

FICHA TÉCNICA**EDITOR**

Rui Veiga Pinto

EDITORES ASSOCIADOS

Emanuel Catumbela

Esmael Tomás

CONSELHO DE REDACÇÃO

Manuel Tinta

Mahinga Ribeiro

Ndenga Tomás

Neusa Paula

Nádia Brock

Roygue Alfredo

CONSELHO CIENTÍFICO

Armando Jorge T. Lima

Conceição Pitra

Fernando Barata

Georgina Van-dúnem

Manuela Neto

Maria Helena V. Pereira

REVISÃO

Maria do Carmo Cruz

CONCEPÇÃO GRÁFICA

Leocarpo Manuel

SECRETÁRIA DA REVISTA

Anair Olim

CONTACTOS

923 167 950

revistacientifica.cse@gmail.com

www.clinicasagradaesperanca.co.ao

IMCS

477 / B / 2007

MALÁRIA: MANTÉM-SE O DESAFIO PARA QUANTIFICAR O IMPACTO DAS FORMAS GRAVES DA DOENÇA NA MORTALIDADE

Maria Lina de Menezes Antunes, MD. PhD

Uma das grandes preocupações da medicina moderna é avaliar o grau de gravidade da doença e correlacioná-la com a mortalidade, principalmente nas primeiras 24 horas de internamento do doente. A avaliação prognóstica é hoje rotina na prática médica¹. A seleção dos doentes, o tipo e a intensidade do tratamento, além de outras decisões, são influenciados pelo seu prognóstico².

Muitos índices de severidade têm sido usados para calcular a gravidade da doença, incluindo o Acute Physiology & Chronic Health Evaluation (APACHE), o Simplified Acute Physiology Score (SAPS), e o Mortality Prediction Model (MPM). Estes índices são capazes de calcular a mortalidade hospitalar padrão, por exemplo o rácio entre a mortalidade observada e a mortalidade esperada. Apesar de os modelos de predição de prognóstico contribuírem significativamente para caracterizar os doentes em estudos coortes, não são particularmente úteis para a tomada de decisão em doentes individuais, porque estes modelos de predição prognóstica não avaliam a evolução do doente durante o internamento^{2,3}.

A síndrome de disfunção múltipla de órgãos (SDMO) é uma síndrome clínica envolvente e iniciada por vários estímulos, sendo a principal causa de morbilidade e mortalidade em doentes admitidos nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs)⁴. Quando os doentes têm SDMO por vários dias consecutivos e mais de três órgãos afectados, a mortalidade é muito alta⁴. A taxa de mortalidade nas UCIs tem sido correlacionada com o número das falências de órgãos e com o grau de disfunção orgânica. A quantificação da disfunção orgânica/falência é importante por várias razões: (1) facilita a descrição da severidade da doença em diferentes UCIs e diferentes grupos de doentes, (2) minimiza a incapacidade para comparar, no tempo ou entre grupos, conferindo utilidade em séries clínicas, (3) compara tratamentos ou avalia efeitos de tratamentos experimentais e procedimentos sobre a morbilidade³.

CORRESPONDÊNCIA

Maria Lina de Menezes Antunes

Endereço: Faculdade de Medicina, UAN

E-mail: marialinaantunes@gmail.com

Vários instrumentos têm sido desenvolvidos mais recentemente para quantificar a severidade das disfunções multiorgânicas, em particular o Multiple Organ Dysfunction Score (MODS), o Logistic Organ Dysfunction Score (LODS) e o Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Todos avaliam a disfunção múltipla de órgãos como um fenómeno contínuo e dinâmico e quantificam a disfunção de órgãos individualmente. O SOFA é um dos scores mais simplificados. Foi desenvolvido pela European Society of Critical Care Medicine (ESCCM), em 1994, como um sistema para medir o estado do doente na UCI. Basicamente avalia os seis sistemas orgânicos separadamente. Diferentes variáveis e parâmetros são incluídos em cada sistema orgânico e é atribuída uma pontuação para cada estado de variação de 0 – 4; cada uma é mais tarde adicionada para calcular o SOFA score, (com o máximo de 24 pontos). O score aumenta quando a disfunção do sistema orgânico piora, e assim a avaliação da disfunção orgânica individual ou falha pode ser feita como uma avaliação do doente no seu todo. SOFA score pode ser usado para avaliar todos os doentes numa UCI. SOFA score acima de 15 pontos são associados com taxas de mortalidade superiores a 90%.

Malária por *P. falciparum* é uma das principais causas de morbidade e mortalidade nos países em desenvolvimento⁵. A Organização Mundial de Saúde (WHO), na última revisão sobre a doença efectuada em 2015⁵, ao enumerar uma listagem de complicações que definem as formas graves da doença, apresenta pela primeira vez uma formulação que se aproxima do SOFA score (utilizando a escala de Glasgow e alguns valores laboratoriais que são utilizados no SOFA), mas continua sem nomear a importância de cada uma delas. Mas é bem conhecido que a presença de múltiplas complicações resulta no aumento da mortalidade^{5,6,7}.

A gravidade da malária depende da relação entre hospedeiro (vulnerabilidade e estado imunológico) e a espécie de *Plasmodium spp* (espécie infectante e densidade parasitária)⁸. Quanto ao hospedeiro, os que se encontram mais vulneráveis às formas graves da doença são as primoinfecções, as gestantes e as crianças pequenas⁹. A periodicidade da esquizogonia sanguínea é variável, de acordo com a espécie (36 a 48 horas, no caso de *P.falciparum*)⁸. Devido à menor duração do seu ciclo tecidual, à maior produção de merozoítos durante as esquizogonias

tecidual e eritrocitária e a capacidade de infectar eritrócitos de qualquer idade, o *P.falciparum* tem a potencialidade de produzir hiperparasitemias, intimamente relacionada com a gravidade da infecção¹⁰. Além disso, o *P.falciparum* parece ser a única espécie que produz alterações na microcirculação, concorrendo assim para o surgimento de uma doença mais grave¹¹.

Após a invasão dos eritrócitos pelo protozoário acontecem, progressivamente, mudanças na membrana celular, com alteração das propriedades de transporte, exposição de antígenos de superfície e inserção de proteínas derivadas do microrganismo. Os eritrócitos infectados pelo *P. falciparum* apresentam protrusões electrodensas na sua superfície (do inglês knobs), o que facilita a aderência dessas às células endoteliais de vénulas pós-capilares e capilares de diversos órgãos, como o cérebro, pulmões e rins, além da presença de adesinas do parasita, propiciando uma maior gravidade da doença, através do fenómeno conhecido por citoaderência⁹. A propriedade de citoaderência explica a razão pela qual só os trofozoítos jovens, e não formas maduras de *P.falciparum*, são observadas no sangue periférico, já que estas são sequestradas na microcirculação¹².

Somando-se à citoaderência, existe também o processo de produção de “rosetas”, no qual as células infectadas aderem a células não-infectadas, havendo, portanto, o efeito sinérgico dos dois fenómenos na patogénese da malária grave, com formação de agregados celulares que interferem na microcirculação¹². O verdadeiro significado do fenómeno de formação de rosetas não está ainda clarificado, não existindo dados que comprovem o seu papel directo na gravidade do quadro clínico^{13,14,15,16}.

De igual modo, o papel da inflamação na patogénese da malária não está bem compreendido¹⁷. Os doentes com malária grave apresentam quadros laboratoriais que comprovam a secreção da maior parte dos mediadores que intervêm na sépsis, tal como a síndrome de resposta inflamatória sistémica (SIRS) de origem infecciosa, com possibilidade de evoluir para disfunção múltipla de órgãos e sistemas (MODS), sendo uma das mais importantes causas de morte em unidades de terapia intensiva em diversas regiões do mundo^{18,19,20}.

Então, a questão que se coloca é: porque razão os instrumentos prognósticos geralmente utilizados nas UCIs, quando aplicados às formas de malária grave, não parecem adaptados para correlacionar a mortalidade esperada e a mortalidade realmente observada?^{21,22,23,24,25}.

Um score útil seria baseado em variáveis facilmente mensuráveis no leito do doente com parâmetros mínimos de laboratório^{26,27}.

Existem poucos estudos clínicos sobre malária grave nos países em desenvolvimento, mas um dos estudos sobre doentes internados numa UCI com malária grave recentemente efectuado no nosso País²⁸ aplicou o valor do SOFA score nos primeiros 3 dias de internamento. As conclusões mostraram que a taxa de fatalidade registada foi inferior à esperada aplicando o SOFA score médio e, paradoxalmente, a análise das 4 disfunções de órgãos com poder predictivo para a mortalidade confirmou que a redução da mortalidade se verificou principalmente nos doentes com maior número de disfunções simultâneas de órgãos.

Esta conclusão vem demonstrar que é urgente a pesquisa de outros instrumentos prognósticos que devem ser utilizados nas formas de malária grave.

Na tentativa de encontrar uma escala prognóstica mais adaptada às formas graves da malária, Molyneux e colegas²⁹ descreveram indicadores clínicos e de prognóstico nas crianças com malária cerebral (Malaria prediction Score -MPS). Contudo, nenhum score estava descrito para prever a mortalidade na malária grave e complicada de um modo geral. Mishra e colaboradores, em 2007³⁰, descreveram um novo score de gravidade e prognóstico

específico para doentes adultos com malária grave (MAS) que foi testado em 248 doentes indianos no Hospital Geral Ispat, Rourkela, Estado de Orissa. O estudo de base hospitalar foi realizado em doentes com mais de 12 anos de idade, com diagnóstico de malária grave por *P. falciparum* que preencheram os critérios da WHO. Foi incluída a malária cerebral (coma), anemia grave (hemoglobina <5 g/dL), insuficiência renal (creatinina > 3 mg/dL), síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), hipoglicemia (glicose <40 mg/dL), colapso circulatório ou choque, coagulação intravascular disseminada, convulsões generalizadas repetidas, acidose metabólica (pH <7,25), hemoglobinúria macroscópica, hiperparasitemia (> 5%) ou icterícia (bilirrubina > 3 mg/dL). Todos os doentes eram sintomáticos. MSA (Malaria Score for adults) resultou então de uma modificação da fórmula MPS (Malaria prediction Score), preconizada por Molyneux e colaboradores, e que era mais direcionada para a malária grave nas crianças. O MSA varia entre 0 a 10 pontos e é obtido com a seguinte fórmula: MSA = 1 (anemia severa) + 2 (insuficiência renal aguda) + 3 (distress respiratório) + 4 (malária cerebral) .

A mortalidade foi calculada em 2% para MSA 0 - 2; 10% para MSA 3-4, 40% de MSA 5-6 e 90% para MSA 7 ou mais. O estudo acima referenciado mostrou uma sensibilidade de 89,9% e um valor predictivo de 94,1% quando 5 é tomado como o valor de corte, embora careça de validação nas diferentes áreas geográficas. Portanto, o desafio mantém-se: impõe-se a realização de um estudo randomizado, que inclua países com alta incidência da doença, para a validação deste score e, ao mesmo tempo, procurar outras alternativas no que se refere a instrumentos prognósticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferreira, f. L., bota, d. P., boss, a., melot, c. & vincent, j. L. 2001. Serial evaluation of the sofa score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*, 286, 1754-8. Pmid 11594901
2. Moreno, r., vincent, j.l, matos, r., mendonça, a., cantraine, f., thijs, l. J., takala, sprung, c., antonelli, m., bruining, h., willatts, s. 1999 o uso da pontuação máxima sofa para quantificar a disfunção de órgãos/falha nos cuidados intensivos. Resultados de um estudo prospectivo, multicêntrico. Grupo de trabalho sobre sepsis relacionada problemas da esicm. *Intensive care med.* 25 (7):686-96 pmid 10470572 .
3. Cabré, l., mancebo, j., solsona, j. F., saura, p., gich, i., blanch, l., carrasco, g., martin, m. C. & bioethics working group of the semicyucabrè, l. 2005. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of sequential organ failure assessment scores in decision making. *Intensive care med.* 31, 927-933.

4. Janssens, u., graf, c., graf, j., radke, p. W., konigs, b., koch, k. C., lepper, w., vom dahl, j. & hanrath, p. 2000. Evaluation of the sofa score: a single-center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. Sequential organ failure assessment. *Intensive Care Med.*, 26, 1037-45.
5. Who 2015. Guidelines for the treatment of malaria – 3rd edition. Geneva-switzerland isbn 978 92 4 154912 7 .
6. Gomes, a. P., vitorino, r. R., costa, a. P., mendonça, e. G., oliveira, m. G. A. & siqueira-batista, r. R. 2011. Malária grave por *plasmodium falciparum*. *Ver bras ter intensiva*, 23, 358-369.
7. Sarkar, p. K., ahluwalia, g., vijayan, v. K. & talwar, a. 2010. Critical care aspects of malaria. *Journal of intensive care medicine*, 25, 93-103.
8. Clark, i. A. & schofield, l. 2000. Pathogenesis of malaria. *Parasitol today*, 16, 451-4.
9. Dondorp, a. M., lee, s. J., faiz, m., mishra, s. K., price, r., tjitra, e., than, m., htut, y., mohanty, s. & yunus, e. B. 2008. The relationship between age and the manifestations of and mortality associated with severe malaria. *Clinical infectious diseases*, 47, 151-157.
10. Vásquez, a. M. & tobón, a. 2012. Mecanismos de patogenia en la malaria por *plasmodium falciparum*. *Biomédica*, 32.
11. Marchiafava, e. 1884. On summer-autumn malarial fevers in THOMPSON, d. J. (ed.) 1 ed.
12. Miller, l. H., baruch, d. l., marsh, k. & doumbo, o. K. 2002. The pathogenic basis of malaria. *Nature*, 415, 673-679.
13. Ringwald, p., peyron, f., lepers, j. P., rabarison, p., rakotomalala, c., razanamparany, m., rabodonirina, m., roux, j. & le bras, j. 1993. Parasite virulence factors during *falciparum* malaria: rosetting, cytoadherence, and modulation of cytoadherence by cytokines. *Infection and immunity*, 61, 5198-5204.
14. Carlson, j., nash, g. B., gabutti, v., al-yaman, f. & wahlgren, m. 1994. Natural protection against severe *plasmodium falciparum* malaria due to impaired rosette formation. *Blood*, 84, 3909-3914.
15. Al-yaman, f., genton, b., mokela, d., raiko, a., kati, s., rogerson, s., reeder, j. & alpers, m. 1995. Human cerebral malaria: lack of significant association between erythrocyte rosetting and disease severity. *Trans r soctrop med hyg.*, 89, 55-8.
16. Carlson, j., helmsby, h., hill, a. V., brewster, d., greenwood, b. M. & wahlgren, m. 1990. Human cerebral malaria: association with erythrocyte rosetting and lack of anti-rosetting antibodies. *Lancet*, 336, 1457-60.
17. Dondorp, a. M. 2008. Clinical significance of sequestration in adults with severe malaria. *Transfusion clinique et biologique*, 15, 56-57.
18. Francischetti, i. M., seydel, k. B. & monteiro, r. Q. 2008. Blood coagulation, inflammation, and malaria. *Microcirculation*, 15, 81-107.
19. Costa, t. C., conrado, t. M., Brito, d. V. B. M., de Brito, m. T. F. M. & de Souza Aarão, t. L. 2015. O papel das citocinas pró-inflamatórias ifn-γ e tnf-α na malária grave - revisão de literatura. *NewsLab*, 127.
20. Day, n. P. J., hien, t. T., schollaardt, t., loc, p. P., van chuong, l., chau, t. T. H., mai, n. T. H., phu, n. H., sinh, d. X. & white, n. J. 1999. The prognostic and pathophysiologic role of pro-and anti-inflammatory cytokines in severe malaria. *Journal of infectious diseases*, 180, 1288-1297.
21. Koh, k., chew, p. & kiyu, a. 2004. A retrospective study of malaria infections in an intensive care unit of a general hospital in Malaysia. *Singapore Med j.*, 45, 28-36.
22. Krishnan, a. & Karnad, d. R. 2003. Severe *falciparum* malaria: an important cause of multiple organ failure in Indian intensive care unit patients. *Crit Care Med.*, 31, 2278-84.
23. Lalloo, d. G., Trevett, A. J., Paul, M., Korinhona, A., Laurenson, I. F., Mapao, J., Nwokolo, N., Danga-christian, B., black, J. & Saweri, a. 1996. Severe and complicated *falciparum* malaria in Melanesian adults in Papua New Guinea. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 55, 119-124.
24. Marks, m., gupta-wright, a., doherty, j. F., singer, m. & walker, d. 2014. Managing malaria in the intensive care unit. *Br j anaesth.*, 113, 910-21.
25. Marks, m. E., armstrong, m., suvari, m. M., batson, s., whitty, c. J. M., chiodini, p. L., Bellinghan, g. & doherty, j. F. 2013. Severe imported *falciparum* malaria among adults requiring intensive care: a retrospective study at the hospital for tropical diseases, London. *BMC infectious diseases*, 13, 118.
26. Marsh, K., forster, D., Waruiru, C., Mwangi, I., Winstanley, M., Marsh, V., Newton, C., Winstanley, P., Warn, P., Peshu, N. & et al. 1995. Indicators of life-threatening malaria in African children. *N engl j Med.*, 332, 1399-404.
27. Phillips, A., Bassett, P., Zeki, S., Newman, S. & Pasvol, G. 2009. Risk factors for severe disease in adults with *falciparum* malaria. *Clin Infect Dis.*, 48, 871-8.
28. ANTUNES, Maria Lina, Malária grave: marcadores clínicos e imunológicos de gravidade e prognóstico, 2016, Tese, <http://hdl.handle.net/10362/19017>.
29. M. E. Molyneux t. E. Taylor j. J. Wirima a. Borgsteinj. 1989. Clinical Features and Prognostic Indicators in Paediatric Cerebral Malaria: A Study of 131 Comatose Malawian Children. *An International Journal of Medicine*, volume 71, issue 2, may 1989, pages 441-459.
30. Mishra, s. K., panigrahi, p., mishra, r. & mohanty, s. 2007. Prediction of outcome in adults with severe *falciparum* malaria: a new scoring system. *Malaria journal*, 6, 6-24.