

Malária e suas repercussões oftalmológicas – uma revisão

Malaria and its ophthalmic repercussions – a review.

Nayara Santos Soares ¹, Ana Carolina de Carvalho Almeida Boson ¹, Camila da Gama Campos ¹,
Júlia de Souza Araújo ¹, Rafaella Britto ¹, Benedito Antônio de Souza ²

Resumo

Introdução: A malária, uma das moléstias de cunho parasitário mais importantes do mundo, é causada pela picada do mosquito *Anopheles* quando infectado pelo protozoário do gênero *Plasmodium*. Tendo em vista essa afecção parasitária, é importante ressaltar sua prevalência nos países com clima tropical e subtropical, trazendo consequências significativas na morbimortalidade destas populações. **Objetivo:** Esse trabalho tem como fim a explanação sobre o tema malária e suas manifestações clínico patológicas, abordando também os seus diagnósticos e tratamentos. O foco, contudo, é a repercussão oftalmológica provocada pela doença. **Método:** revisão bibliográfica. **Conclusão:** Sabemos que o principal agente causador da malária que afeta o SNC e os olhos é o *P. falciparum*, sendo esta forma de malária a mais grave. Como fisiopatologia, temos processos inflamatórios e obstrutivos causado pela infecção. A principal estrutura oftálmica a ser afetada é a retina, podendo também envolver manifestações clínicas diversas, levando a severas consequências no aparelho visual do afetado. Tornando importante incluir no protocolo do diagnóstico, evolução e tratamento a fundoscopia, pois, após a confirmação da existência da forma malárica retiniana, deve-se buscar o tratamento adequado, considerando que a evolução indica para a forma cerebral da doença, com risco de evoluir para morte do paciente.

Palavras chave: malária; oftalmopatia malárica; oftalmopatia/diagnóstico; oftalmopatia/tratamento; malária grave.

Abstract:

Introduction: Malaria, one of the most important parasitic diseases that imprints the world, is caused by the bite of infected *Anopheles* with the protozoa of the genus *Plasmodium*. In view of this parasitic disease, it is important to emphasize its prevalence in countries with tropical and subtropical climate, bringing significant consequences for the mortality of these populations. **Objective:** This work aims at

1. Graduando do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Docente, médico, do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: naymedsoares@gmail.com

Recebido em 28/01/2016

Aceito, após revisão, em 23/03/2016

the explanation of the theme malaria and its clinical pathological manifestations while also addressing their diagnoses and treatments. The focus, however, is to elucidate the effect caused by ocular disease. Method: A literature review. Conclusion: We know that the main causative agent of malaria that affects the CNS and eyes is *P. falciparum*, which is the most severe form of malaria. As pathophysiology, obstructive and inflammatory processes by infection are involved. The main ophthalmic structure to be affected is the retina, which may also involve different clinical manifestations, leading to severe consequences in the affected visual apparatus. Making it important to include in the diagnostic protocol , progression and treatment fundoscopy , because after confirmation of the existence of retinal malaria form , should seek proper treatment, whereas the trend indicates to the cerebral form of the disease , with risk of developing to patient's death.

Keywords: malaria; malaria ophthalmopathy; ophthalmopathy/diagnosis; ophthalmopathy/treatment; severe malaria.

Introdução

Também conhecida como paludismo, febre palustre, impaludismo, maleita ou sezão, a malária foi primeiramente citada na era pré-cristã, por Hipócrates. Foi ele quem descreveu as suas características de ocorrência sazonal e de febre com padrão paroxístico e intermitente. Entretanto, foi somente no início do século XIX que o termo malária teve origem.¹

É uma doença infecciosa, não contagiosa, de evolução crônica, com manifestações episódicas de caráter agudo e, que acomete milhões de pessoas nas zonas tropicais e subtropicais do globo.² Tem grande incidência no mundo, e afeta principalmente os países tropicais. A transmissão é veiculada pela picada da fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*,

infectado pelo protozoário do gênero *Plasmodium*. No Brasil já foram encontradas treze espécies de anofelinos naturalmente infectados, porém somente algumas estão relacionadas com a transmissão da doença² e o lugar mais acometido é a região Amazônica, onde condições climáticas como temperatura, umidade e precipitação favorecem o ciclo da doença.³

Quatro espécies têm sido descritas como causadoras da malária humana: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malarie* e *Plasmodium ovale*, sendo que recentemente foi descrita uma nova espécie causadora de doenças em humano, *Plasmodium knowlesi*.

O *P. falciparum* é o agente causador da forma grave da malária, que afeta múltiplos órgãos do corpo humano, inclusive o olho e o sistema nervoso central. As complicações da malária não dependem somente da espécie do *Plasmodium*, mas também da intensidade da parasitemia e das condições do hospedeiro, no caso, o humano.⁵

O acometimento ocular que geralmente manifesta-se concomitante ao comprometimento cerebral, apresenta desde sintomas raros como amaurose, neuralgia do trigêmio, ceratite por *Herpes simplex*, paralisia do nervo oculomotor e cegueira cortical; até alterações mais frequentes como hemorragias retinianas, edema de papila e exsudatos algodonosos.⁶ A retina e o tecido cerebral possuem a mesma origem embriológica, o neuroectoderma; e por isso apresentam semelhanças tanto estruturais como funcionais. Diante disso, o estudo da retina possibilita avaliar possível acometimento cerebral nos pacientes com malária.⁵

Agente etiológico

Os parasitas causadores da malária são protozoários pertencentes à família *Plasmodiidae* e ao gênero *Plasmodium*. Atualmente são conhecidas cerca de 150 espécies em diferentes hospedeiros vertebrados. Destas, apenas cinco parasitam o homem: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*,

Plasmodium malariae, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium knowlesi*

O *P. vivax* é o mais amplamente distribuído pelas zonas tropicais e subtropicais do globo. O *P. falciparum*, comparado às outras espécies, causa maior morbidade e mortalidade, e apresenta-se hoje como um grave problema terapêutico, devido à crescente resistência à cloroquina e outras drogas, sendo detectado na maioria das zonas endêmicas conhecidas².

Epidemiologia

A malária é uma doença distribuída em todo mundo, estima-se que 500 milhões de casos ocorrem a cada ano e que 1,5 a 2,7 milhões de casos evoluem para o óbito. Dentre os países acometidos 45 estão na África, 21 nas Américas, 14 no Mediterrâneo, 8 no Sudeste Asiático, 9 no Oeste Pacífico e 4 na Europa⁷.

Atualmente, a malária no Brasil tem predomínio absoluto na Amazônia Legal, que corresponde aos estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins. (FONTE: MS-SVS, 2013). No ano de 2009, foram registrados 306.908 casos de malária no Brasil, sendo que 99,8% dos casos estão na região amazônica⁹.

Fisiopatologia da malária cerebral

Fisiopatologia da malária cerebral

A malária cerebral humana é a manifestação mais grave da doença e apresenta patogênese complexa, sendo definida como uma

encefalopatia difusa potencialmente reversível que pode cursar ou não com crises epiléticas. O Sistema Nervoso Central (SNC) é considerado um sítio imunologicamente privilegiado devido à barreira hematoencefálica (BHE), composta por junções intercelulares especializadas. Porém, durante condições inflamatórias, a permeabilidade da barreira pode ser alterada, permitindo o desenvolvimento de resposta imune no SNC. Alterações morfológicas, como ativação da micróglia, redistribuição de astrócitos, modificações na BHE e dano neuronal, resultantes da ativação endotelial e sequestro de eritrócitos parasitados na microcirculação cerebral, já foram identificadas nos portadores da malária cerebral⁹.

Existem duas teorias principais que tentam explicar a patogênese da malária cerebral. A teoria da obstrução mecânica sugere que a malária cerebral é uma consequência direta do sequestro de eritrócitos, que acarreta na obstrução do fluxo cerebral e hipóxia cerebral. Por outro lado, a teoria da inflamação sugere que é resultado de uma resposta imune exacerbada, na qual citocinas tipo T-helper 1 (TH1) apresentam um papel central no processo¹⁰.

Fisiopatologia da retinopatia malárica

Existem várias hipóteses para explicar como ocorre a retinopatia malárica. Dentre estas, selecionamos as duas principais: Hipóxia e

edema intracelular reversível e Deficiência nutricional como fator subjacente para a retinopatia da malária⁵.

Uma função importante dos glóbulos vermelhos é transportar oxigênio, mas nos pacientes maláricos há um prejuízo na oxigenação devido à infestação do protozoário nas hemácias. O sequestro eritrocitário é comum na infestação pelo *Plasmodium falciparum* e causa hipóxia, oclusão do vaso e falhas de enchimento capilar. De acordo com relatório recente da Beare et al., verificou-se que os problemas de retina em pacientes com malária não foram relacionados com a perda da acuidade visual. A isquemia associada a insulto hipóxico é um importante estado patológico encontrado tanto na retina quanto no olho do paciente com malária grave¹¹.

Alguns autores não concordam com o conceito de hipóxia e oclusão associados a sequestro de células vermelhas, como Heróli et al, ao observar que a barreira sanguínea e o fluxo vascular da retina permanecem normais, apesar das características patológicas generalizadas e assim propôs que a deficiência nutricional deve ser a causa da retinopatia malárica.

Alguns problemas nutricionais são relacionados com a retinopatia malárica. A deficiência de folato é mencionada como uma causa de hemorragia da retina em malária grave e em casos associados com anemia, há maior

chance de desenvolver a retinopatia da malária. Além disso, Lewallen et al. relataram que a retinopatia da malária está associada com baixos níveis séricos de vitamina A, assim a deficiência de vitamina A é um fator que agrava a retinopatia malárica⁵.

Quadro clínico

A malária é uma das doenças febris agudas presentes na atualidade, sendo que o seu quadro clínico típico é marcado por febre alta (na forma de febre com episódios paroxísticos, variando de acordo com o plasmódio infectante), calafrios, sudorese profusa, cefaleia e astenia, podendo ainda haver sintomas prodrômicos, como náuseas, vômitos, fadiga e anorexia⁵.

Há ainda relatos de malária assintomática ou mesmo com febre baixa. O período de incubação varia de 8 a 40 dias na maioria dos casos, sendo determinado por alguns fatores, como recaídas e uso de antimaláricos para profilaxia⁵.

Entretanto, quando se trata de malária cerebral, devemos levar em conta que ela se manifesta através de alterações dos níveis de consciência, crises de epilepsia, sinais neurológicos focais e alterações comportamentais e cognitivas⁷.

Os sintomas neurológicos também estão presentes nas sequelas, predominando em 5% dos adultos e em 10-28% das crianças. Além disso, há diferença quanto aos tipos de sequelas

ao dissociarmos esses dois grupos, sendo mais comum as alterações oftalmológicas em adultos⁷.

Outras diferenças que ocorrem entre esses grupos envolvem a evolução para o coma, que é gradual e frequente após crises epiléticas nas crianças, e no adulto é de evolução rápida e normalmente ocorre após episódios de sonolência, agitação ou delirium em 2 ou 3 dias ou ocorre após crises epiléticas⁷.

Quanto a essas crises, elas ocorrem em mais de 60% das crianças e em apenas 20% dos adultos. As alterações retinianas ocorrem em cerca de 60% das crianças e nos adultos há predominância da síndrome do neurônio motor superior, bem menos frequente envolve alterações retinianas e sinais neurológicos⁷.

A retinopatia na malária é caracterizada por hemorragias retinianas variadas, podendo haver manchas de Roth (figura 1), sendo manchas hemorrágicas retinianas, de aspecto central esbranquiçado ou algodinoso, constituída por lesões perivasculares que atingem a camada de fibras nervosas da retina; e palidez da retina, papiledema, descoloração vascular e exsudatos algodinosos. Outras manifestações menos comuns que podem ocorrer são amaurose malárica, nevralgia do trigêmeo, ceratite por Herpes simplex, paralisia do nervo oculomotor e cegueira cortical¹².

Quando ocorre hemorragia retiniana é um fator indicativo de desenvolvimento da malária cerebral. Quando de grandes proporções, o quadro hemorrágico é comumente associada a resultados de sobrevida inferiores aos relacionados a hemorragias periféricas⁴.

As hemorragias retinianas são predominantemente brancas na região central, localizadas na região interna da retina, sendo

denominadas de manchas de Roth (figura 1). Nos casos mais severos, podem estar em grande número, superando mais de 120 manchas hemorrágicas em cada olho e podem até estar sobrepostas umas às outras. Quando de grandes proporções e acompanhado de sensação de ardor, podem se estender até o espaço pré-retiniano¹³.

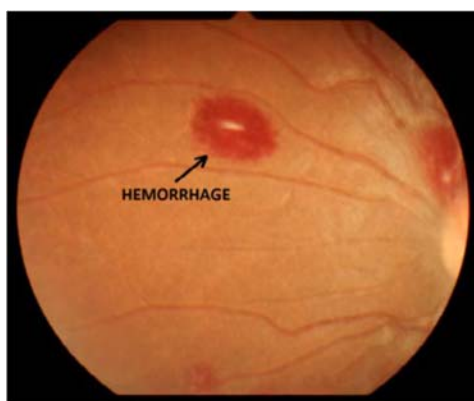


Figura 1. Imagem de paciente com retinopatia malárica, observando as manchas de Roth.

Fonte: JOSHI, Vinayak S. et al. Automated Detection of Malarial Retinopathy-Associated Retinal Hemorrhages. *Investigative ophthalmology & visual science*, v. 53, n. 10, p.6582-6588, 2012.

Pode ainda ocorrer clareamento da retina afetando a mácula, tornando-a também esbranquiçada. O clareamento da mácula é caracterizado por uma opacificação irregular da retina centralizado na fóvea, poupando a sua parte central, que é denominada de fovéola,

frequentemente se estendendo entre as arcadas vasculares¹³.

Quando este clareamento ocorre apenas na parte externa da mácula, é denominado de clareamento periférico, aparentemente similar ao clareamento da mácula, mas se localiza fora das arcadas temporais vasculares ou pode ter um

padrão de mosaico localizado na parte periférica¹³.

Manchas claras na periferia estão associadas com a malária grave, mas se diferenciam por terem contornos menos demarcados, uma coloração esbranquiçada e brilhante de menor intensidade, e por ainda ter grande quantidade de exsudatos algodinosos distribuídos difusamente¹³.

Referente ao clareamento capilar é quando os capilares da retina e vênulas posteriores se tornam mais proeminentes em relação ao fundo coroidal¹³.

Ocorrem ainda mudanças vasculares, havendo descoloração dos vasos da retina, tornando-os alaranjados ou esbranquiçados. Podem ainda haver discreta faixa de vasos quanto ramos periféricos; sendo as faixas de cor branca ou alaranjada, com vasos alargados, de maneira contínua ou não, delineando uma margem imaginária de coluna de sangue¹³.

O papiledema não é específico da malária e pode ocorrer em outras enfermidades. A presença dele na malária cerebral, independente de outros fatores, aumenta as chances de evolução da doença para o óbito. Mas, vale a pena ressaltar que, quando presente sem o clareamento retiniano, alterações dos vasos ou hemorragias com coloração esbranquiçada ao centro, o examinador deve

sempre investigar outras causas de aumento da pressão craniana¹³.

Complicações da malária ocular

Um estudo envolvendo 144 crianças do Malawi revelou dois quesitos distintos e decisivos para o prognóstico da doença cerebral relacionados aos achados pelo exame oftalmoscópico: edema da papila e edema retinal extramacular. O risco relativo de morte em pacientes com edema da papila foi de 6,7 vezes maior do que em pacientes sem edema da papila. Edema retiniano extramacular foi associado com um aumento de 2,9 vezes no risco relativo de morrer. A taxa de mortalidade em pacientes com nenhum desses sinais foi de apenas 1,3 % em comparação com uma taxa de mortalidade de 9,2%¹⁴.

Outros estudos sugerem que as lesões oculares mais frequentes na malária ocular são as hemorragias subconjuntivais e retinianas. Podendo ocorrer tanto na malária por *P.falciparum* quanto por *P.vivax*. A redução da acuidade visual pode ser irreversível⁷.

Diagnóstico

O diagnóstico da malária é clínico e laboratorial. É necessário que o paciente apresente quadro clínico característico e parasitemia comprovada por exames específicos - microscopia, técnicas de imunodiagnóstico e diagnóstico molecular.

Malária e suas repercussões oftalmológicas

Vale ressaltar que em áreas endêmicas de malária, a parasitemia é pouco específica para o diagnóstico da doença, já que pode ser um achado incidental de outra infecção parasitária, muitas vezes assintomática¹³.

A malária cerebral com complicação de retinopatia fecha o diagnóstico. Alterações oftalmológicas e encefalopatia difusa específica

são usadas para confirmar o diagnóstico. Por sua vez, a retinopatia da malária é patognomônico da malária cerebral⁴.

Para o diagnóstico da malária cerebral são usados os seguintes critérios⁴:

- Escala de Blantyre coma ≤ 2 ; (tabela 1)
- Parasitemia por *P. falciparum*;
- Coma sem outra causa associada.

RESPOSTA MOTORA	PONTUAÇÃO
Localiza estímulos sonoros	2
Retira extremidade com estímulo doloroso	1
Resposta ausente	0
RESPOSTA VERBAL	
Resposta verbal apropriada	2
Choro ou gemido inapropriado	1
Ausência de resposta	0
MOVIMENTOS DOS OLHOS	
Dirigidos	1
Não dirigidos	0

Tabela 1 – Escala de coma de Blantyre que é uma modificação da escala de coma de Glasgow pediátrica para classificar o coma malárico.

Para o diagnóstico da retinopatia da malária é realizado a fundoscopia para constatar as alterações retinianas ocasionadas pela doença. A retinopatia da malária apresenta quatro componentes principais: branqueamento da retina; alterações dos vasos; hemorragias

retinianas e papiledema, sendo que apenas as duas primeiras são mais específicas da malária¹³.

O branqueamento da retina pode acontecer na mácula ou na periferia. Quando acomete a mácula é chamado branqueamento macular. Consiste em uma opacificação

irregular da retina centrada na fóvea, mas que poupa a fóvea central ou foveola. Quando ocorre fora da mácula é chamado branqueamento periférico¹³.

As alterações nos vasos causa uma descoloração dos vasos da retina para alaranjado ou branco². As hemorragias tem a característica de serem branco-centradas. Em muitos casos elas podem ser muito numerosas e sobrepostas. Ocasionalmente, podem se estender para o espaço pré-retinal¹³.

O papiledema é causado por aumento de pressão intracraniana e não é específico da malária. Quando presente na retinopatia da malária, ele aumenta o risco de desfechos fatais, independentemente¹³.

Tratamento

O tratamento da malária é feito de acordo com sua etiologia. São usados esquemas terapêuticos específicos dependendo do parasita que acomete e da gravidade da doença⁴.

Na malária grave causada por *Plasmodium falciparum* o tratamento de escolha consiste no artesunato por via intravenosa (2,4 mg/kg na dose de ataque por via endovenosa, seguida de 1,2 mg/kg administrados após 12 e 24 horas da dose de ataque. Em seguida, manter uma dose diária de 1,2 mg/kg durante 6 dias). Conforme evolução clínica, continuar o tratamento com doses diárias por via oral, até completar 7 dias, e associar à clidamicina via

intravenosa durante todo o tratamento (20 mg/kg/dia, dividida em 3 doses diárias, por 7 dias). O tratamento alternativo consiste no uso de artemeter por via intramuscular por 5 dias (3,2 mg/kg na dose de ataque por via intramuscular. Após 24 horas aplicar 1,6mg/kg por dia, durante mais 4 dias). De acordo com a situação clínica, continuar o uso em doses diárias por via oral, também associado à Clidamicina intravenosa por 7 dias⁴(20 mg/kg/dia, dividida em 3 doses diárias).

Conclusão

De acordo com o abordado neste trabalho, o principal agente causador da malária que afeta o SNC e os olhos é o *P. falciparum*, sendo esta forma de malária, a mais grave. Entretanto, como já citado, as complicações da malária envolvem a intensidade da parasitemia e as condições imunológicas do hospedeiro, principalmente.

A principal estrutura a ser afetada no olho é a retina, podendo ocorrer: branqueamento da retina, hemorragias retinianas com manchas de Roth, anormalidades vasculares, exsudatos algodinosos e papiledema. Todavia, outros sinais ainda podem aparecer.

Existem duas teorias principais que tentam explicar a patogênese da malária cerebral. A teoria da obstrução mecânica, que sugere que há sequestro de eritrócitos, causando

obstrução do fluxo e hipóxia cerebral. Já a teoria da inflamação sugere que seja acarretado por uma resposta imune guiada por citocinas Th1 agindo de maneira exacerbada.

Os critérios para o diagnóstico da forma cerebral envolvem escala de Blantyre coma menor ou igual a 2, parasitemia por *P. falciparum* e coma sem outra causa associada. Entretanto, o diagnóstico da forma retiniana é baseado na fundoscopia bem feita, quando pode ser constatada as alterações retinianas.

Sendo assim, após a confirmação da existência da forma malárica retiniana no paciente, deve-se buscar o tratamento. Como existem diferentes tipos de agentes (*P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax* e *P. malarie*), precisa orientar para um tratamento específico, selecionando o mais seguro conforme a etiologia do agente causador. Desta forma, surge a importância de se conhecer as outras formas de malária e sua gravidade correspondente, para evitar um manejo errôneo.

A importância de se detectar a retinopatia malárica através da fundoscopia com dilatação pupilar é baseada no fato de que a sua presença praticamente confirma o diagnóstico de malária severa, e a sua severidade prediz a indução para o estado de coma prolongado e morte. O conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da malária pode auxiliar na descoberta de novos fármacos capazes de bloquear a habilidade do parasita em metabolizar a hemoglobina, assim

como impedir a aderência e o sequestro de hemácias parasitadas no interior da microvasculatura. Novas estratégias intervencionistas fazem-se necessárias para que se possa reduzir a alta mortalidade desta doença, sobretudo na população infantil¹³.

Referências

1. Neves DP. Parasitologia Humana. 11º edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.
2. Veronesi. Tratado de Infectologia. 3º edição. São Paulo: Editora Atheneu. 2005.
3. Farhat CK, Carvalho LH, Succi RC. Infectologia pediátrica. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2008.
4. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da malária. Rio de Janeiro: 2012.
5. Wiwanitkit V. Malarial Retinopathy: the Summary on Contemporaneous Hypothesis. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2012; 1(3), 63-4
6. Silva PRM. et al. Malária ocular: estudo histopatológico experimental das alterações coriorretinianas. Arq Bras Oftalmol. 2003; 66: 305-309.
7. Mourao FR et al. A vigilância da malária na Amazônia Brasileira. Biota Amazônia. 2014; 4(2): 161-168.

8. De Miranda AS et al. Sintomas neurológicos agudos e residuais na malária. *Rev Bras Neurol.* 2010; 46(3): 35-41.
9. Lacerda-Queiroz N, Teixeira MM, Teixeira AL. Imunopatogenêse da Malária Cerebral. *Rev Bras Neurol.* 2008; 44: 13-19.
10. Beare NA., Southern C, Kayira K, Taylor TE, Harding SP. Visual outcomes in children in Malawi following retinopathy of severe malaria. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88(3):321-24.
11. Joshi VS. et al. Automated Detection of Malarial Retinopathy-Associated Retinal Hemorrhages. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2012; 53(10): 6582-88.
12. Beare NAV et al. Malarial Retinopathy: A Newly Established Diagnostic Sign in Severe Malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 75(5): 790-97.
13. Lewallen S et al. Retinal findings predictive of outcome in cerebral malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1996; 90(2): 144-6.
14. Melo A, Carvalho R, Rodrigues ML, Figueiredo JF. Manifestações oculares nos pacientes com malária em tratamento ambulatorial. *Rev. bras. oftalmol.* 2002; 61(6):434-38.