorrência ou não de edema pulmonar posteriormente, entretanto a gravidade das alterações pulmonares foi maior na microvasculatura daqueles que desenvolveram edema pulmonar em decorrência do aumento da permeabilidade vascular pulmonar. A hipoalbuminemia e a sobrecarga volêmica funcionaram como agravantes⁽⁸⁾.

As alterações funcionais ocorridas nas trocas gasosas decorrem, similarmente a outros quadros de SDRA, da presença de edema intersticial e alveolar, de infiltrado inflamatório e posterior formação de membranas hialina, da redução da complacência pulmonar e da capacidade residual funcional, além da obstrução da microvasculatura decorrente dos fenômenos de citoaderência, visto em detalhes no item anterior.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A expressão clínica do comprometimento pulmonar na malária falciparum soma-se às sistêmicas da doença e se assemelha ao quadro de insuficiência respiratória de qualquer etiologia, cursando com aumento da frequência respiratória, seguido de dispnéia severa e progressiva, hipoxemia grave e não responsiva à suplementação de oxigênio. Inicialmente, pela taquipnéia poderá haver hipocapnia, mas com a acentuação do comprometimento, desenvolverá hipercapnia. Vários autores tem referido a presença de derrame pleural de pequeno volume, podendo mesmo existir na ausência de qualquer comprometimento pulmonar⁽¹⁾.

As manifestações clínicas podem se apresentar no momento do diagnóstico, bem como horas a dias após a instituição da terapêutica anti-malárica, quando a parasitemia pode ter desaparecido.

As alterações hemodinâmicas, funcionais pulmonares e radiológicas, são semelhantes às observadas nos outros quadros de SDRA, sendo referidas por vários autores^(4,17,24,25) e não serão aqui descritas.

É conveniente destacar aqui a concomitância do comprometimento pulmonar com o de outros órgãos, principalmente rins e cérebro, tornando por vezes problemáticos o diagnóstico e a conduta a ser instituída no paciente com malária por *Plasmodium falciparum*.

HISTOPATOLOGIA

DUARTE et al. (1985) estudaram as alterações histopatológicas de um caso de malária falciparum fatal com insuficiência pulmonar grave e sem sinais de hipervolemia ou falência cardíaca⁽⁴⁾. Foi detectado espessamento do septo interalveolar e edema alveolar com áreas focais de formação de

membrana hialina. Foram observados na luz alveolar e espaço intersticial macrófagos contendo pigmento malárico e eritrócitos.

Ultraestruturalmente observou-se que o acentuado edema intersticial do septo dissociava matriz e fibrilas. As células endoteliais estavam muito edemaciadas com redução da luz capilar, com organelas como o retículo endoplasmático rugoso e mitocôndrias dilatadas mas as junções entre as células estavam preservadas. Muitos capilares septais estavam abarrotados por monócitos que pareciam ocluir sua luz. Não foram observados trombos de fibrina. As células do interstício e os pneumócitos tipo II apresentavam discreto edema, enquanto que os pneumócitos I apresentavam discreto edema de organelas. Este estudo permitiu sugerir que as complicações pulmonares da malária falciparum com insuficiência respiratória são consequentes à lesão da célula endotelial e do septo alveolar que apresentavam acentuado edema.

Os achados dependentes do comprometimento pulmonar decorrentes da coagulação intravascular disseminada⁽²⁰⁾ não foram encontrados no presente estudo, sendo que os demais achados de edema intersticial e alveolar, a presença de células fagocíticas com pigmento malárico, focos de formação de membrana hialina, concordam com o já referido por outros autores.

A descrição da célula endotelial como sendo o elemento alvo corrobora com o que foi esplanado na patogênese com relação ao efeito das citocinas sobre as mesmas.

CONDUTA TERAPÊUTICA

A abordagem dependerá do momento da instalação do quadro de insuficiência respiratória em relação ao momento do diagnóstico e início da terapêutica anti-malárica específica. Como já citado, apesar de relacionado em muitos casos a elevadas parasitemias, não é fundamental a presença do parasita quando se inicia o comprometimento pulmonar.

Se o paciente já estiver recebendo tratamento específico, as atenções devem ser voltadas à manutenção de adequada oxigenação, instituindo-se precocemente o suporte ventilatório necessário para manter adequada pressão parcial de oxigênio. Habitualmente o edema pulmonar por au-

mento da permeabilidade capilar é pouco responsivo à terapêutica com diuréticos e, em decorrência da diminuição da complacência pulmonar, devemos procurar corrigir as alterações ventilatórias. A utilização de pressão expiratória positiva (PPE) parece ser o melhor método de assistência ventilatória nestes casos, similarmente ao que ocorre nos quadros de SDRA de outras etiologias⁽²⁰⁾.

Com relação à volemia, deve ser instituída rigorosa monitorização da hemodinâmica pulmonar, se possível com cateter de Swan-Ganz, buscando manter o paciente sem sobrecarga hídrica.

Medidas como hemodiálise e/ou ultrafiltração devem ser utilizadas precocemente sempre que necessário, principalmente na vigência de insuficiência renal⁽⁹⁾, embora sua utilização com objetivo de reduzir volemia tenha pouco efeito sobre o quadro de edema pulmonar.

O diagnóstico precoce de outras complicações deve ser motivo de vigilância constante, para que medidas terapêuticas sejam instituídas rapidamente, principalmente com referência a infecções bacterianas secundárias que poderão desequilibrar novamente a evolução clínica.

Para o paciente que já apresenta no momento do diagnóstico da malária envolvimento pulmonar, é fundamental a introdução imediata de medicação anti-malárica específica para reduzir rapidamente a parasitemia, objetivando diminuir a carga de antígenos. Tal objetivo tem se conseguido, em nosso meio, com a utilização de derivados da artemisinina⁽³²⁾.

Em indivíduo não imune, com malária falciparum grave e elevada parasitemia, na ausência de esquema terapêutico eficaz, deve se considerar a hipótese de se utilizar a exsanguineotransfusão.

CONCLUSÃO

A malária, endêmica em vários países, é grave problema de saúde pública, e continua causando altas taxas de mortalidade quando indivíduos não imunes são infectados pelo *Plasmodium falciparum*, sendo capaz de desencadear quadros severos, complicados, frequentemente fatais, apesar dos progressos do ponto de vista da monitorização e manipulação terapêutica.

Vários estudos vem demonstrando que as manifestações clínicas da malária grave estão associadas à superestimulação do sistema imune frente aos antígenos do parasita. A resposta imune mediada por células, através a liberação de citocinas, desencadeia uma série de alterações complexas, sendo a célula endotelial um dos alvos privilegiados. A ativação destas células propicia a citoaderência de hemácias parasitadas e células inflamatórias e o consequente bloqueio da microvasculatura e comprometimento da permeabilidade vascular. A participação de outras substâncias nesta cadeia como prostaglandinas e catecolaminas também foi evidenciada. Como consequência, ocorre aumento da permeabilidade da membrana capilar, propiciando a passagem de líquido e proteínas para o espaço intersticial e posteriormente para o interior do alvéolo, semelhante ao quadro de SDRA já descrito em associação a outras etiologias.

Funcionando como cadeia de eventos interligados entre si, cujo fator inicial é o contato dos antígenos do parasita com o sistema imune, os fatos que ocorrem posteriormente parecem funcionar como uma cascata que não pode ser interrompida em qualquer ponto. Apesar de todos estes fatos, vários questionamentos permanecem:

1. Qual ou quais os fatores determinantes da ocorrência destes quadros graves? Seriam ou estariam estes fatores ligados às diferentes cepas do parasita?

2. Porque existe a formação de "knobs" pelo parasita se a evolução grave está associada a sua presença?

3. Quais os efeitos das condições patológicas que cursam com imunodeficiência sobre a evolução e manifestações clínicas da malária por *Plasmodium falciparum*?

4. Que medidas podem ser tomadas para prevenir o comprometimento pulmonar, se apesar de todo conhecimento, suporte mecânico para tratamento e monitorização dos pacientes, atualmente nenhum parâmetro permite que possamos inferir sobre quais os pacientes que apresentarão complicações durante a evolução?

Resposta a estas e outras questões serão obtidas com aumento do conhecimento em diferentes áreas e propiciarão ao médico bases para melhor abordagem do paciente.

SUMMARY

Pulmonary involvement in Malaria

Pulmonary involvement occurs in 3 to 10% of the cases of *Plasmodium falciparum* malaria and represents the most serious complication of this infection, with a lethality of about 70%.

The understanding of its pathogenesis is still very fragmentary, however it is recognized that activation of the immune system by antigens released by the parasite plays an important role in the induction and worsening of lung damage. Capillary endothelial cells, which control the flux of fluids to the interstitial space, appear to be the most involved structure. These cells are activated by cytokines, produced by lymphocytes and macrophages during the immune response, and express receptors and molecules of adhesion, allowing for sequestration of parasitized erythrocytes and adherence of cells, which will produce locally inflammatory mediators. The inflammatory reaction and lesion of endothelial cells that ensue, together with the hemodynamic alterations induced by the capillary blockade due to the sequestration of parasitized erythrocytes and leukocytes, cause alterations of the vascular permeability and transfer of liquid to interstitial space and alveoles. Severe cases are clinically expressed by a picture of Adult Respiratory Distress Syndrome. The clinical manifestations of pulmonary involvement may start suddenly at any time during the course of malaria, even after disappearance of circulating parasites. The inducing factors are unknown. Hyperparasitemia, renal failure and pregnancy are predisposing factors. The prognosis will depend on how fast the diagnosis is established and convenient treatment initiated. If parasites are present they shall be treated with schizonticidal drugs, hemodynamic parameters continuously evaluated, preferably through a Swan-Ganz catheter. Appropriate oxygen supply and fluid balance have to be warranted. Other complications of malaria, frequently associated to the pulmonary involvement, need special attention and proper treatment. A better understanding of the pathogenesis of lung damage associated to malaria will certainly help to improve treatment and reduce morbidity and mortality.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AL-IBRAHIM, M.S. & HOLZMAN, R. - Bilateral pleural effusions with *P.falciparum* infection. Amer. J. trop.

- Med. Hyg., 24: 910-912, 1975.
2. APPLEBAUM, I.L. & SHRAGER, J. - Pneumonitis associated with malaria. Arch. Intern. Med., 74:155-162, 1944.
 3. BERGIN, J.J. - Malaria and the lung. Milit. Med., 132: 522-526, 1967.
 4. BERNARDIN, G.; FOURNIER, J.P.; QUARANTA, J.F.; MARTY, P.; DELLAMONICA, P. & MATTEI, M. - Syndrome de détresse respiratoire aigue d'évolution fatale après exsanguinotransfusion au cours d'un accès pernicieux palustre. Presse méd., 18: 1394-1395, 1989.
 5. BOULOS, M. - Clínica de la infección malarica. In: Diagnostico de Malaria. Washington, OPS, 1988. p. 23-37. (Publicación científica nº.512)
 6. BOULOS, M. - Malária. In: AMATO NETO, V. & BALDY, J.L.S., ed. Doenças transmissíveis. São Paulo, Sarvier, 1989. p. 585-599.
 7. BROOKS, M.H.; KIEL, F.W.; SHEEHY, T.W. & BARRY, K.G. - Acute pulmonary edema in falciparum malaria. New Engl. J. Med., 279: 732-737, 1968.
 8. CHAROENPAN, P.; INDRAPRASIT, S.; KIATBOONSRI, S.; SUVACHITTANONT, O. & TANOMSUP, S. - Pulmonary edema in severe falciparum malaria. Hemodynamic study and clinicophysiological correlation. Chest, 97: 1190-1197, 1990.
 9. CLARK, L.A. - Cell-mediated immunity in protection and pathology of malaria. Parasit. today, 3:300-305, 1987.
 10. CLARK, I.A.; CHAUDHRI, G. & COWDEN, W.B. - Roles of TNF in the illness and pathology of malaria. Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 83: 436-440, 1989.
 11. CORBETT, C.E.P.; DUARTE, M.I.S.; LANCELLOTTI, C.L.P., SILVA, M.A.L.G. & ANDRADE Jr, H.F. - Cytoadherence in human falciparum malaria as a cause of respiratory distress. J. trop. Med. Hyg., 92: 112-120, 1989.
 12. CORDEIRO, R.S.B.; MARTINS, M.A.; CUNHA, F.Q.; WEG, V.B.; ASSRENY FILHO, J; FLORES, C.A.; SILVA, P.M.R. & HENRIQUES, M.G.M.O. - Pharmacologically active chemical mediators in Plasmodium berghei malaria. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 81 (suppl.2): 251-254, 1986.
 13. DEATON, J.G. - Fatal pulmonary edema as a complication of acute falciparum malaria. Amer. J. trop. Med. Hyg., 19: 196-201, 1970.
 14. DUARTE, M.I.S.; CORBETT, C.E.P.; BOULOS, M. & AMATO NETO, V. - Ultrastructure of the lung in falciparum malaria. Amer. J. trop. Med. Hyg., 34: 31-35, 1985.
 15. FEIN, I.A.; RACKOW, E.C. & SHAPIRO, L. - Acute pulmonary edema in Plasmodium falciparum malaria. Amer. Rev. resp. Dis., 118: 425-429, 1978.
 16. FELDMAN, R.M. & SINGER, C. - Noncardiogenic pulmonary edema and pulmonary fibrosis in falciparum malaria. Rev. Infect. Dis., 9: 134-139, 1987.
 17. GODARD, J.E. & HANSON, R.A. - Interstitial pulmonary edema and acute malaria. Radiology, 101: 523-524, 1971.
 18. GRAU, G.E.; TAYLOR, T.E.; MOLYNEUX, M.E.; WIRJMA, J.J.; VASSALLI, P.; HOMMEL, M. & LAMBERT, P.H. - Tumor necrosis factor and disease severity in children with falciparum malaria. New Eng. J. Med., 320: 1586-1591, 1989.
 19. HOWARD, R.J. & GILLADOGA, A.D. - Molecular studies related to the pathogenesis of cerebral malaria. Blood, 74: 2603-2618, 1989.
 20. JAMES, M.F.M. - Pulmonary damage associated with falciparum malaria: a report of ten cases. Ann. trop. Med. Parasit., 79: 123-138, 1985.
 21. LOYOLA, E.G.; RODRIGUES, M.H.; GONZALEZ-CERON, L. & VACA-MARIN, M.A. - Estimates of malaria incidence. Parasit. today, 5: 384, 1989.
 22. MacCALLUM, D.K. - Pulmonary changes resulting from experimental malaria infection in hamsters. Arch. Path., 86: 681-688, 1968.
 23. MALLOY, J.P.; BROOKS, M.H. & BARRY, K.G. - Pathophysiology of acute falciparum malaria: II. Fluid compartmentalization. Amer. J. Med., 43: 745-750, 1967.
 24. MARTELL, R.W.; KALLENBACH, J. & ZWI, S. - Pulmonary oedema in falciparum malaria. Brit. med. J., 1: 1763-1764, 1979.
 25. MARTIN, C.; AUFRAY, J.P.; SAUX, P.; CHEVALIER, A.; AUBERT, C. & GOUIN, F. - Oedeme pulmonaire au cours d'un acces pernicieux palustre. Nouv. Presse méd., 11: 1638, 1982.
 26. MARTINS, M.A.; SILVA, P.M.R.; HENRIQUES, M.G.M.O. & CORDEIRO, R.S.B. - Plasmodium berghei-infected mice: lack of effect of meclizine and cimetidine on the development of pulmonary oedema. Ann. trop. Med. Parasit., 80: 491-499, 1986.
 27. POBER, J.S. - Cytokine-mediated activation of vascular endothelium. Amer. J. Path., 133: 426-433, 1988.
 28. PUNYAGUPTA, S.; SRICHAIKUL, T.; NITYANANT, P. & PETCHCLAI, B. - Acute pulmonary insufficiency in falciparum malaria: summary of 12 cases with evidence of disseminated intravascular coagulation. Amer. J. trop. Med. Hyg., 23: 551-559, 1974.
 29. ROBIN, E. D.; CROSS, C.E. & ZELIS, R. - Pulmonary edema (first of two parts). New Engl. J. Med., 288: 239-246, 1973.
 30. ROBIN, E.D.; CROSS, C.E. & ZELIS, R. - Pulmonary edema (second of two parts). New Engl. J. Med., 288: 292-304, 1973.

31. SADAVONGTVAD, C. & AVIADO, D.M. - Pathologic physiology and chemotherapy of *Plasmodium berghei*. *Exp. Parasit.*, 24: 313-326, 1969.
32. SEGURADO, A.A.C & BOULOS, M. - Artemisinina e malária grave. *Rev.Soc. bras. Med. trop.*, 25 (supl.2): 52, 1992.
33. SHAFFER, N.; GRAU, G.E.; HEDBERG, K.; DAVACHI, F.; LYAMBA, B.; HIGHTOWER, A.W.; BREMAN, J.G. & NGUYEN DIHN, P. - Tumor necrosis factor and severe malaria. *J. Infect. Dis.*, 163: 96-101, 1991.
34. SPITZ, S. - The pathology of acute falciparum malaria. *Millt.Surg.*, 99: 555-572, 1946.
35. STAUB, N.C. - Pathogenesis of pulmonary edema. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 109: 358-372, 1974.
36. STURCHLER, D. - How much malaria is there worldwide? *Parasit. today*, 5: 39-40, 1989.
37. TONG, M. J.; BALLANTINE, T.V.N. & YOUEL, D.B. - Pulmonary function studies in *Plasmodium falciparum* malaria. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 106: 23-29, 1972.
38. TOSTA, C.E. & SANTO NETO, L.L. - Citocinas e patogenia da malária. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 22: 163-170, 1989.
39. WHO EXPERT COMMITTEE ON MALARIA. 18^o report. Geneva, WHO, 1986.
40. WARRELL, D.A. - Pathophysiology of severe falciparum malaria in man. *Parasitology*, 94: S53-S76, 1987.
41. WARRELL, D.A. - Treatment of severe falciparum malaria. *J. roy. Soc. Med.*, 82 (suppl.17): 44-51, 1989.
42. WARRELL, D.A.; MOLYNEUX, M.E. & BEALES, P.F. - Severe and complicated malaria. 2nd. ed. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 84 (suppl.2): 1-65, 1990.
43. WEISS, M.L. & KUBAT, K. - *Plasmodium berghei*: a mouse model for the "sudden death" and "malarial lung" syndromes. *Exp. Parasit.*, 56: 143-151, 1983.
44. WHITE, N.J. - Clinical and pathological aspects of severe malaria. *Acta Leidensia*, 56: 27-47, 1987.
45. WONG, Y.T. - The measurement of blood oxygen in malaria with the use of oximeter. *Science*, 102: 278-279, 1945.

Recebido para publicação em 14/5/1992
Aceito para publicação em 5/10/1992