

HIV and Malaria during pregnancy: a case report

VIH e malária durante a gravidez – um caso clínico

Catarina Moura Oliveira Marques*, Mafalda Simões*, Augusta Borges**, Isabel Biscaia***, Kamal Mansinho****
 Maternidade Dr. Alfredo da Costa – Centro Hospitalar Lisboa Centra

Abstract

Usually, malaria has a more severe presentation during pregnancy. Adverse maternal and perinatal outcomes associated with malaria include maternal anemia, maternal death, miscarriage, fetal growth restriction, preterm birth and perinatal death. We report a case of a pregnant 32-year-old African patient, nulliparous, with multiple episodes of malarial disease during pregnancy who was admitted at 37 weeks gestation presenting with fever, chills, sweating, myalgia, visual alterations, headaches and arterial hypertension. Fetal death was diagnosed and blood test showed anemia of 8.5g/dL, elevated LDH (2850 U/L), proteinuria of 150 mg/dL, and uric acid of 7.5 mg/dL. *P. falciparum* was identified on a blood smear and serological testing revealed positivity for HIV infection. Fetal and placental histopathology detected malarial pigment in fetal organs and morphological alterations of active chronic malaria in the placenta.

Keywords: Malaria; Pregnancy; HIV and malaria co-infection.

INTRODUÇÃO

Malária é uma doença infecciosa causada por protozoários do género *Plasmodium*, transmitidos ao homem pela picada do mosquito do género *Anopheles*. São 5 as espécies capazes de causar malária humana, *Plasmodium (P.) falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi*¹. O *P. falciparum* é o mais associado a morbidade e mortalidade na gravidez².

O Relatório Mundial sobre Malária da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2011³ refere 216 milhões de casos de malária diagnosticados em 2010 (81% em África) e 655.000 óbitos (91% em África). Na gravidez, a prevalência de malária materna é de 28% em áreas onde a malária é endémica e 1,8 a 17,4% em áreas não endémicas⁴. Devido às migrações populacionais entre Portugal e os países situados em regiões endémicas, a

malária, na sua forma importada, continua a aparecer de forma esporádica em Portugal⁵, não sendo conhecido o número de grávidas afetadas.

Na gravidez, o quadro clínico da malária tende, habitualmente, a ser mais grave e as características clínicas variam de acordo com o padrão de transmissão (áreas de transmissão estável/endémica ou instável) e o grau de imunidade adquirida até ao início da gravidez. Em áreas com transmissão estável, nomeadamente África subsariana e regiões da Oceânia, em que a taxa de inoculação entomológica é superior a 10 picadas infetantes por pessoa por ano, a malária na grávida é predominantemente assintomática, sendo no entanto a principal causa de anemia materna e de baixo peso ao nascer^{6,7}. Independentemente da área geográfica e do padrão de transmissão, a densidade parasitária é mais elevada no sangue periférico da mulher grávida, em comparação com a mulher não grávida². Adicionalmente, o facto de a placenta constituir um local propício para sequestração e multiplicação do parasita, torna as grávidas mais suscetíveis à infeção, tendo maior risco de complicações.

As principais complicações maternas e perinatais associadas à malária durante a gravidez são: anemia materna, morte materna, aborto, restrição de crescimento fetal (RCF), parto pré-termo, baixo peso ao nascimento e morte perinatal².

*Interna do Internato Complementar de Obstetrícia e Ginecologia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa

**Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna, Maternidade Dr. Alfredo da Costa.

***Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica, Maternidade Dr. Alfredo da Costa

**** Diretor de Serviço, Diretor de Serviço de Doenças Infecciosas e Medicina Tropical do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental/Hospital de Egas Moniz. UEL Clínica das Doenças Tropicais, Instituto de Higiene e Medicina Tropical/Universidade Nova de Lisboa

CASO CLÍNICO

Reportamos um caso clínico referente ao ano de 2006, de uma grávida de 32 anos, melanodérmica, natural e residente na Guiné-Bissau, nulípara, com história de múltiplos episódios de paludismo na gravidez, tendo sido vigiada no país de origem até às 37 semanas, altura em que chegou a Portugal. Negava ter realizado profilaxia para malária durante a gravidez e não sabia especificar terapêutica efetuada durante os episódios de paludismo. Às 37 semanas e 2 dias de gestação, recorre ao serviço de urgência (SU) da nossa instituição por febre, calafrios, sudorese, mialgias, alterações visuais e cefaleias, acompanhadas por contractilidade uterina. À observação, a grávida apresentava mucosas descoradas, temperatura axilar de 38.5°C e pressão arterial 190/100mmHg. Perante a dificuldade em detetar o foco cardíaco fetal, foi realizada ecografia com sonda abdominal que confirmou morte fetal. Foi internada no bloco de partos, tendo iniciado indução do trabalho de parto com perfusão de ocitocina e ocorrido um parto eutócico cerca de 6 horas depois, com nado morto do sexo masculino com 2150 g, correspondendo ao percentil 2 nas curvas de crescimento fetal de Yudkin⁸. As análises realizadas à entrada revelaram anemia normocítica e normocrômica (Hb 8.5g/dL), LDH elevada (2850 U/L), proteinúria de 150 mg/dL, hiperuricémia de 7.5 mg/dL, creatinina 0,6 mg/dL, transaminases nos limites dos intervalos de referência, provas de coagulação sem alterações e pesquisa de *Plasmodium* em esfregaço de sangue periférico positiva para *P. falciparum*, não tendo sido possível quantificar a parasitemia. Perante os diagnósticos de malária e pré-eclâmpsia, a doente foi transferida para a Unidade de Cuidados Intensivos instituindo-se terapêutica antimalárica com quinino (600 mg por via endovenosa de 8/8 horas) e doxiciclina (100mg por via oral de 12/12h); terapêutica anti-hipertensora com labetalol e profilaxia de eclâmpsia com sulfato de magnésio.

No 1º dia pós-parto (24h após início de terapêutica) a puérpera encontrava-se clinicamente estável, com valores tensionais controlados, pelo que se suspendeu a terapêutica anti-hipertensora. Por se verificar diminuição acentuada da hemoglobina (Hb 6.4g/dL), foi realizada transfusão de 2 unidades de concentrado de eritrócitos.

No 3º dia pós-parto, a pesquisa de *Plasmodium* em esfregaço foi negativa. A doente inicia episódios de hipoglicemia (40-45 mg/dL), com agravamento ao 4º

dia, corrigidas com bólus de dextrose a 30%. No 4º dia pós-parto, a puérpera apresentava lóquios fétidos e elevação da proteína C-reativa (PCR) (8.5 mg/dL), pelo que se adicionou à terapêutica antimalárica em curso, antibioterapia empírica com ceftriaxone (1g por via endovenosa de 8/8h), por suspeita de endometrite.

Perante melhoria clínica e analítica, a doente teve alta ao 9º dia pós-parto. Duas semanas após a alta, na Consulta de Medicina Interna e Puerpério, a doente apresentava-se assintomática, constatando-se na avaliação analítica anteriormente realizada, positividade (teste ELISA) para o vírus da imunodeficiência humana (VIH), infeção anteriormente desconhecida. Não foi possível efetuar um exame analítico confirmatório, nomeadamente teste de *Western blot*, porque a doente regressou para o país de origem e não realizou as análises requisitadas.

O exame necrópsico fetal demonstrou a existência de pigmento castanho dourado com coloração de Perls negativa nos diferentes órgãos do feto, compatível com pigmento malárico. Na avaliação histológica da placenta, observaram-se as seguintes alterações morfológicas: espessamento da membrana basal do trofoblasto, perda parcial de microvilosidades, marcado processo inflamatório intervilositário constituído por células mononucleadas, e presença de pigmento malárico nos espaços intervilositários, em macrófagos, nalgumas vilosidades placentares e num dos vasos do cordão, junto à sua inserção na placa coriônica. Estes achados correspondem aos aspetos histológicos observados na malária placentar, numa fase crónica-ativa (Figuras 1 e 2).

DISCUSSÃO

O diagnóstico de malária na gravidez é essencial, uma vez que a presença de parasitas no sangue periférico, mesmo que transitória e/ou assintomática, é deletéria para a mãe e para o feto. A suspeição clínica baseada sobretudo na história epidemiológica (viagem recente ou residente procedente de zona endémica de malária) é fundamental, tendo em atenção que a apresentação clínica pode ser inespecífica ou paucissintomática, assemelhando-se a infeções virais comuns. Perante a suspeita clínica, é fundamental a confirmação do diagnóstico parasitológico a qual se efetuou por microscopia ótica no caso em discussão, embora os testes de diagnóstico rápido (identificação de antígenos específicos de *Plasmodium*) e testes de amplificação molecular de ácidos nucleicos (PCR) sejam alternativas válidas.

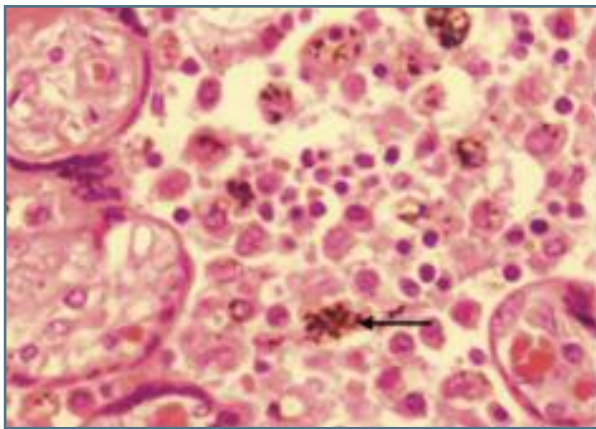


FIGURA 1. Espaço intervilositário com sangue e macrófagos com pigmento malárico (seta) HE X40

Relativamente ao caso descrito, tratando-se de uma grávida residente em área endémica, com transmissão estável de malária, a coinfeção por VIH poderá ter contribuído para o desenvolvimento da malária clínica (febril), anemia materna grave e para as lesões placentárias e alterações no feto morto, documentadas no exame histopatológico.

Malária e VIH coexistem frequentemente em muitas áreas geográficas, existindo uma interação negativa entre as duas infeções. A co-infeção VIH - malária associa-se a maior risco de malária placentar, densidades parasitárias mais elevadas, anemia, mortalidade materna e desfecho perinatal adverso⁹. Por outro lado, a infeção por *Plasmodium* está associada a um aumento transitório da carga viral de VIH (verificando-se retorno para os valores basais cerca de dois meses após tratamento da malária)¹⁰, não sendo claro se existe influência na evolução da infeção ou na transmissão vertical¹¹.

Algumas considerações devem ser tecidas, pelo facto da grávida em discussão, ser primípara. Se por um lado, diferentes estudos^{4,12-14} têm demonstrado que a prevalência de malária na gravidez, pelo ganho de imunidade específica associado à paridade, em áreas endémicas, tem sido superior em primíparas relativamente às múltiparas (Projeto STOPPAM, 2011¹⁵: 15% primíparas infetadas vs 9,2% múltiparas $p = 0,001$), por outro lado a co-infeção VIH-malária associa-se à perda desta imunidade específica, tornando semelhantes os riscos em grávidas primíparas e múltiparas⁹.

No caso clínico descrito identificam-se complicações graves associadas à malária quer na mãe: anemia grave e hipoglicemia, quer no feto: RCF e morte. Ape-

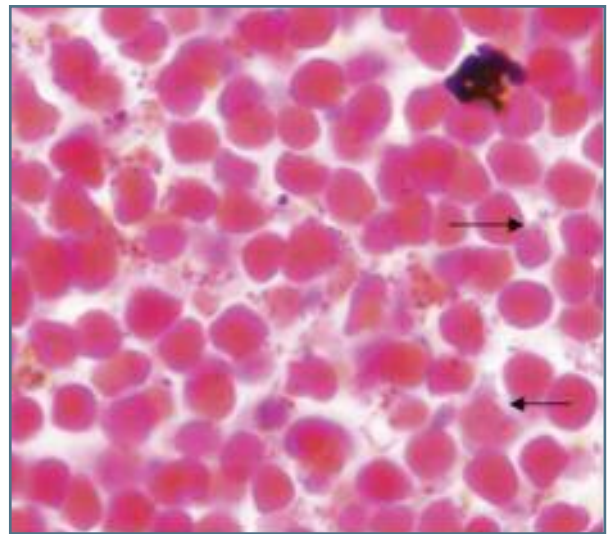


FIGURA 2. Sangue em vaso umbilical ao nível da placa coriônica com “schizontes” no interior de GV (seta) HE X100

sar de a anemia ser uma complicação comum na malária (ocorrendo em 60% dos casos¹⁶ e podendo constituir um dos poucos sinais da doença), deverão ser consideradas outras etiologias de anemia nesta doente, particularmente nesta área geográfica, tais como: deficiência nutricional, parasitoses intestinais e hemoglobinopatias². É importante salientar que a co-infeção VIH - malária representa risco significativo de anemia no pós-parto¹⁷. A hipoglicemia é frequente nas grávidas com malária grave, e surge como consequência do consumo de glicose pelo próprio parasita, depleção do glicogénio hepático e hiperinsulinemia induzida pelo quinino.

No caso apresentado, o exame histológico da placenta confirmou a infeção placentar. A circulação placentária constitui um local propício para sequestração e multiplicação do parasita, sendo que a acumulação de eritrócitos no espaço intervilositário, a infiltração de células inflamatórias e a libertação de mediadores pró-inflamatórios contribuem para a insuficiência placentar associada. As consequências clínicas da malária placentar incluem: anemia materna, RCF, parto pré-termo e consequentemente aumento da mortalidade perinatal. Num artigo de revisão, a malária placentária associou-se significativamente a risco de morte fetal (OR 2,19 $p < 0,001$) independentemente da paridade^{4,18}.

Neste caso não foram adotadas as medidas de profilaxia antimalárica preconizadas na gravidez, pela OMS, entre as quais a utilização de redes tratadas com

inseticida e a realização de tratamento preventivo intermitente, com duas doses de sulfadoxina - pirimetamina (SP).

De acordo com alguns estudos publicados, na coinfecção VIH – malária, em alguns contextos geográficos, a estratégia de tratamento preventivo intermitente com três ou mais doses de sulfadoxina - pirimetamina (SP) parecem reduzir a magnitude do risco das complicações maternas e fetais da malária na grávida, sendo, porém, necessários mais estudos para melhor clarificação deste facto¹⁹.

É importante realçar também que esta doente apresentava um quadro clínico compatível com pré-eclampsia, o que poderá dificultar a avaliação da relação causa efeito, ou seja, a morte fetal e a RCF também poderão ter sido complicações de uma doença hipertensiva da gravidez. Contudo, o diagnóstico histológico feto-placentar aponta a causa infeciosa como a principal neste desfecho.

No contexto do aumento das condições de mobilidade a nível mundial e sendo Portugal um importante ponto de passagem e fixação de migrantes da África subsariana, torna-se cada vez mais pertinente ter em consideração doenças não endémicas no nosso país, nomeadamente malária, cujos casos importados têm aumentado. Neste caso, o mau desfecho obstétrico teve como principais fatores de risco a nuliparidade, a coinfecção VIH, a malária placentar, a infeção pelo *P. falciparum*, a ausência de profilaxia antimalárica e a má vigilância da gravidez.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kantele A, Jokiranta TS. Review of cases with the emerging fifth human malaria parasite, *Plasmodium knowlesi*. *Clin Infect Dis* 2011;52:1356-1362.
2. Chedraui P, Daily J, Wylie B. Overview of malaria in pregnancy. Uptodate: Last literature review version 1 May 2013. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-malaria-in-pregnancy?view=print> (acedido a 16/06/2013).
3. World malaria report: 2011. WHO Global Malaria Programme. http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/9789241564403_eng.pdf (acedido a 18/12/2011).
4. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, Newman RD. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:93-104.
5. Palma dos Reis I, Serafim C, Valerio B, Araujo R, Silvestre J, Mendes V, Tapadinhas C, Gonçalves Pereira PP. Malária Grave Importada em Doentes Críticos. *Acta Med Port* 2012; Sep-Oct;25(5):271-276.
6. World Health Organization. 2010 Guidelines for the treatment of malaria. 2nd edition. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf (acedido a 16/01/2012).
7. Menéndez C, D'Alessandro U, ter Kuile FO. Reducing the burden of malaria in pregnancy by preventive strategies *Lancet Infect Dis* 2007; 7:126-135.
8. Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CW, Wilkinson AR. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24 to 42 weeks. *Early Hum Dev*. 1987;15(1):45-52.
9. Flateau C, Le Loup G, Pialoux G. Consequences of HIV infection on malaria and therapeutic implications: a systematic review *Lancet Infect Dis* 2011;11: 541-556.
10. Kublin JG, Patnaik P, Jere CS, et al. Effect of *Plasmodium falciparum* malaria on concentration of HIV-1-RNA in the blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 365:233.
11. Briand V, Badaut C, Cot M. Placental malaria, maternal HIV infection and infant morbidity. *Ann Trop Paediatr*. 2009 Jun;29(2):71-83.
12. Bouyou-Akotet MK, Ionete-Collard DE, Mabika-Manfoumbi M, et al. Prevalence of *Plasmodium falciparum* infection in pregnant women in Gabon. *Malar J* 2003; 2:18.
13. Mutabingwa TK. Malaria and pregnancy: epidemiology, pathophysiology and control options. *Acta Trop* 1994; 57:239.
14. McGregor IA. Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1984; 33: 517.
15. Huynh B, Fievet N, Gbaguidi G, Borgella S, Mévo BG, Massougbodji A, Deloron P, Cot M. Malaria associated symptoms in pregnant women followed-up in Benin. *Malar J* 2011; 10:72.
16. Whitty CJ, Edmonds S, Mutabingwa TK: Malaria in pregnancy. *BJOG* 2005, 112:1189-1195.
17. Ayisi JG, van Eijk AM, ter Kuile FO, et al. The effect of dual infection with HIV and malaria on pregnancy outcome in western Kenya. *AIDS* 2003; 17:585.
18. van Geertruyden JP, Thomas F, Erhart A, D'Alessandro U. The contribution of malaria in pregnancy to perinatal mortality. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71 (suppl): 35-40.
19. Mathanga DP, Uthman OA, Chinkhumba J. Intermittent preventive treatment regimens for malaria in HIV-positive pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD006689. DOI: 10.1002/14651858.CD006689.pub2.
20. Dorman EK, Shulman CE, Kingdom J, et al. Impaired uteroplacental blood flow in pregnancies complicated by *falciparum* malaria. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:165.