

Cefaléia e Malária

Kathia Margarida Costa Teixeira*

Marcia Maiumi Fukujima**

RESUMO

A malária é a doença parasitária tropical mais importante do mundo e mata mais pessoas do que qualquer outra doença transmissível, a exceção da tuberculose. Suas manifestações clínicas são as mais diversas e a cefaléia está entre as mais freqüentes, sendo descrita como sintoma inicial, em conjunto com mialgias, febre, tremores, calafrios, dores articulares e vômitos. Com o objetivo de verificar se o desenvolvimento de cefaléia, durante um quadro de malária, teria correlação com um aumento da morbimortalidade ou apresentaria valor preditivo de evolução severa com comprometimento do sistema nervoso central, realizamos uma revisão não-sistemática da literatura. Os dados encontrados demonstraram que a cefaléia sozinha ou em combinação com outros sintomas não se comporta como bom preditor nem de malária nem de severidade de sua evolução, assim como não está relacionada com um aumento da morbimortalidade, o que corrobora a definição de cefaléia que acompanha o quadro clínico de malária, classificada como cefaléia não associada à infecção do sistema nervoso central, relacionada à infecção sistêmica por protozoário intracelular do gênero *Plasmodium*.

Unitermos: Cefaléia, malária, sistema nervoso central, revisão.

Introdução

A malária é a doença parasitária tropical mais importante do mundo e mata mais pessoas do que qualquer outra doença transmissível, a exceção da tuberculose¹.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão não sistemática para verificar se o desenvolvimento de cefaléia, durante um quadro de malária, estaria relacionado ao aumento da morbimortalidade ou se teria valor preditivo de evolução severa e comprometimento do sistema nervoso central.

Aproximadamente 300 milhões de pessoas no mundo são afetadas pela malária e entre 1 e 1,5 milhão morrem a cada ano². Em 1990, 80% dos casos ocorreram na África, com o restante espalhado em nove países: Índia, Brasil, Afeganistão, Sri Lanka, Tailândia, Indonésia, Vietnã, Camboja e China³. A malária é atualmente um problema de saúde pública em mais de 90 países, o que constitui em termos populacionais cerca de 40% da população do mundo¹.

Nas regiões endêmicas, onde a transmissão é alta, as pessoas são continuamente infectadas e gradualmente desenvolvem imunidade à doença. Até que tenham adquirido essa imunidade, as crianças se tornam extremamente vulneráveis. Na África, 10% a

30% das internações hospitalares são por malária e 15% a 25% de todas as mortes por malária ocorrem entre crianças com idade abaixo de 5 anos, o que equivale a cerca de 800 mil crianças mortas anualmente, fazendo dessa doença a responsável pela maior causa de morte em crianças e em jovens². Outro grupo de alto risco são as mulheres grávidas, viajantes não-imunes, refugiados e trabalhadores que adentram as áreas endêmicas¹.

No Brasil, as principais áreas endêmicas situam-se nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste.

A estimativa de risco de adoecer por malária em determinado lugar é calculada pela incidência parasitária anual (IPA), expressa pelo número de exames positivos de malária, por mil habitantes, em determinado local e período. Classificam-se, assim, as áreas maláricas de acordo com o grau de risco: área sem risco: IPA < 1 (exame positivo por mil habitantes); área de baixo risco: IPA 1 a 9; área de médio risco: IPA 10 a 49; área de alto risco: IPA ≥ 50⁴.

Segundo dados do Ministério da Saúde/Fundação Nacional de Saúde – Sistema de Informação de Malária (SISMAL), mostrados na tabela 1, o comportamento da IPA no período de 1994 a 1996 deve ser analisado com cautela, uma vez que os dados obtidos têm uma

* Médica Pós-graduanda da Disciplina de Medicina de Urgência – EPM – Unifesp.

** Médica, Neurologista e Pós-graduanda da Disciplina de Neurologia – EPM – Unifesp.

série de limitações, o que pode levar a avaliações errôneas desse: o indicador refere-se a lâminas, que pode ser um caso novo, uma recidiva ou várias lâminas de uma mesma pessoa; a utilização do denominador (número de habitantes) pode dificultar a estratificação de áreas de risco, em especial em municípios de maior densidade populacional⁴, o que agrava mais ainda as tentativas de controle da malária no Brasil.

A malária é causada por um hematozoário intracelular do gênero *Plasmodium* e é transmitida por vetores – mosquitos do gênero *Anopheles*. Existem quatro espécies de plasmódios que parasitam exclusivamente o homem: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* e *P. ovale*^{5,6}.

O *P. falciparum* é o mais letal de todos e o responsável pela maioria das infecções e as mais graves delas, uma vez que tem a capacidade de infectar hemácias de todas as idades e maior probabilidade de desenvolver resistência aos antimaláricos. O *P. falciparum* infecta 234 milhões de pessoas e é responsável por 2,5 milhões de mortes por ano^{5,7}.

O controle sistemático da malária começou com a descoberta do parasita da malária por Laveran, em 1889 (pela qual recebeu o prêmio Nobel de Medicina em 1907), e pela demonstração feita por Ross, em 1897, de que o mosquito era o vetor da malária. Essas descobertas rapidamente levaram a estratégias de controle e à produção do inseticida DDT durante a Segunda Guerra Mundial, surgindo a noção de erradicação da doença. Drogas efetivas e baratas, como as do grupo cloroquina também foram testadas naquela época. Contudo, a esperança de erradicação da malária foi finalmente abandonada em 1969, quando se reconheceu que não seria alcançada tal meta².

As taxas de infecção mundiais têm se mantido altas, independentemente das medidas de saúde pública, e

isto é devido ao aumento de resistência aos antimaláricos, principalmente pela auto-administração associada ao tratamento incompleto e fatores de ordem socioeconômica (migração, nomadismo, desflorestamento, irrigação, ocupação de áreas sem programas de erradicação do vetor, mudança climática global, desintegração de serviços de saúde, conflitos armados e movimentação em massa de refugiados)^{1,7}.

Os parasitas da malária são transmitidos de uma pessoa a outra pela fêmea do mosquito anofelino. Os machos não transmitem a doença, uma vez que se alimentam exclusivamente de sucos de frutas. Existem aproximadamente 380 espécies de mosquitos anofelinos, porém somente em torno de 60 têm a capacidade de transmitir o plasmódio. O criadouro dos anofelinos é a água e sua sensibilidade aos inseticidas é variável^{2,3}.

O estágio sexuado do parasita ocorre no mosquito e o estágio assexuado ocorre no homem⁵. O plasmódio desenvolve-se no intestino dos mosquitos e é inoculado intravenosamente na forma de esporozoítos pela saliva do mosquito infectado a cada vez que se alimenta de sangue. Os esporozoítos são então carregados através do sangue da vítima até o fígado, onde invadem os hepatócitos e se multiplicam, rompendo os hepatócitos; na forma de merozoítos (em cerca de 9 a 16 dias), invadem a corrente sanguínea, penetram nas hemácias e iniciam o ciclo eritrocitário, onde novamente se multiplicam e progressivamente as rompem, iniciando o processo patogênico. Durante esse momento, ocorre uma amplificação do tamanho da população de parasitas, aumentando a probabilidade de os gametócitos se diferenciarem – é o estágio infeccioso para o mosquito^{2,3,8}.

Acredita-se que o desencadeamento de sintomas inespecíficos, tais como quadros febris e calafrios, seja

Tabela 1 Malária: comportamento da incidência parasitária anual (IPA) no período de 1994 a 1996*

Local	1994	1995	1996	Varição (94 a 96)
Brasil	11,5	7,7	2,8	-8,7
Amazônia	34,0	30,0	34,0	0,0
Acre	158,4	81,3	28,7	-129,7
Amazonas	29,8	22,6	29,3	-0,5
Amapá	38,1	54,0	53,8	+15,7
Maranhão	6,6	6,2	3,9	-2,7
Mato Grosso	95,0	29,1	16,8	-78,2
Pará	27,6	33,2	26,6	-1,0
Rondônia	101,4	97,5	78,6	-22,8
Roraima	278,1	164,2	143,5	-134,6
Tocantins	2,1	3,5	2,2	+0,1

* Ministério da Saúde – Fundação Nacional de Saúde: Sistema de Informação de Malária (SISMAL)⁴.

IPA < 1 = Área sem risco; IPA 1 a 9 = Área de baixo risco; IPA 10 a 49 = Área de médio risco; IPA ≥ 50 = Área de alto risco.

causado pela liberação de toxina malárica que induz a formação de fator de necrose tumoral alfa e interleucina-1, mediadores comuns induzidos por *Plasmodium* spp. O acometimento e a falência de outros órgãos podem levar o paciente à morte. Exceto pela anemia, existe uma série de complicações que são específicas da infecção causada pelo *P. falciparum*. No paciente não-imune, muitas das complicações graves do *P. falciparum*, como malária cerebral, anemia, hipoglicemia, falência renal e edema pulmonar de origem não-cardíaca, ocorrem em combinação ou isoladas⁸.

As manifestações clínicas da malária são conhecidas desde a Antiguidade e foram descritas desde o fim do século XIX, quando da descoberta do seu agente patogênico. Diversos são os estudos retrospectivos⁹⁻¹³, prospectivos¹⁴⁻²⁴ e de relatos de casos^{7,22,25,26} que descrevem, quantificam e analisam os sinais e os sintomas encontrados na malária, nas mais diversas classes populacionais e faixas etárias.

Brooks *et al.*, em 1967, ao estudarem 26 soldados americanos com malária no Vietnã, descrevem o encontro dos seguintes sinais e sintomas da malária: febre (100%), calafrios (100%), cefaléias (100%), mal-estar (100%), fraqueza (100%), anorexia (88%), náusea (85%), tonturas (85%), vômitos (81%), mialgia (62%), dor abdominal (58%), diarreia (38%), artralgia (31%), rubor (62%), diaforese (65%), hepatomegalia (38%), esplenomegalia (65%), hipotensão ortostática (100%). Ainda comentam que, em menos da metade desses pacientes, notaram a febre como sintoma inicial, referindo como pródromos proeminentes cefaléia, tontura, mal-estar, fraqueza, mialgia e anorexia¹³. Outras manifestações incluem malária cerebral, anemia, icterícia, insuficiência renal (mais freqüente e principal causa de morte), febre hemoglobinúrica ou *blackwater fever* em decorrência da hemólise intravascular maciça por sensibilidade a antimaláricos, coagulação intravascular disseminada, síndrome do desconforto respiratório do adulto²⁷.

O diagnóstico da malária é feito pelo quadro clínico e pela pesquisa do parasita no exame de sangue em esfregaços ou gotas espessas, corados por qualquer um dos processos derivados do método de Romanowsky e por reações imunológicas (reação de floculação de Henry, fixação do complemento e imunofluorescência indireta)^{2,3,5,6}.

No Zimbábue, a maioria dos casos de malária é diagnosticada com base na suspeita clínica, sem testes laboratoriais, e somente 10% a 30% dos pacientes tratados apresentam os parasitas da malária no teste da gota espessa. Assim, Basset *et al.*, em 1991, realizaram um trabalho com 287 pacientes tratados para

malária para avaliar se o diagnóstico poderia ser incrementado com a coleta sistematizada da história clínica, tomando como padrão o diagnóstico pela gota espessa, e chegaram à conclusão de que nenhum dos sinais ou sintomas clínicos apresentava um valor preditivo substancialmente maior que o critério de suspeita diagnóstica utilizado pelos profissionais de saúde, ou seja, a história clínica isolada não incrementa o diagnóstico de malária²⁶.

Malária no sistema nervoso central

As manifestações neurológicas da malária são diversas: malária cerebral, hemorragia intracraniana, oclusão arterial cerebral, hipertensão intracraniana, manifestações neuropsiquiátricas (ilusões paranóides e persecutórias), manifestações extrapiramidais^{25,28}. Entre os sinais neurológicos, predominam os distúrbios da consciência, desde a sonolência ao coma, e as convulsões que, em geral, são do tipo generalizado, podendo às vezes se manifestar como estado de mal epiléptico. Na quase totalidade dos casos o agente causal é o *P. falciparum*²⁵.

Tais manifestações podem ser agravadas pela hipoglicemia assintomática desenvolvida em pacientes infectados, principalmente naqueles tratados com quinino, podendo levá-los ao coma²⁸.

Malária também é causa freqüente de convulsões febris, contribuindo para o desenvolvimento de epilepsias. Ainda é descrito o envolvimento medular e de nervos periféricos²⁸.

A malária cerebral é considerada a mais importante manifestação grave da infecção pelo *P. falciparum*, atingindo altas taxas de mortalidade, tanto em crianças quanto em adultos (maior que 50%), e também atingindo altas taxas de morbidade, particularmente em crianças, decorrentes das seqüelas neurológicas, tais como: hemiplegia, cegueira cortical, afasia, ataxia, descerebração, espasticidade generalizada, psicose, distúrbios de comportamento, tremores, retardo mental, epilepsia (maior que 26%)^{7,27,28}.

A malária cerebral é uma encefalite acompanhada de distúrbios da consciência (estupor ou coma), posturas anormais (descerebração, decorticação), convulsões e hemorragias retinianas, associadas à presença de plasmódio no sangue. Pode apresentar-se abruptamente ou desenvolver-se como uma complicação tardia de um quadro com piora progressiva e comprometimento sistêmico de infecção por *P. falciparum*^{7,8,27,28}.

Durante os últimos scetenta anos várias hipóteses têm sido sugeridas para explicar o mecanismo da malária

cerebral (hipótese mecânica, hipótese toxina/mediador, lesão por imunocomplexo, hipótese da permeabilidade, coagulação intravascular disseminada, desmielinização pós-infecciosa). Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia das lesões cerebrais não estão totalmente esclarecidos e atualmente existem duas teorias: a teoria mecânica ou da citoaderência, pela qual ocorre a obstrução de capilares e de veias cerebrais pela hemácia parasitada com sua morfologia distorcida, resultando em trombose, anoxia e necrose tecidual; a teoria humoral, pela qual a ação de substâncias inflamatórias vasoativas inespecíficas, produzindo mudanças na permeabilidade capilar, leva ao comprometimento do fluxo sanguíneo, impedindo, assim, a perfusão tecidual, levando à anoxia celular^{7,8,27}.

Cefaléia e malária

A cefaléia é descrita como sintoma inicial em conjunto com mialgias, febre e calafrios praticamente em todos os trabalhos clínicos sobre malária, sem uma relação direta com gravidade, gênero de plasmódio, tipo ou local de evolução dos casos, tipo de estudo ou grau de parasitemia. Não existem sinais patognomônicos para a malária, e em situações de intensa transmissão não foi demonstrada a cefaléia como sintoma que altere a morbimortalidade^{10-14,18,19,29}.

Vale ressaltar que as cefaléias podem estar relacionadas a outros quadros infecciosos ou não, e mascarar ou confundir o diagnóstico de outras doenças que não o de malária, como, por exemplo, a história de viagem recente para países africanos e a aquisição de síndrome da imunodeficiência adquirida, contudo, com queixas clínicas que sugeriram malária³⁰.

A cefaléia em crianças é um sintoma difícil de ser referido e, portanto, subestimado. A partir dos 5 anos já começamos a detectar tal queixa, que varia como a queixa em adultos. Juntamente com a febre, mialgias e artralguas são as mais freqüentes^{15,20}.

Quando a cefaléia é citada como pródromo na evolução da malária cerebral ou complicada, vem acompanhada de quadro grave, com alterações intensas do nível de consciência, calafrios, artralguas, vômitos, insuficiência renal e hepática, síndrome do desconforto respiratório do adulto, choque e hipertermia chegando a 40°C a 42°C^{24,26,28}.

Luxemburguer *et al.*, ao estudar preditores clínicos de malária em área de baixa transmissão na Tailândia, demonstraram que a cefaléia isolada ou em combinação com outros sintomas não se comporta como bom preditor da doença e que o melhor algoritmo de diagnóstico (história de febre, cefaléia, ausência de

tosse e história de febre com temperatura oral maior ou igual a 38°C – sensibilidade de 51% para ambos e especificidade de 72% e 71%, respectivamente) resultaria em prescrição de drogas antimaláricas em 28% a 29% dos episódios febris não-maláricos e somente em 49% dos casos de malária verdadeira, deixando sem tratamento, portanto, 50% dos casos de malária com risco de morte por *P. falciparum* sem tratamento, corroborando o trabalho de Basset *et al.*, ao reafirmar a necessidade de diagnóstico laboratorial em conjunto com o quadro clínico da malária^{17,26}.

Spencer *et al.* demonstraram, em um programa de comunidade para controle da malária no Kenya, que um fator determinante da utilização ou busca do tratamento era o conhecimento dos sintomas para o diagnóstico de malária pela população feminina acima de 60 anos, que, entre outros, citava a cefaléia²⁹.

Ao estudar, retrospectivamente, crianças portadoras de malária na França (Marseille), Minodier *et al.* citam que nenhuma das crianças que apresentaram sinais neurológicos (principalmente a cefaléia, além de convulsões e sinais de irritação meníngea) recebeu quinino injetável e, portanto, não foram considerados suscetíveis a desenvolver um acesso mais grave, o que seria bastante criticável, uma vez que tais pacientes haviam corrido um grande risco, pois todo sinal neurológico, ainda que menor, apontaria para o diagnóstico de malária cerebral e o estabelecimento de conduta para tal⁸.

Gbadoé, ao comentar o trabalho de Minodier *et al.*, afirma que a cefaléia, assim como a febre, é a manifestação mais comum da malária, portanto não deve ser considerada sinal premonitório de malária cerebral. A malária cerebral manifesta-se, nas crianças, de forma abrupta, acompanhada por alterações do comportamento, alterações do nível da consciência e convulsões^{8,7}.

Assim, a literatura revisada corrobora a definição de cefaléia que acompanha o quadro clínico de malária, classificada como cefaléia não associada à infecção do sistema nervoso central, relacionando-a à infecção sistêmica por hematozoário intracelular do gênero *Plasmodium*³².

SUMMARY

Headache and malaria

Malaria is the most important tropical parasitary disease around the world, and kills more persons than any transmissible disease, except for tuberculosis. The clinical manifestations are variable, one of the most

frequent is headache. It is usually described as first symptom besides myalgia, fever, shivering, chills, joints pain, and vomiting. A non systematic review was made with the main purpose to verify if there was a correlation between the presence of headache with increased morbimortality and if it had any predictive value in the disease severity and central nervous system involvement. It has been demonstrated that headache alone or in combination with others symptoms is not a good predictor of malaria symptoms severity and central nervous system involvement, as well as, there is no correlation with increased morbimortality. These facts corroborate that the headache definition in malaria, classified as headache not associated with central nervous system infection related with a systemic infection by intracelular parasite of the genus *Plasmodium*.

Keywords

Headache, malaria, central nervous system, review.

Referências

1. <http://www.who.int/inf-fs/en/fact094.html>
2. <http://www.wehi.edu.au/MalDB-www/intro.html>
3. <http://www-micro.msb.le.ac.uk/224/Malaria.html>
4. <http://www.datasus.gov.br/cgi/idx97/morb/fqd0205.html>
5. Heck JE. Malaria. Prim Care, 18:195-211, 1991.
6. Leopoldino JFS, Fukujima MM, Gabbai AA. Malaria and stroke. Arq Neuropsiquiatr, 57:1024-6, 1999.
7. Gbadoé AD. À propos des cephalées dans le paludisme. Arch Pédiatr, 7:569, 2000.
8. Minodier P, Lanza-Silhol F, Piarroux R, Garnier JM, Dumon H, Unal D. Le paludisme pédiatrique d'importation à Marseille. Arch Pédiatr, 6:935-43, 1999.
9. Miller LH, Good MF, Milon G. Malaria pathogenesis. Science, 264:1878-83, 1994.
10. Henriques FG. Manifestações neurológicas da malária. Arq Neuropsiquiatr, 30:305-14, 1972.
11. Petersen E, Hogh B, Marbiah NT, Dolopaie E, Gottschau A, Hanson AP *et al.* Clinical and parasitological studies on malaria in liberian adults living under intense malaria transmission. Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 85:577-84, 1991.
12. Carma B, Dhellot H, Senga J, Nzingoula S, Plassard H, Obengui *et al.* Présentation clinique des accès palustres non perniciosos hospitalisés a Brazzaville (Congo) en 1989. Bull Soc Path Ex, 84:266-72, 1991.
13. Brooks MH, Malloy JP, Bartelloni PJ, Tigertt WD, Sheehy TW, Barry KG. Pathophysiology of acute falciparum malaria. I. Correlations of clinical and biochemical abnormalities. Am J Med, 43:735-44, 1967.
14. Roman GC, Senanayake N. Neurological manifestations of malaria. Arq Neuropsiquiatr, 50:3-9, 1992.
15. Warrell DA. Cerebral malaria. Schweiz Med Wschr, 122(23):879-86, 1992.
16. Botella de Maglia J, Espacios CE. Severe and complicated malaria. Report of six cases. Ver Clin Esp, 198:509-13, 1998.
17. Luxemburguer C, Nosten F, Kyle DE, Kiricharoen L, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. Clinical features cannot predict a diagnosis of malaria or differentiate the infecting species in children living in an area of low transmission. Trans R Soc Trop Med Hyg, 92:45-9, 1998.
18. Hansmann Y, Sataub-Schmidt T, Christmann D. Malaria brought into Strasbourg: an epidemiological, clinical, biological and therapeutic study. Trop Med Int Health, 2:1110, 1997.
19. Church LW, Le TP, Bryan JP, Gordon DM, Edelman R, Fries L *et al.* Clinical manifestations of *Plasmodium falciparum* malaria experimentally induced by mosquito challenge. J Infect Dis, 175:915-20, 1997.
20. Kyriacou DN, Spira AM, Mabey DC. Emergency department presentation and misdiagnosis of imported *falciparum* malaria. Ann Emerg Med, 27:696-9, 1996.
21. Abisheganaden J, Rajasoorya C, Tan PK, Ang P, Chew LS. Malaria: an audit of 56 cases admitted to a hospital. Singapore Med J, 37:153-6, 1996.
22. Niscigorska J, Skortaczac B, Boron-Kaczmarek A. Observation of patients with malaria hospitalized during years 1980-1993 in the Clinic of Infectious Diseases in Szczecin. Przegl Epidemiol, 49:367-74, 1995.
23. Pendle S, Sacks LV. Primary HIV infection diagnosed in South Africa masquerading as another tropical disease. Trans R Soc Trop Med Hyg, 92:425-7, 1998.
24. Noronha E, Alecrim MG, Romero GA, Macedo V. Clinical study of *falciparum* malaria in children in Manaus, AM, Brasil. Ver Soc Bras Med Trop, 33:185-90, 2000.
25. Robinson P, Jenney AW, Tachado M, Yung A, Manitta J, Taylor F, Biggs BA. Imported malaria treated in Melbourne, Australia: epidemiology and clinical features in 246 patients. J Travel Med, 8:76-81, 2000.
26. Basset MT, Taylor P, Bvirakare J, Chiteka F, Govere E. Clinical diagnosis of malaria: can we improve? J Trop Med Hyg, 94:65-9, 1991.
27. Saissy JM, Gohard R, Raux O, Kempf J, Diatta B. Hyperkinetic shock and cerebral malaria. Ann Fr Anesth Reanim, 9:456-9, 1990.
28. Reutskii IA, Gornostai ZI. The clinical picture of tropical malaria in nonimmune newcomers in endemic foci in Africa. Med Parazitol, 4:5-7, 1990.
29. Spencer HC, Kaseje DC, Roberts JM, Huang AY. Symptoms associated with common diseases in Saradidi, Kenya. Ann Trop Med Parasitol, 81S1:128-34, 1987.
30. Flegel KM. Symptoms and signs of malaria. Can Med Assoc, 115:409-10, 1976.
31. Burattini MN. Malaria. In: Prado FC, Ramos JA, Valle JR, (eds.). Atualização terapêutica: manual prático de diagnóstico e tratamento. 19ª ed., São Paulo, Artes Médicas 1999, pp. 73-7.
32. Olesen J. Classificação e critérios diagnósticos para cefaléias, nevralgias cranianas e dor facial. Traduzido por Raffaelli E *et al.*, São Paulo, Lemos Editorial, 1997.

Endereço para correspondência:

Kathia Margarida Costa Teixeira
Departamento de Medicina – Prédio dos Ambulatórios
Rua Botucatu, 740, 2ª andar – Vila Clementino
CEP 04023-900 – São Paulo, SP.
E-mail: kathia@mailcity.com