

CAPÍTULO 24



Patologia Das Doenças Infecciosas

Maria Irma Seixas Duarte

Professora Titular Aposentada do
Departamento de Patologia da FMUSP

Professora Colaboradora Sênior do
Departamento de Patologia da FMUSP

E-mail: miduarte@usp.br

Amaro Nunes Duarte Neto

Médico infectologista e Patologista,
Doutor em Medicina

Departamento de Patologia da
Universidade de São Paulo

Centro de Vigilância Epidemiológica –
Secretaria Estadual de Saúde do Estado
de São Paulo

E-mail: amaro.ndneto@hc.fm.usp.br

24.1 Introdução

As doenças infecciosas são identificadas através da visualização do agente nos tecidos e da resposta inflamatória do hospedeiro. Para o diagnóstico é importante a epidemiologia e os testes laboratoriais. Dados como a procedência do indivíduo, viagens recentes, exposição, contato com casos de doenças infecciosas, vacinação prévia, etc., assim como o quadro clínico são essenciais e devem ser informado ao patologista para o auxílio diagnóstico.

O patologista inicia o diagnóstico através da análise de cortes histológicos corados pela Hematoxilina-Eosina, Papanicolau, Giemsa ou panótico, em que se pode visualizar alguns agentes da identificação da resposta inflamatória associada. Quando necessário, são utilizados métodos auxiliares como as colorações especiais, imuno-histoquímica, biologia molecular e microscopia eletrônica. As técnicas de biologia molecular incluem a hibridização *in situ* e a reação em cadeia da polimerase (PCR). Eventualmente, frente a suspeita da doença infecciosa o patologista deve aconselhar a coleta de amostra de tecido estéril para a realização de cultura.

A Tabela 1 demonstra os principais agentes infecciosos com suas características morfológicas e tipo de reação inflamatória tecidual do hospedeiro, observados à histopatologia.

A análise do patologista, frente a uma doença infecciosa, vai além da simples verificação do agente etiológico nas lesões. Ele pode e deve fazer inferências sobre a virulência de microrganismos, determinando a extensão e gravidade das lesões. Ainda lhe compete avaliar a susceptibilidade do hospedeiro, resposta inflamatória adequada, débil, ineficaz.

24.2 Doenças Virais

24.2.1 Herpes simplex (HSV)

O HSV causa no homem infecções agudas em pele e mucosas, principalmente localizadas em lábios e região genital. Forma lesões vesiculares pruriginosas, ulceradas que tendem à recorrência. É muito contagioso e dissemina para outros órgãos por via hematogênica ou neurogênica, na dependência do estado imune. A saliva e a secreção genital transmitem a doença, ocorrendo também a transmissão vertical.

O HSV é um vírus DNA tipo 1 e 2 (subfamília α herpesvirinae) que se caracterizam pelo ciclo reprodutivo de curta duração e capacidade de estabelecer infecção latente. A infecção se dá principalmente em crianças e adultos jovens. A entrada na célula a ser infectada se dá pela fusão do envelope viral com a membrana citoplasmática através de receptores e endocitose.

Têm distribuição mundial com sorologia positiva identificada em mais de 80% de adultos assintomáticos.

O diagnóstico é feito através de citologia, cultura viral, biópsia, pesquisa de antígenos virais, DNA viral, microscopia eletrônica ou sorologia.

O vírus infecta diferentes tipos de células e as destrói por ação lítica. Observam-se

inclusões virais características, células gigantes sinciciais, vesículas e inflamação aguda (primária e de reativação). O vírus fica latente em neurônios de gânglios sensitivos cervicais, trigêmeo e sacral. Sofrem reativação devido ao comprometimento do sistema imune, cujos mecanismos ainda não totalmente esclarecidos ou ainda por fatores físicos, térmicos, químicos, hormonais e iatrogênicos.

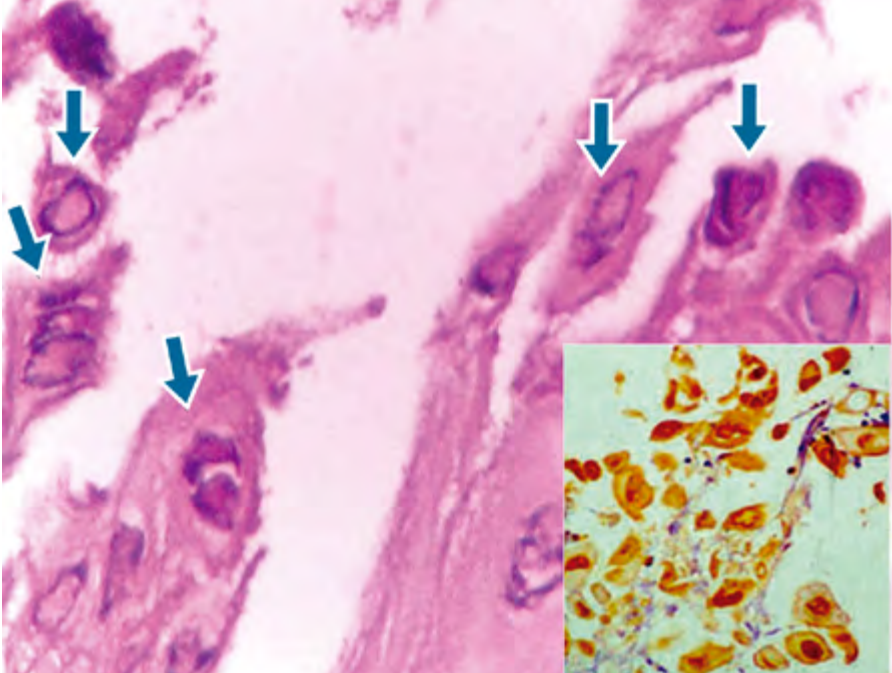


Figura 24.1: infecção herpética da pele: células da epiderme acantolíticas, com efeito citopático viral nos núcleos (inclusão Cowdry tipo A), de aspecto eosinofílico e cromatina marginada (cabecinhas de setas), algumas células multinucleadas, com núcleos amoldados (setas). No detalhe, a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do HSV nos núcleos e citoplasmas das células infectadas.

24.2.2 Citomegalovirose (CMV)

Em pessoas saudáveis o vírus causa infecção assintomática ou pode-se manifestar com a síndrome “mononucleose-like”. A latência, infecção crônica de longa duração e reativação de infecção prévia podem ocorrer. Em pacientes imunocomprometidos a doença pode ser grave com alta morbidade e mortalidade. A transmissão pode ser direta através de contato, pela tosse, espirro, fala, saliva, transfusão de sangue, sexual e vertical.

É um DNA vírus (β -herpesvírus) que replica no núcleo da célula infectada.

Tem distribuição global, acometendo todas as raças, idades e condições sócio-econômicas.

O Diagnóstico é feito através da sorologia. Na fase aguda o IgM é positivo, ≥ 4 vezes o título de IgG na convalescência. Na infecção latente IgG é positivo. A cultura do vírus,

imuno-histoquímica, imunofluorescência e PCR, qualitativo ou quantitativo podem ser realizados.

O diagnóstico histológico é feito com a identificação do efeito citopático característico nas células infectadas, que aumentam de volume (citomegalia e cariomegalia) e apresentam inclusões intranucleares e citoplasmáticas, formando o aspecto característico em “olho de coruja”. Acompanha inflamação com células mononucleadas e neutrófilos e necrose das células infectadas.

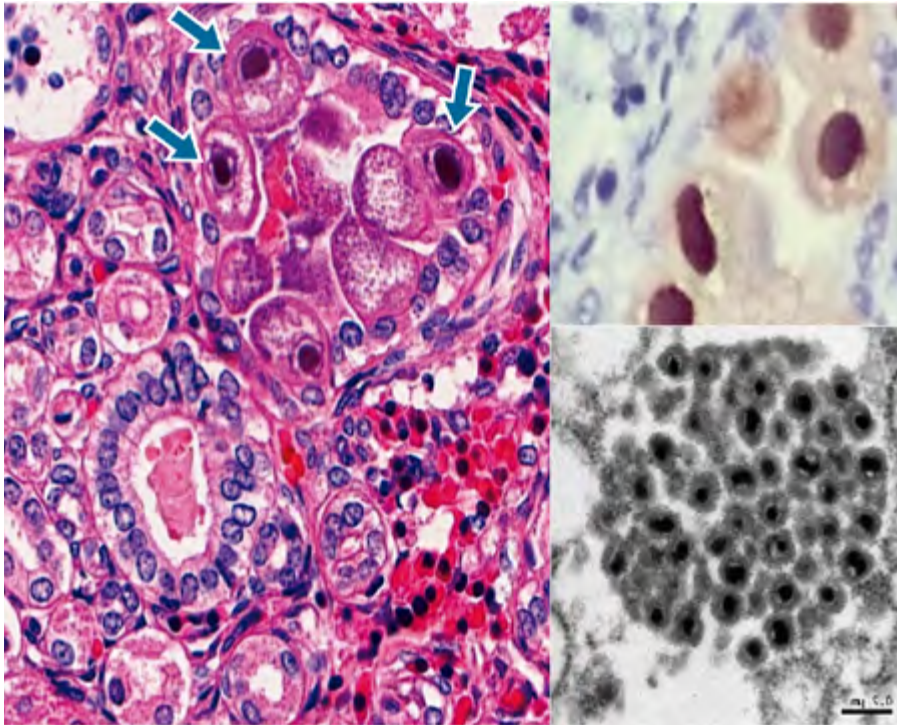


Figura 24.2: citomegalovirose congênita – À esquerda, túbulos renais exibindo células epiteliais com citomegalia, núcleos eosinofílicos, com halos claros e grânulos citoplasmáticos. À direita, acima a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do CMV nos núcleos e citoplasmas das células infectadas e abaixo, o CMV visto pela microscopia eletrônica: víriões arredondados, agrupados, com aspecto em alvo.

24.2.3 Vírus Epstein Barr (EBV) ou vírus HHV-4

Acomete especialmente crianças e adultos jovens, em geral com infecções assintomáticas. São ainda responsáveis por doenças como a mononucleose infecciosa, neoplasias linfoproliferativas e de músculo liso. São transmitidos pela saliva (doença do beijo), pela tosse, espirro, sangue ou transmissão vertical.

É um DNA vírus de dupla fita, da família do Herpes vírus. O genoma é linear envolto por uma proteína da cápside que é rodeada por uma proteína do tegumento, que por sua vez

está rodeado por um envelope lipídico. O vírus entra através de epitélios e depois infecta os linfócitos B, onde replica ativamente durante a fase lítica aguda. Posteriormente se torna episomal quando permanece em fase latente no hospedeiro. Seu papel na oncogênese é imortalizar as células linfóides por ação dos seus antígenos (VCA, EA, EBNA, LMP1, EBER).

Tem distribuição global e estima-se que 90% da população adulta tenha anticorpos contra o EBV.

O diagnóstico é feito por exames sorológicos. Anticorpos IgM anti-VCA, IgG anti-EBNA, IgA específica anti-EB, antígenos precoces (EA) e exames de biologia molecular (PCR, RT-PCR, hibridização *in situ*), exame anatomopatológico e imuno-histoquímico.

O exame histológico mostra lesões teciduais líticas (mononucleose infecciosa, doença crônica, S. hemofagocítica). Nessa fase são produzidos novos vírions infecciosos, concomitante com a lise de células infectadas, hiperplasia reacional do tecido linfóide e linfocitose atípica. O EBV causa também lesões proliferativas (neoplasias linfoproliferativas, epiteliais e mesenquimais) que resultam do tropismo viral por várias células (linfócitos B, células epiteliais da mucosa oral e de nasofaringe e células musculares lisas).

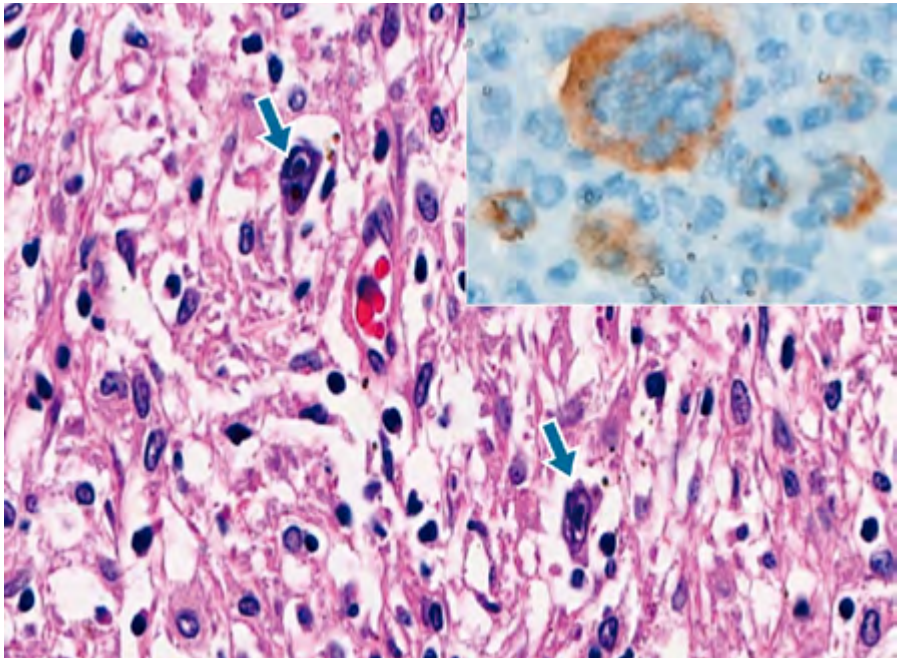


Figura 24.3: Linfoma de Hodgkin clássico, associado à infecção pelo vírus Epstein-Barr: notam-se células de Reed-Sternberg, binucleadas, com halos perinucleares claros. No detalhe, a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do EBV (LMP1) nos citoplasmas das células infectadas.

24.2. Adenovirose

Os adenovírus são transmitidos de pessoa/pessoa e infectam as vias aéreas supe-

riores, pulmões, olhos, trato gastrointestinal, sistema urinário. Têm maior gravidade nos pacientes imunocomprometidos.

Existem aproximadamente 50 sorotipos. Têm DNA dupla fita, são estáveis no meio ambiente e resistentes à inativação. Suas adesinas aderem aos receptores do hospedeiro. São endocitados, replicam no núcleo e são liberados como vírus infectantes. São empregados como vetores no tratamento de câncer e doenças cardiovasculares.

São causadores de endemias e epidemias globais ou infecções esporádicas, principalmente em crianças.

O diagnóstico: é feito por Imunofluorescência direta, PCR, Isolamento em cultura de células epiteliais e sorologia.

Histologicamente os vírus causam lesões inflamatórias agudas com necrose de epitélios, principalmente no trato respiratório (bronquite necrotizante, bronquiolite, pneumonia), conjuntivite aguda, faringite, gastroenterite, cistite hemorrágica, hepatite, miocardite, pancreatite, meningoencefalite e lesões disseminadas.

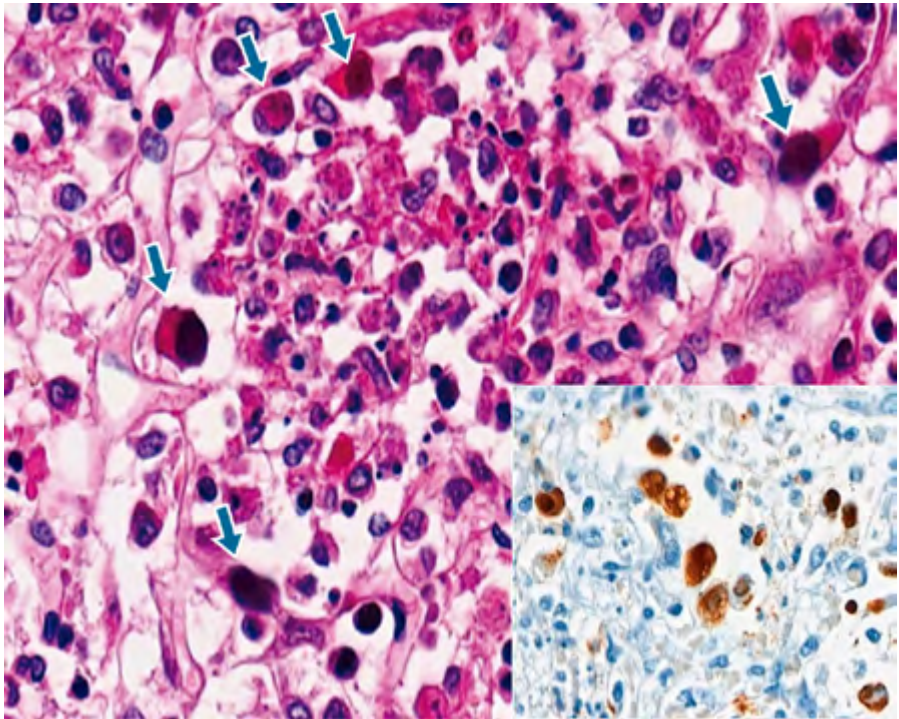


Figura 24.4: pneumonia por Adenovírus – parênquima pulmonar com células epiteliais e inflamatórias de aspecto “borrado” (*Smudge cells*) (setas), e reação inflamatória mista associada. No detalhe, a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do adenovírus nos núcleos e citoplasmas das células infectadas.

24.2.5 Vírus sincicial respiratório (VSR)

O VSR causa bronquite, traqueobronquite, bronquiolite ou pneumonia em crianças e em adultos acima dos 65 anos. O quadro clínico se assemelha à gripe. São transmitidos pelo contato direto pessoa/pessoa através do espirro, tosse ou por objetos ou superfícies contaminadas, quando entram em contato com mucosas dos olhos, nariz ou boca.

É um RNA vírus, de fita simples, envelopado por uma camada lipídica dupla que recobre o nucleocapsídeo de simetria helicoidal. Pertence à família *Paramyxoviridae*. As proteínas F e G que mediam a entrada do vírus nas células hospedeiras são tidas como fatores de virulência.

Ocorre em todo o mundo, com sazonalidade que varia entre regiões. A taxa de mortalidade é elevada em crianças, principalmente nos países em desenvolvimento.

O diagnóstico se faz por detecção de antígenos virais por imunofluorescência ou imunoensaio, ou pelo isolamento e cultura do lavado de nasofaringe, usando-se fibroblastos humanos, células renais humanas ou de macaco,

Histologicamente as alterações determinadas pelo VSR comprometem principalmente o trato respiratório e raramente causam miocardite e lesões do SNC. Observam-se lesões inflamatórias agudas com exulceração, necrose dos epitélios e células gigantes sinciciais, algumas com inclusões citoplasmáticas. As luzes das vias respiratórias são preenchidas por material necrótico, células epiteliais descamadas, muco e hemorragia.

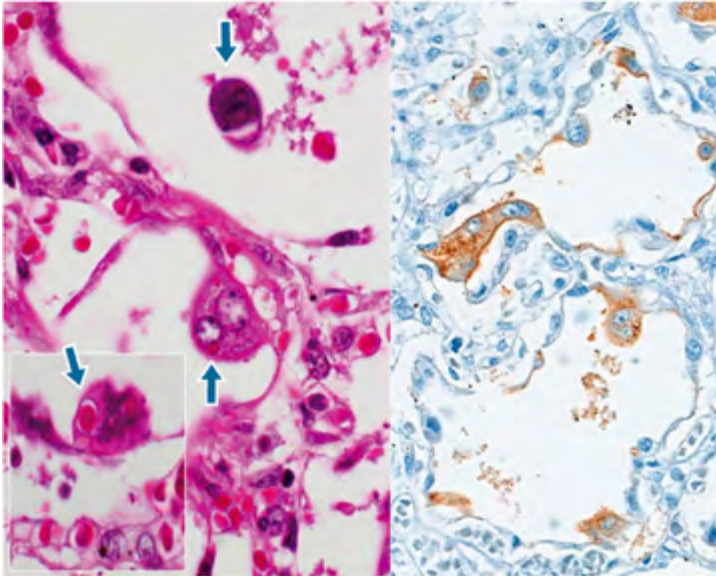


Figura 24.5: pneumonia por Vírus Sincicial Respiratório – Células epiteliais alveolares com o típico efeito citopático do VSR: células policarióticas, com aumento do volume e inclusão eosinofílica arredondada no citoplasma (setas). À direita, a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do VSR nos núcleos e citoplasmas das células infectadas.

24.2.6 Sarampo

O vírus do sarampo causa uma doença febril aguda com manifestações cutâneas e respiratórias, de elevado contágio. Evolui em 3 períodos: catarral, exantemático e convalescença. As complicações são pneumonias bacterianas, sarampo negro, encefalomielite aguda desmielinizante, encefalite com corpos de inclusão e panencefalite esclerosante sub-aguda (Peesa).

É um vírus do gênero *Morbillivirus*, pleomórfico, esférico, envelopado e forma corpos de inclusão intranucleares. É transmitido pela respiração, tosse, espirro ou mesmo pela fala. A transmissão se dá de pessoa/pessoa cerca de 4 dias antes e 4 dias após o surgimento do exantema.

Tem ocorrência sazonal, com incidência maior no final do inverno e início da primavera. A apresentação endêmica ou epidêmica depende do grau de imunidade da população.

O diagnóstico é baseado na história, exame físico e confirmação por sorologia com anticorpos específicos IgM até 30 dias e IgG após a erupção exantemática. Pode haver o isolamento viral em cultura de tecidos.

Histologicamente se observa em meio ao processo inflamatório constituído por células mononucleadas e neutrófilos as células gigantes multinucleadas com ou sem inclusões. Estas são de 02 tipos: as reticulo-endoteliais (células de Warthin-Finkeldey), presentes nos tecidos linfoides e as células gigantes sinciciais epiteliais observadas em mucosa oral, no trato respiratório e gastrointestinal

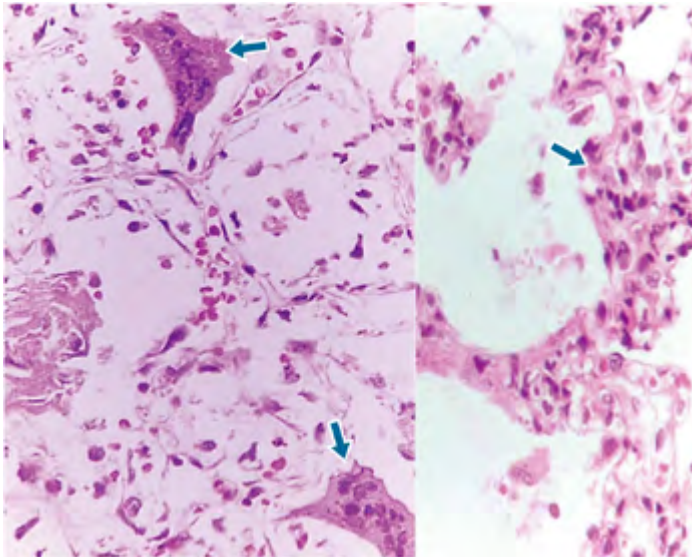


Figura 24.6: pneumonia pelo vírus do Sarampo – Pneumonia de Hecht: à direita, na seta, espessamento septal (edema e infiltrado inflamatório misto), congestão capilar, regeneração de pneumócitos II, necrose de pneumócitos tipo I, metaplasia epitelial brônquica. À esquerda, células gigantes intra-alveolares, com inclusões virais intranucleares tipo Cowdry A (setas).

24.2.7 Influenza

Vírus da espécie *Myxovirus influenzae* causam a gripe com manifestações agudas no aparelho respiratório, febre, tosse, coriza, etc., e sintomas sistêmicos como a cefaleia, mialgias, anorexia, prostração e fadiga. O quadro pode evoluir para pneumonia viral grave, complicar com sinusite bacteriana, otite média, descompensação de doenças cardiopulmonares prévias e encefalopatia. A transmissão se dá de pessoa/pessoa, através de gotas de saliva e pela tosse ou espirro.

Existem três tipos antigênicos A, B e C. Alterações dos antígenos de superfície no tipo A determinam o surgimento de variantes que resultam em epidemias. O vírus A H1N1-2009 tem fragmentos de genes humanos, suínos e de aves e alterações nos receptores para as células a serem infectadas.

Tem distribuição mundial e causam infecções sazonais, infecções endêmicas periódicas e pandemias imprevisíveis. Atualmente há um predomínio das infecções pelo A H3N2.

O diagnóstico **é feito pela** cultura de secreções de nasofaringe, detecção de antígenos virais no lavado nasofaríngeo por imunofluorescência indireta, imunoenensaio, fluoroensaio, por métodos sorológicos como a inibição da hemaglutinação, enzima imunoenensaio e fixação do complemento ou ainda por imuno-histoquímica.

A vacinação é recomendada.

Histologicamente, em virtude do tropismo do vírus pelas mucosas respiratórias, ocorre nas mesmas um processo inflamatório agudo com destruição e necrose das células epiteliais (rinotraqueobronquite, bronquiolite) até o comprometimento dos pneumócitos, desenvolvimento de pneumonia e dano alveolar difuso.

O vírus ultrapassa as barreiras naturais do hospedeiro e infecta as células epiteliais do trato respiratório através da ligação da proteína HA do vírus com os resíduos de ácido siálico da superfície celular. As células epiteliais infectadas ativam a resposta imune inata e adaptativa.

A imunidade adaptativa excessiva e a resposta inata robusta podem ocasionar maior morbidade e mortalidade, sendo requerido uma resposta balanceada para resolução do processo inflamatório.

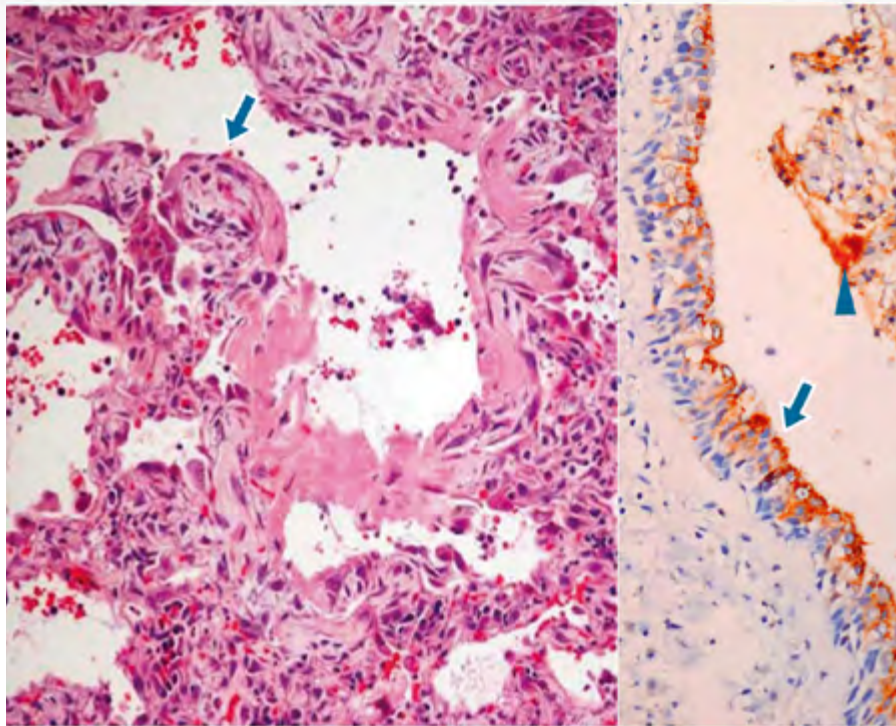


Figura 24.7: pneumonia por H1N1 (vírus influenza pandêmico 2009) – À esquerda, dano alveolar difuso, em fase proliferativa, com espessamento e congestão septal, membranas hialinas e formação de nódulo colagênico (seta). À direita, acima a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do H1N1 nos citoplasmas de células epiteliais brônquicas (seta) e macrófagos intraluminais (cabeça de seta).

24.2.8 HIV/AIDS

A infecção pelo HIV leva a intenso comprometimento do sistema imune culminando com o desenvolvimento de AIDS (SIDA). A evolução da infecção se faz em fases:

- Síndrome retroviral aguda;
- Soroconversão;
- Período de latência clínica com ou sem linfadenopatia persistente;
- Infecção sintomática precoce;
- AIDS quando ocorrem as infecções oportunistas e neoplasias relacionadas à diminuição da contagem de linfócitos TCD4.

A transmissão se dá por via sexual, por via parenteral, transmissão vertical, amamentação, por transplante de órgãos ou compartilhamento de materiais contaminados.

O HIV1 e HIV2 são RNA vírus de fita simples, possuem uma enzima, a transcriptase re-

versa, que os transforma em DNA de fita dupla com capacidade de integração ao genoma do hospedeiro. As células que são infectadas têm receptores CD4 e co-receptores CCR5 e CXCR4 e o vírus replica em todas as fases da infecção.

Segundo a UNAIDS 36,7 milhões de pessoas em todo o mundo viviam com HIV em 2016 sendo 1,8 milhão na América Latina. No Brasil, o controle da epidemia visa o diagnóstico precoce, a pronta instituição do tratamento e a implementação de intervenções de prevenção combinada. Globalmente houve uma queda acentuada nas mortes relacionadas à AIDS, mas um crescimento no Oriente Médio e Norte da África.

O Ministério de Saúde desenvolveu estratégias para o diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV. Atualmente são empregados os exames de imunoensaio de 3º e 4º geração. O ensaio de terceira geração permite a detecção simultânea de anticorpos anti-HIV IgM e IgG. O ensaio de quarta geração detecta simultaneamente o antígeno p24 e anticorpos específicos anti-HIV.

Os Testes Rápidos são imunoensaios simples que podem ser realizados em até 30 minutos (Imunocromatografia, Imunocromatografia de dupla migração, imunoconcentração e fase sólida). Embora os testes de imunoensaio e os rápidos sejam sensíveis e específicos, resultados falso-positivos podem ocorrer. Por essa razão, os testes complementares foram desenvolvidos. Western blot (WB), Immunoblot (IB) são testes complementares que utilizam diferentes formatos. Pode-se detectar componentes do vírus (antígeno p24, RNA ou DNA pró-viral) quando a detecção de anticorpos não é possível. O fluxograma para o diagnóstico de HIV é baseado em dois ou mais testes combinados, para aumentar o valor preditivo positivo (VPP) de um resultado reagente no teste inicial.

A infecção pelo HIV leva a destruição progressiva dos linfócitos T e comprometimento da imunidade celular que propicia o surgimento de infecções oportunistas e neoplasias. Ocorre um complexo processo inflamatório em praticamente todos os órgãos, decorrente da ativação constante da imunidade. A patogênese do HIV deriva da interação entre o ciclo de vida do agente, o ambiente celular do hospedeiro e a quantidade de vírus inoculado.

A disfunção imune resulta da perda de tecido linfóide ao longo da doença e explica o comportamento mais agressivo das doenças infecciosas oportunistas e neoplásicas. Apesar da terapia anti-retroviral efetiva os indivíduos permanecem com uma ativação residual crônica do sistema imune e desregulação e comprometimento de sua funcionalidade. Há exaustão imune e manutenção do processo inflamatório tecidual.

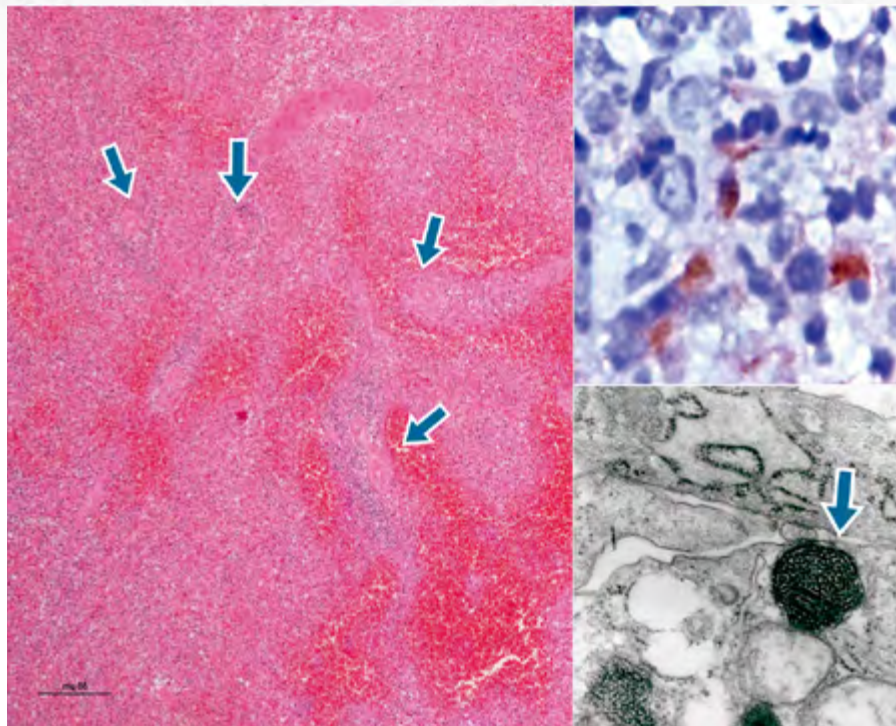


Figura 24.8: infecção pelo HIV/AIDS – baço com intensa depleção de linfócitos da polpa branca, em torno das arteríolas centrolímbicas (setas). À direita, no alto, a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do HIV nos citoplasmas de macrófagos linfonodais infectados e abaixo, a partícula TRIS (tubuloreticular inclusion) no interior do retículo endoplasmático de célula de paciente com AIDS, visto pela microscopia eletrônica (seta).

24.2.9 Dengue

A dengue é uma arbovirose transmitida pela picada de mosquito do gênero *Aedes*. O quadro clínico é variável e espectral. Pode se manifestar como uma doença viral inespecífica ou evoluir para formas graves com manifestações hemorrágicas, choque e disfunção de diversos órgãos. A doença tem uma fase aguda com febre alta e viremia elevada, que se segue por náuseas, vômitos, mialgias, dor retro orbitária, leucopenia e sangramentos. Sinais de alarme da doença indicam evolução para a dengue grave que está associada a síndrome de aumento da permeabilidade vascular levando a perda de plasma, choque circulatório, angústia respiratória severa, trombocitopenia e sangramentos.

É um RNA vírus da família *Flaviviridae* com 4 sorotipos (DENV 1,2,3,4) com 3 proteínas estruturais (capsídeo, da membrana, envelope) e 7 não estruturais.

Tem grande impacto em Saúde Pública e na economia dos países em desenvolvimento pois, 3 bilhões (40%) da população mundial está sob risco de contrair a doença.

O diagnóstico se baseia em alta suspeita clínica, prova do laço positiva e confirmação

pelo isolamento viral, cultura, antigenemia, sorologia, imuno-histoquímica, PCR, microscopia eletrônica.

Nos casos graves ocorrem hemorragias (petéquias, sufusões hemorrágicas), derrames cavitários (pleural e pericárdico, ascite) e comprometimento hepático. A hepatite cursa com áreas extensas de apoptose e focos de necrose de hepatócitos em região médio-zonal, esteatose, colestase intra-hepática, hipertrofia e hiperplasia de células de Kupffer, fagocitose de pigmento biliar e eritrofagocitose, infiltrado inflamatório mononuclear discreto em sinusoides e nos espaços porta. O rim também é afetada exibindo glomerulonefrite proliferativa discreta por deposição de imunocomplexos e necrose tubular aguda. Nos pulmões verificam-se focos de hemorragia, edema e infiltrado inflamatório linfomononuclear septal e intra-alveolar

24.2.10 Febre Amarela

A febre amarela é uma arbovirose transmitida por picada de mosquitos hematófagos dos gêneros *Aedes* e *Hemagogus*, acomete primatas não humanos (macacos *Callitrichidae*, *Cebidae*., *Alouatta* e *Cebus*) determinando o ciclo silvestre. Por outro lado, envolve o homem com o estabelecimento do ciclo urbano e transmissão por mosquitos do gênero *Aedes*. A doença tem gravidade variável, manifesta-se por uma fase inicial de infecção com replicação viral/viremia, uma fase de defervescência, seguindo-se um período de intoxicação que pode evoluir para cura ou para o óbito, quando ocorre comprometimento hepático grave.

O agente é um vírus RNA, de fita simples, esférico, envelopado, mede cerca de 40-50 nm, da família Flaviridae. Após adesão à célula hospedeira por receptores, sofre endocitose, cumpre um ciclo intracelular com maturação e posterior eliminação dos vírions para o exterior.

Estima-se que em torno de 900 milhões de pessoas estejam em risco de ser infectadas no mundo pelo vírus da febre amarela e que o continente africano tem o maior número de casos. Na América do Sul o maior número de casos relatados está na região amazônica. No Brasil as áreas endêmicas estão na região amazônica e planalto central.

A sorologia, o isolamento do vírus, a detecção de antígenos ou do genoma viral (RT-PCR) em fluidos e tecidos e exame imuno-histoquímico são métodos diagnósticos.

A profilaxia é feita de forma eficaz com a vacina 17DD, em dose única que confere proteção de 100%.

A doença grave cursa com fenômenos hemorrágicos sistêmicos resultantes do comprometimento vascular, especialmente das células endoteliais, com extravasamento de sangue e perda de líquido para o interstício tecidual. É observado ainda um quadro de hepatite fulminante com comprometimento preferencial da região médio zonal onde se observa extensa apoptose com corpúsculos de Councilman-Rocha Lima e pequenos focos de necrose, esteatose microgoticular e hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer. A agressão é acompanhada de discreta inflamação por células mononucleadas.

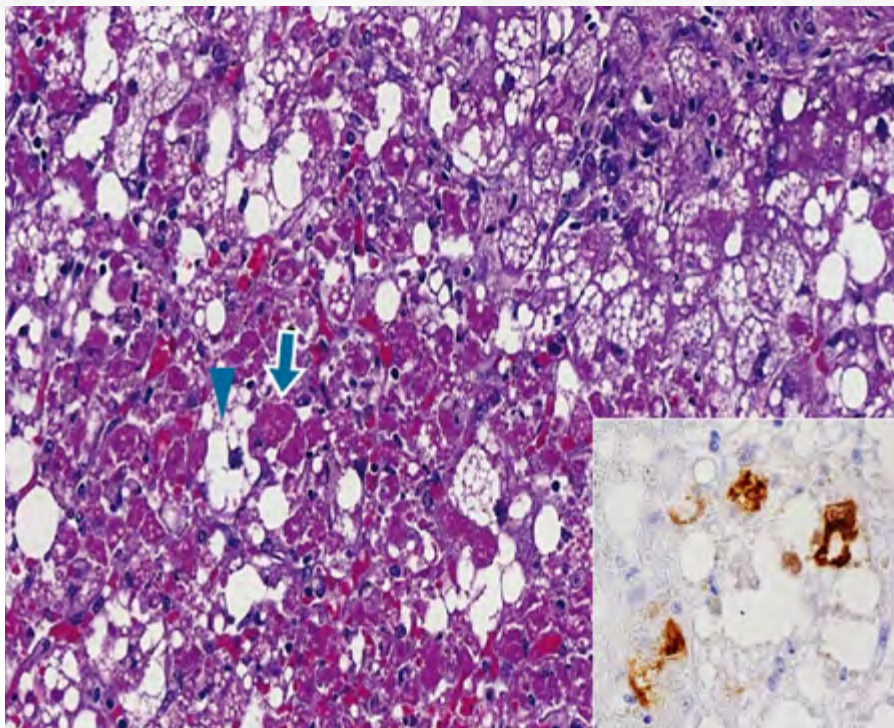


Figura 24.9: Hepatite pelo vírus da febre amarela – hepatite médio-zonal, com hepatócitos esteatóticos (cabeça de seta), balonizados, com gotículas de gordura, e apoptóticos (seta), diminuídos de tamanho, eosinofílico, com perda das membranas nucleares. O hepatócito apoptótico é também conhecido como corpúsculo de Councilman-Rocha-Lima. À direita, acima a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do vírus da febre amarela nos hepatócitos esteatóticos e apoptóticos. Os aspectos morfológicos da hepatite da febre amarela são semelhantes na Dengue.

24.2.11 vírus Zika (ZKV)

A infecção pelo vírus ZK é uma virose emergente, habitualmente assintomática ou com manifestações discretas, embora atualmente tenha sido associada à microcefalia em crianças e síndrome de Guillain-Barré em adultos. O curso habitual é de uma doença febril, aguda, autolimitada com duração aproximada de três a sete dias, sendo o período de incubação em torno de 7 dias. Cursa com febre, mialgia, cefaleia, conjuntivite e rash cutâneo. Doença grave tem sido relatada em pacientes imunocomprometidos. O flavírus é transmitido pela picada do mosquito *Aedes aegypti* e também por *A. albopictus*, *A. Polynesiensis*, *A. hensilli*. Há ocorrências de transmissão vertical, sexual, perinatal e transfusional.

É um vírus RNA de cadeia simples e polaridade positiva, envelopado, esférico, de 40-60nm de tamanho. O genoma viral codifica uma poliproteína que sofre clivagem e origina três proteínas estruturais (C, PrM/M e E) e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5). Os vírus entram na célula hospedeira ao serem reconhecidos por receptores, replicam no retículo endoplasmático, são processados no Golgi antes de

serem liberados na superfície celular. Os estudos filogenéticos permitiram identificar duas linhagens distintas do vírus: a linhagem Africana e a linhagem Asiática.

O ZK foi isolado em 1947, do sangue de macacos na floresta de Zika (Uganda) na África. Foi descrito em outros países africanos na década de 40 e na Ásia na década de 70. Em 2007 ocorreu um surto em Yap na Micronésia que infectou cerca de $\frac{3}{4}$ da população. Em 2013 um segundo surto nas ilhas da Polinésia francesa afetou cerca de 11,5% da população. Nesse surto suriram complicações que se manifestaram como a síndrome de Guillain-Barré.

Em 2015 foram identificados casos no nordeste do Brasil, com transmissão autóctone e associação com casos de microcefalia nos coceptos de gestantes infectada. As condições climáticas adequadas contribuíram para a epidemia com estimativas de até 1.300.000 casos de infecção. Houve disseminação por toda a América Latina e Caribe e casos exportados para os Estados Unidos da América (EUA) e Europa, havendo o ressurgimento do ZIKA na África.

O reconhecimento da infecção por ZIKV de outros arbovírus é difícil, mas a sorologia demonstra anticorpos da classe IgM específicos para o vírus, detectáveis quatro a cinco dias após o início dos sintomas e que deve ser confirmado por um teste de neutralização em placa, em virtude da possibilidade de reação cruzada com outros flavirus. O diagnóstico específico é feito por RT-PCR (sangue, urina, saliva) ou pela cultura. Antígenos do vírus podem ainda ser identificados por método imuno-histoquímico e podem ser visualizados por microscopia eletrônica.

O ZK acomete os tecidos determinando focos de necrose e áreas de hemorragia, além de inflamação por células mononucleadas que podem ser observadas no baço, pulmões, coração e rins (glomerulonefrite membranoproliferativa aguda e necrose tubular aguda). No sistema nervoso causa encefalopatia com edema e processo inflamatório. No fígado ocorre uma hepatite que se assemelha a da febre amarela e da dengue, com necrose e apoptose principalmente em região mediozonal, congestão, esteatose multifocal e inflamação por células mononucleadas nos espaços porta.

A placenta, em gestantes acometidas pelo ZK, mostra focos de vilosite crônica, fibrose estromal e calcificação nos vilos. Na síndrome congênita do ZIKA o SNC do concepto apresenta variadas alterações incluindo a microcefalia. As lesões mais frequentes são: necrose, neuronofagia, nódulos microgliais, infiltrado inflamatório de células mononucleadas, atrofia cortical, dilatação ventricular, polimicrogiria, calcificações filamentosas grosseiras, gliose extensa, degeneração Waleriana, alterações na formação do hipocampo, corpo caloso, gânglios da base, tálamo, cerebelo, tronco cerebral, distúrbios da migração neuronal, entre outras.

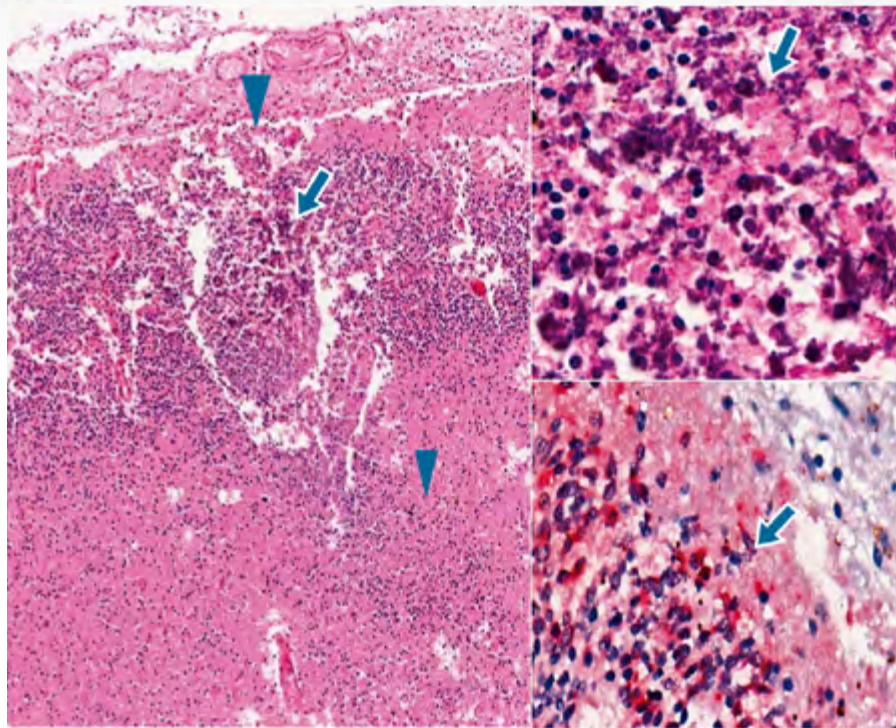


Figura 24.10: encefalite pelo Zika vírus em natimorto – À esquerda, córtex cerebral exibindo degeneração de neurônios, com calcificações (seta) e alterações da migração neuronal com heterotopia (cabeças de setas). À direita, no alto, detalhe de neurônios com calcificações distróficas, do tipo granular e linear (seta) e abaixo, a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do ZKV nos citoplasmas de neurônios infectados. Na seta, notam-se neurônios infectados com heterotopia, próximos ao espaço subaracnóideo..

24.2.12 Chikungunya

O vírus chikungunya causa no homem uma doença com sinais e sintomas muito semelhantes à dengue, diferenciando-se, porém pelo importante acometimento agudo e/ou crônico das articulações. Cursa com febre alta, mal-estar, dores pelo corpo, dor de cabeça, apatia, cansaço e rash cutâneo. As articulações ficam inflamadas com fortes dores acompanhadas de inchaço, vermelhidão e calor local. A transmissão ocorre pela picada do mosquito *Aedes aegypti* infectado e, menos comumente, pelo mosquito *Aedes albopictus* ou por transfusão sanguínea, intrauterina ou intraparto.

Chikungunya vírus é um RNA vírus, esférico, linear, envelopado, senso positivo pertencente ao gênero *Togaviridae*. São descritas proteínas estruturais do vírus (Nonstructural Protein 1 (nsP1) Capsid protein, E1, E2, E3, 6K/TF protein) e proteínas não estruturais (nsP1, nsP2, nsP3, nsP4),

É endêmico na África, no sudeste Asiático e no subcontinente Indiano e foi subsequentemente isolado na Europa e nos Estados Unidos, provavelmente importados por viajantes

infetados. Um indivíduo contaminado pode transportar o vírus durante toda a sua vida, transmitindo a doença para uma população que não possui anticorpos contra ele.

O diagnóstico é feito pela análise dos sintomas, sendo a confirmação efetuada por testes laboratoriais, tais como sorologia (anticorpos IgM específicos ou aumento de 4 vezes o IgG em amostras pareadas), a técnica do PCR e o isolamento viral.

São extremamente escassas as descrições anátomo-patológicas das lesões dependentes da ação dos vírus nos tecidos. Mercado et al. (2018) descreveram nefrite intersticial e necrose tubular aguda em 11/13 pacientes que foram a óbito pela doença.

24.2.13 Hepatites

Os assim chamados vírus hepatotrópicos (VHA, VHB, VHC, VHD, VHE) causam no fígado doenças inflamatórias agudas e, com exceção do vírus VHA e VHE, determinam também lesões crônicas evolutivas com inflamação, fibrose e cirrose. As hepatites agudas representam uma doença necro-inflamatória aguda e difusa do fígado, cujo principal alvo da agressão é o hepatócito. Em geral, são autolimitadas e não resultam em cronicidade, todavia podem levar a quadros graves de hepatite fulminante. Os VHB, VHC e VHD induzem infecções agudas e tem elevado potencial de determinar infecções crônicas. O VHD causa a hepatite delta e o vírus necessita para proliferar no hospedeiro da infecção concomitante pelo VHB. A transmissão do VHA se dá por via oro-fecal, pela água e alimentos contaminados ou por contato pessoa/pessoa. O VHB e VHD são principalmente transmitidos por sangue contaminado, por via sexual ou da mãe para o recém-nascido. O sangue contaminado também transmite o VHC. A água contaminada é a principal fonte de transmissão do VHE. As hepatites agudas pelos vírus hepatotrópicos têm quadro clínico similar e espectral. Variam desde infecções assintomáticas ou oligossintomáticas, evoluindo para quadros colostáticos clássicos até a hepatite fulminante com descompensação e insuficiência hepática aguda e óbito. As hepatites crônicas, geralmente são assintomáticas ou oligossintomáticas com apenas queixa de fadiga. Quando evoluem para cirrose passam a apresentar sintomas relacionados a hipertensão portal e insuficiência hepática.

Entre os vírus hepatotrópicos o VHB é DNA e os demais são RNA. O VHA replica no fígado e é liberado nas fezes em concentrações elevadas. O VHB tem alta concentração no sangue, um ciclo complexo e usa a transcrição reversa para se replicar. O vírus se liga ao hepatócito por receptores de membrana, reconhece proteínas do envelope, é endocitado e no citoplasma perde o nucleocapsídeo e vai para o núcleo. Parte do DNA volta ao citoplasma, é recoberto por envelope lipoproteico, quando é liberado. O HCV se liga a um receptor na célula hepática, funde-se à membrana citoplasmática e perde o envelope viral. Há liberação do RNA, ocorre tradução e processamento de poliproteínas, replicação, formação de vírions e liberação.

Têm distribuição mundial e são de notificação compulsória.

O comprometimento hepático é aferido pela dosagem das transaminases (elevação de AST e ALT) e elevação das bilirrubinas séricas. Na fase de cirrose há aumento de bilirrubinas, da FA e GGT. A etiologia do processo é aferida pelo painel de exames sorológicos usados para detectar antígenos e anticorpos orientados para determinado tipo viral. Os métodos de biologia molecular, principalmente o PCR aferem a etiologia do processo. Quando feita a biópsia o exame imuno-histoquímico demonstra material antigênico específico de cada vírus no tecido hepático.

A vacina é o método mais eficiente de prevenção da transmissão do HBV e HBA. A prevenção da hepatite C ainda não conta com vacina eficaz.

A hepatite aguda se caracteriza por um processo inflamatório agudo acometendo todo o fígado, em graus variáveis de intensidade e tendo como alvo principal os hepatócitos. Assim identifica-se degeneração dos hepatócitos, apoptose, necrose em lise focal ou zonal, hepatite de interface, deposição e fagocitose de pigmento biliar, hemossiderose, regeneração de hepatócitos e infiltrado inflamatório mononuclear portal e lobular. Nas hepatites crônicas há fibrose portal e intralobular, além de infiltrado inflamatório mononuclear, sendo possível evolução para cirrose.

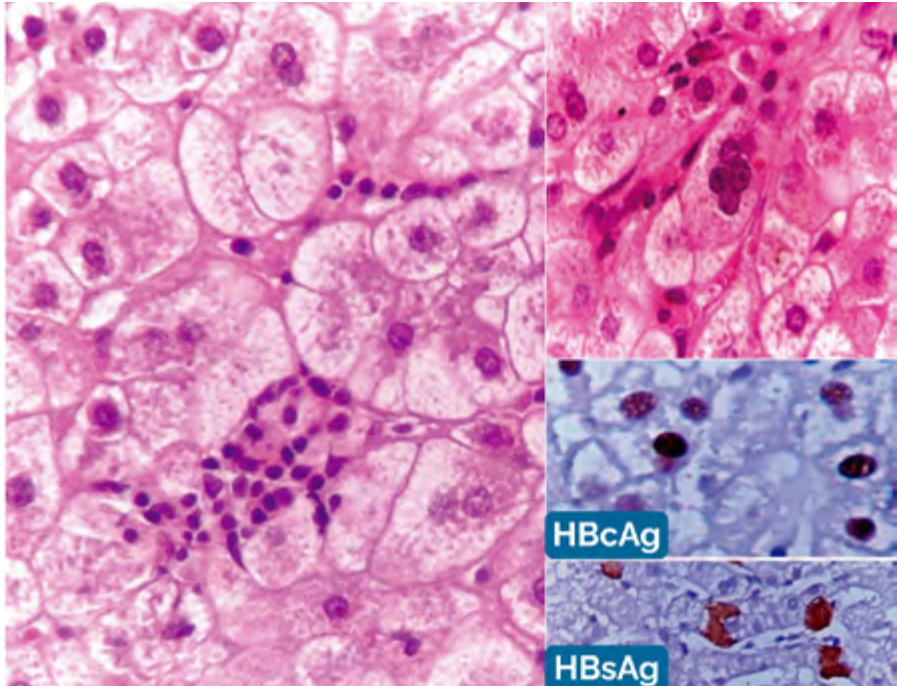


Figura 24.11: hepatite pelo HBV - à esquerda, hepatócitos balonizados, e apoptóticos circundados com infiltrado inflamatório intralobular, linfomononuclear. À direita, no topo, hepatócito multinucleado, aspecto regenerativo. Abaixo, marcação por imunohistoquímica, nuclear para o antígeno HBc e citoplasmática para o antígeno HBs, indicando replicação viral ativa.

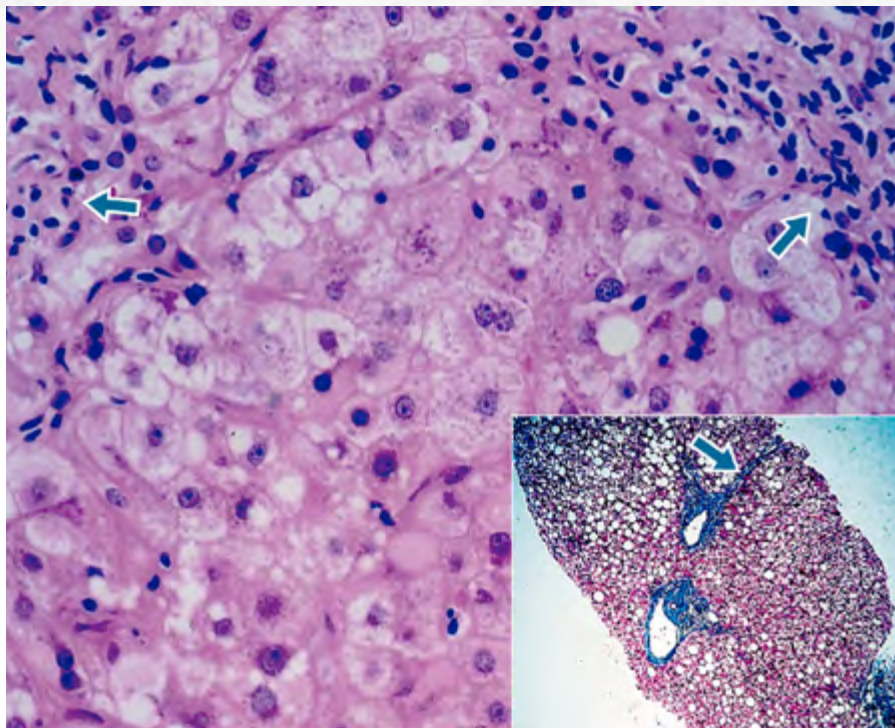


Figura 24.12: hepatite crônica pelo HCV- infiltrado inflamatório linfomononuclear portal, com agressão à interface (seta), hepatócitos esteatóticos e no detalhe, ponte fibrótica em um espaço-porta (seta), pela coloração de tricrômio de Masson.

24.2.14 Raiva

O vírus rábico causa a raiva, uma doença grave que compromete especialmente o SNC e, na grande maioria das vezes tem evolução fatal. São descritas duas apresentações clínicas diferentes da doença: a forma encefalítica/furiosa (clássica) e a forma paralítica/muda. Assim que é infectado o hospedeiro evolui em cinco fases: incubação, prodrômica, neurológica aguda, coma e morte. A transmissão do vírus ocorre através da mordedura, arranhadura e/ou lambadura de um animal raivoso, inalação de vírus aerossolizados em cavernas habitadas por morcegos raivosos, por acidentes de laboratório com partículas aerossolizadas de tecidos infectados ou homem/homem (mordida ou transplantes de órgãos).

O agente é um RNA vírus, de fita simples negativa, em forma de projétil, envelopado, termolábil, do gênero *Lyssavirus*, tendo 2 principais fatores de virulência: a proteína P e a glicoproteína G. Após a infecção o vírus se desloca centripetamente da periferia para o gânglio da raiz dorsal e para o SNC.

Tem distribuição mundial, com cerca de 55.000 mortes/ano, acomete principalmente os países em desenvolvimento, ocorrendo principalmente na Ásia e na África. O cão é o

maior reservatório e vetor urbano além de outros mamíferos selvagens e morcegos.

Para o diagnóstico são usados vários métodos, entre eles a imunofluorescência direta (padrão ouro), exame microscópico de tecido cerebral (encefalite e visualização dos corpúsculos de Negri), isolamento viral (a partir da inoculação em camundongos), reação de imuno-histoquímica, método de aglutinação por látex, teste de Elisa, hibridização *in situ* e RT-PCR.

A soro-vacinação deve ser efetivada em casos graves. O protocolo de tratamento *Milwaukee* (2005) baseia-se em antivirais e indução do coma. A profilaxia deve ser feita com a vacinação em casos de pré e pós-exposição. Nos casos vacinados com alto risco de exposição viral é recomendada a avaliação sorológica posterior.

O vírus da raiva causa meningoencefalomielite, sendo a inflamação constituída por linfócitos e macrófagos. Acomete as leptomeninges, dispondo-se em torno de vasos (espaço de Virchow-Robin), por vezes determinando vasculite e trombose. No parênquima cerebral os neurônios mostram inclusões virais (corpúsculo de Negri), necrose e neuroinfagia. A inflamação do parênquima cursa com ativação da micróglia, e formação de nódulos microgliais.

24.2.15 Poliomavírus

O gênero *Polioma* alberga vírus que causam doenças diversas em mamíferos e pássaros. Alguns acarretam tumores. Em humanos, determinadas espécies do gênero como o JCV (nome referente ao paciente John Cunningham) compromete especialmente o sistema nervoso central levando à Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP). É uma doença desmielinizante que atinge a substância branca cerebral, cursa com lise de oligodendrócitos produtores de mielina e incide principalmente em pacientes imunocomprometidos. O BKV (remete a iniciais de um paciente) determina alterações nefro-urológicas, ocasiona nefropatia (nefrite intersticial e tubulite), cistite hemorrágica e estenose ureteral em pacientes imunossuprimidos. Embora não muito bem definido acredita-se que a transmissão do JCV e BKV se dê pela inalação de aerossóis ou por contato por via oral com o vírus excretado pelo trato urinário.

Ambas as espécies, JCV e BKV infectam qualquer célula de mamíferos, ao se ligar aos receptores ácido siálico α -2,3- ou α -2,6-linked e receptor de serotonina 5-HT_{2A}R, presentes nas glicoproteínas e glicolípídios da superfície celular. O receptor de serotonina 5-hidroxitriptofano facilita a entrada do JCV em neurônios, células da glia e nos rins. Na infância haveria uma primo-infecção a que se seguiria um estado de portador latente não replicante em células do epitélio tubular renal, nas células uroteliais da bexiga, medula óssea e cérebro.

Os *Poliomavirus* estão distribuídos mundialmente e cerca de 70% dos indivíduos adultos têm anticorpos contra eles (JCV e o BKV).

O diagnóstico é feito por PCR no líquido ou pelo exame histopatológico, através da identificação de inclusões virais nos oligodendrócitos, juntamente com as alterações histológicas características. A reação imuno-histoquímica demonstra antígenos virais nas lesões.

A LEMP se caracteriza por áreas de desmielinização e lise do tecido cerebral, principalmente em regiões parieto-occipital, cerebelo e tronco cerebral. Há gliose, agrupamentos de macrófagos esponjosos, infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e astrócitos reativos. Os oligodendrócitos da periferia das lesões exibem inclusões virais de aspecto vítreo, eo-

sinofílicas e anofílicas. A nefropatia pelo vírus BK apresenta lesão de células tubulares, nefrite intersticial linfocítica e fibrose intersticial. O vírus causa cariomegalia nas células tubulares, com inclusões virais intranucleares determinando cariólise.

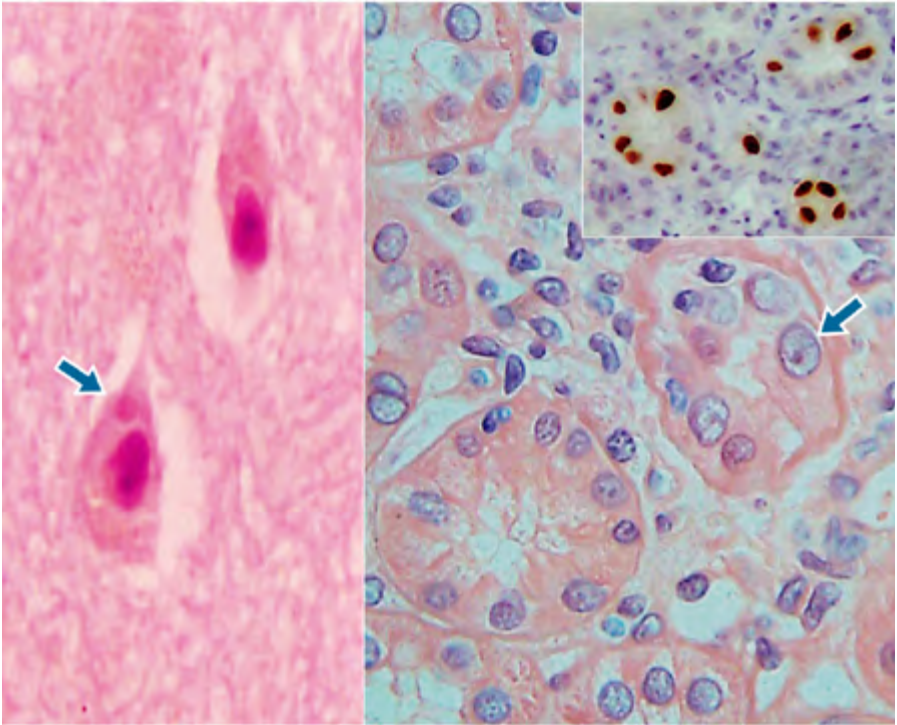


Figura 24.13` -Encefalite pelo vírus da raiva e nefrite pelo vírus BK (poliomavírus) - à esquerda, encefalite pelo vírus da raiva, com neurônio exibindo inclusão arredondada e eosinofílica em seu citoplasma, o corpúsculo de Negri (seta). À direita, células epiteliais dos túbulos renais com aumento do volume nuclear e cromatina marginada (seta), caracterizando a típica inclusão tipo I (*decoy cell*) do vírus BK (seta). No detalhe, a pesquisa do antígeno policlonal (SV40) para poliomavírus positiva nos núcleos das células tubulares.

24.2.16 Papilomavirus (HPV)

Os vírus HPV causam vários tipos de alterações benignas em pele e mucosas como verrugas e condilomas. Também podem causar lesões malignas em vários tecidos como a pele, o trato urogenital, orofaringe e pulmão. São numerosos os tipos de lesões relacionadas a diferentes tipos de HPV: verruga comum, verruga plantar, verruga plana, epidermodisplasia verruciforme, hiperplasia epitelial focal, papiloma de laringe, papiloma oral, condiloma acuminado, papulose Bowenóide, neoplasia intra-epitelial/carcinoma ano-genital. A principal via de transmissão é sexual, podendo ocorrer transmissão vertical no momento do parto. As abrasões da pele ou de mucosas representam a porta de entrada desses vírus, com predileção para a zona de transição dos epitélios no colo uterino

Pertencem ao gênero *Papillomavirus*, são vírus DNA, não envelopados, icosaédricos,

epiteliotrópicos. Replicam no núcleo de células do epitélio escamoso ou em células epiteliais que tenham potencial para maturar em células escamosas. A oncogênese depende dos genes E6 e E7 expressos nas células epiteliais em divisão.

Têm distribuição mundial, sendo que na África e América Latina há uma maior prevalência de HPV de alto risco (16, 18, 31, 35, 45, 51, 52, 58, 59). No Brasil as regiões norte e nordeste têm a maior incidência de câncer cervical que está relacionada a atividade sexual precoce e múltiplos parceiros. Deve ser ressaltado que a maioria das mulheres infectadas apresentam a forma subclínica ou latente. O diagnóstico começa pelo o exame clínico local, auxiliado pela colposcopia, vulvosscopia, anoscopia, colonoscopia, exame citológico, biópsia, exame imuno-histoquímico PCR, hibridização *in situ*, microscopia eletrônica.

Em relação ao tratamento o mais importante é prevenir a transmissão do HPV, com a vacinação, além do rastreamento das neoplasias malignas relacionadas. O tratamento de lesões verrucosas é feito pela excisão (através de cirurgia ou por criocauterização, eletrocauterização, por meio de agentes químicos ou cirurgia de alta frequência).

A pele e mucosas infectadas pelo HPV mostram proliferação do epitélio escamoso, efeito citopático viral característico (coilocitose), acantose hiperqueratose, orto e paraqueratose, papilomatose. Quando ocorre transformação maligna leva a alteração da polaridade das células epiteliais, proliferação das células escamosas com atipias, mitoses atípicas, disqueratose e invasão tecidual. As lesões proliferativas iniciais regredem ou sofrem progressão para lesões precursoras (pré-neoplásicas) que ou sofrem regressão ou evoluem para neoplasia invasiva, na dependência da resposta imune do hospedeiro.

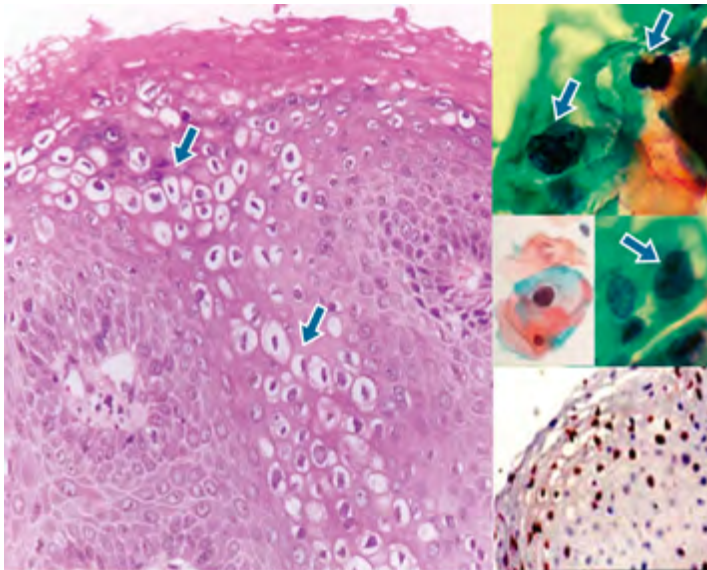


Figura 24.14: Cervicite pelo HPV – À esquerda, epitélio cervical com células escamosas coilocitóticas, com núcleos aumentados, irregulares circundados por halo claro (setas). À direita, no alto, citológico cervical com células coilocitóticas, binucleadas, com cromatina grosseira (setas). No meio, coilocítos típicos, com halos claros e célula com núcleo aumentado de volume (seta). Abaixo, hibridização *in situ* para HPV, com marcação nuclear.

24.3 Doenças Bacterianas

24.3.1 Estreptococos/Enterococos

As bactérias Gram positivas pertencentes ao gênero *Streptococcus* formam um grande grupo de agentes entre os quais se situam microrganismos avirulentos que constituem a flora normal do hospedeiro. Por outro lado, existem bactérias de grande poder patogênico que ocasionam diferentes e graves doenças no homem e em outros seres. São transmitidos de pessoa/pessoa e em geral causam doenças supurativas que levam a faringite, amigdalite, sinusite, pneumonias, gastroenterites, meningites, otites, impetigo, ectima, celulite, escarlatina, erisipela, fasciite necrotizante, síndrome do choque tóxico, cáries, endocardite, infecções urinárias, sepse, podendo ainda determinar complicações não supurativas como febre reumática e glomerulonefrite pós-estreptocócica. O gênero *Enterococcus* são comensais e ocasionalmente causam infecções nosocomiais.

O gênero *Streptococcus* compreende cocos Gram-positivos e catalase-negativos, anaeróbios facultativos, organizados aos pares ou cadeias, A tipagem sorológica configura 20 grupos (A,B,C,D,E,F,G,H,K,L,M,N,O,P,Q,R,S,T,U,V) e a classificação molecular os identifica como *S. beta* hemolíticos, *S. alfa* hemolíticos e *S. gama* hemolíticos. O gênero *Enterococcus* de acordo com o RNA e DNA os divide em 05 grupos fenotípicos que são comensais, podendo tornar-se oportunistas. Estão presentes na natureza, em diferentes ambientes, fazendo parte da microbiota ou causando diferentes tipos de infecção.

O diagnóstico é clínico, ou efetuado pela cultura das secreções ou hemocultura sendo possível realizar-se o teste rápido para detecção de antígenos (RADT - rapid antigen detection test).

A agressão tecidual pelas bactérias dos gêneros *Streptococcus* e *Enterococcus*, em geral, resulta em processo inflamatório agudo com edema, exsudação de neutrófilos e com necrose tecidual com formação de abscessos. Os cocos são demonstrados pelas colorações de Brown-Brenn ou Brown-Hopps e aparecem como estruturas cocoides ou pequenos bastonetes de tonalidade roxa, isolados ou formando pares ou cadeias.

24.3.2 Estafilococos

São cocos Gram positivos, organizados aos pares ou em cachos que causam doenças em humanos com comprometimento da pele (impetigo, foliculite, furúnculo, carbúnculo, hidradenite supurativa, erisipela, celulite e fasciite), partes moles, podendo causar abscessos em diferentes órgãos, pneumonias, bacteremia, osteomielite, artrite, endocardite, sepsis e síndrome do choque tóxico. A transmissão se faz por contato direto ou indireto e se dissemina- com facilidade no ambiente hospitalar.

São cocos Gram positivos, variando de 0,5 a 1 μm de diâmetro, sendo descritas 36 espécies, sendo o *S. aureus* a espécie de maior interesse médico. Colonizam a pele, garganta, fossas nasais e intestino. Os seus componentes estruturais, as suas toxinas e enzimas representam fatores de virulência. São destruídos por ação térmica, embora as enterotoxinas ou outras toxinas relacionadas aos fatores de virulência conservam sua atividade, independente do calor. Existem cepas resistentes ao tratamento (MRSA), conseqüentes ao uso indiscriminado de antibióticos.

Tem distribuição mundial. Em particular, a cepa MRSA requer atenção especial da vigilância epidemiológica, tanto em hospitais como na comunidade em geral. A cultura de amostras colhidas nos sítios das lesões representa a melhor ferramenta para o diagnóstico.

Os estafilococos têm a propriedade de invadir os tecidos do hospedeiro causando alterações anatomopatológicas que são caracterizadas como um processo inflamatório agudo. Advém para o foco inflamatório afluxo de neutrófilos e macrófagos, necrose tecidual com edema e formação de abscessos. As colônias bacterianas podem ser observadas nas lesões, melhor visualizadas pelas colorações derivadas do método de Gram.

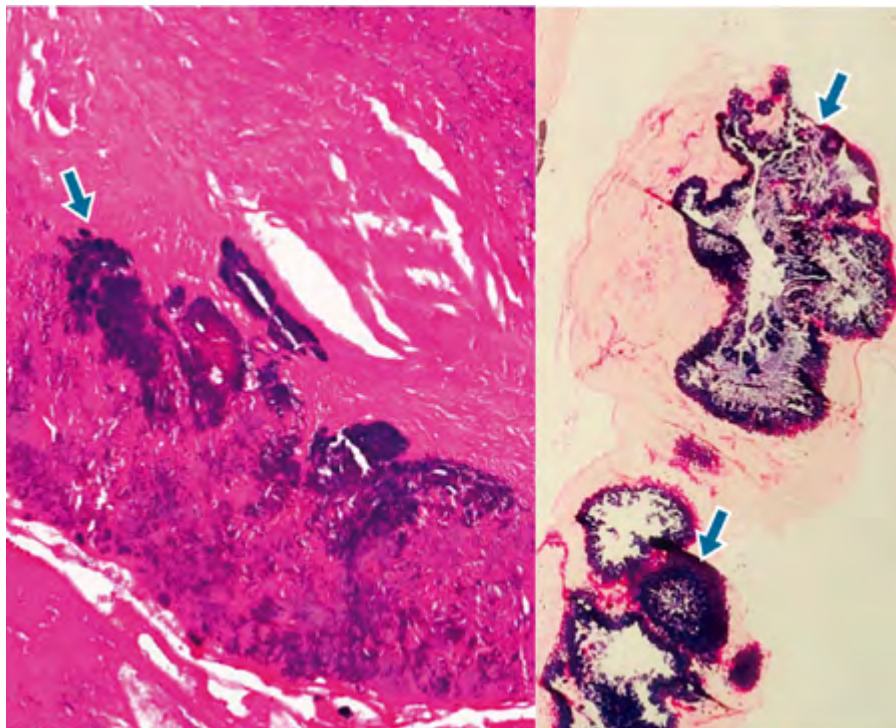


Figura 24.15: Endocardite bacteriana por *Staphylococcus aureus*– À esquerda, válvula cardíaca com deposição de fibrina, associadas a colônias cocóides basofílicas (seta). À direita, a coloração de Gram (Brown-Brenn) demonstra que as bactérias são Gram-positivas, com aspecto tintorial roxo-escuro (setas).

24.3.3 Bactérias Gram negativas

24.3.3.1 Salmonelas

São bactérias Gram-negativas que além do estado de portador crônico, causam no homem doenças gastro-intestinais limitadas, febres entéricas (tifoide e paratifoide), bacteremias, endocardites, arterites, osteomielites. A apresentação clínica mais clássica da infecção intestinal por *Salmonella* é a febre tifoide, também denominada de febre entérica. A *Salmonella* Typhi preferencialmente causa doença no íleo, com ulcerações, enquanto que as

não-*typhi* afetam o cólon direito, provocando quadros de colites ou enterocolites brandas. As salmoneloses são transmitidas pela ingestão de alimentos crus ou malcozidos contaminados (carne de aves, ovos, leite), água contaminada e pelo contato direto do tipo oral-fecal.

São bacilos Gram negativos, alguns imóveis, outros móveis com flagelo, de tamanho variando entre 0,5 a 0,7 por 1 a 3 micra. São anaeróbicas facultativas e não formam esporos. O gênero *Salmonella* possui duas espécies: a *S. enterica* (com 2460 sorovares), subdividida em seis subespécies (entérica, salamae, arizonae, diarizonae, houtenae e indica) e a espécie *S. bongori* (com 18 sorovares). São agentes intracelulares facultativos e desenvolvem seu ciclo no interior de células eucarióticas. É importante o papel de genes ligados ao HLA no desenvolvimento de suscetibilidade ou resistência à infecção

A febre tifoide é uma doença de notificação compulsória, tem distribuição mundial, não sofre alterações de sazonalidade e se desenvolve em surtos. É doença endêmica nas regiões do mundo onde são precários o tratamento da água e esgotos. É responsável por milhões de mortes/ano.

O diagnóstico é baseado na identificação do agente em cultura (fezes, sangue, urina). O hemograma mostra leucopenia e linfocitose, por vezes ocorrendo anemia e plaquetopenia.

É muito importante a vigilância epidemiológica. Medidas de saneamento básico diminuem a incidência da doença. Os cuidados com quem manipula alimentos são decisivos como higienização das mãos e o cozimento de alimentos. No Brasil existem duas vacinas disponíveis para humanos: a vacina oral Ty21 (composta de bactéria viva atenuada) e a vacina parenteral intravenosa (polissacarídeo capsular).

A *Salmonella spp.* nos tecidos determina uma resposta inflamatória por células mononucleadas (macrófagos que fagocitam as bactérias, linfócitos, plasmócitos) de intensidade variável, por vezes acompanhada de focos de necrose nos casos graves. Há edema e os neutrófilos são escassos nas lesões. Há hiperplasia do tecido linfóide, especialmente na placa de Peyer do intestino delgado. Os bacilos são demonstrados por colorações específicas como Brown-Brenn e Brown-Hopps e também por colorações à base de prata.

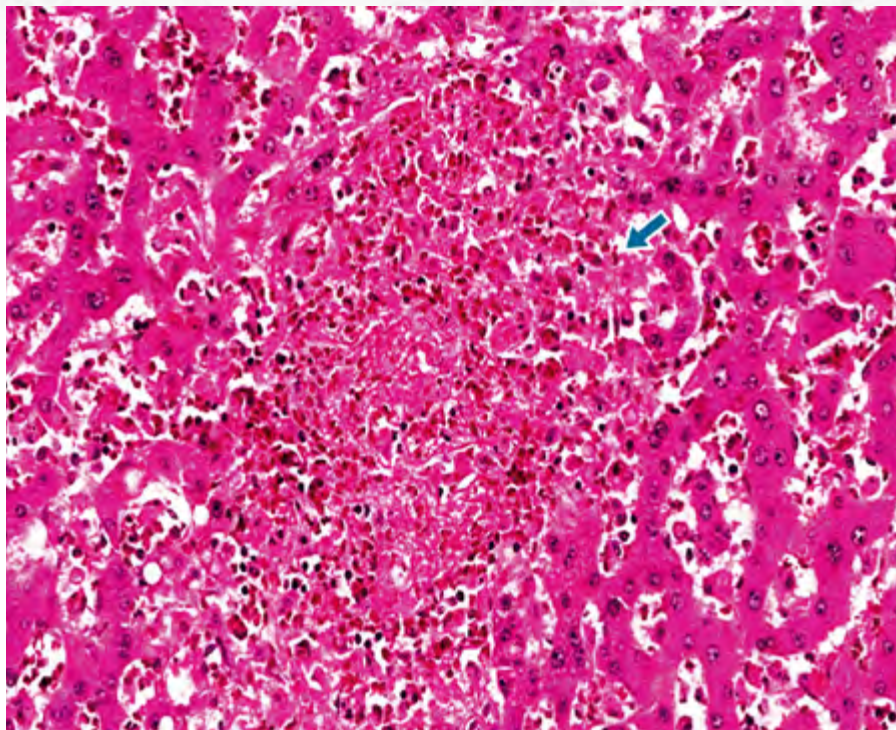


Figura 24.16: Febre tifoide – Fígado exibindo hepatite granulomatosa, com formação de granulomas mistos (histiócitos, linfócitos e neutrófilos) nos lóbulos hepáticos (seta).

24.3.4 Doença meningocócica

É uma infecção causada pela bactéria *Neisseria meningitidis*, também denominada meningococo e tem grande potencial epidêmico. Esse agente é comensal facultativo da nasofaringe humana. A doença invasiva ocorre quando algumas cepas da bactéria atravessam e rompem as defesas mucosas e entram na corrente sanguínea. Causa meningite, meningococcemia (presença de meningococos na corrente sanguínea), sepse grave, formas localizadas de acometimento e quadros de meningococcemia crônica. A transmissão se dá por contato de pessoa a pessoa, por aerossóis e gotículas de secreções da nasofaringe. O tempo de incubação é de 2 a 10 dias.

A bactéria é um diplococo aeróbico, Gram-negativo, classificado em 13 sorogrupos, de acordo com os polissacarídeos da cápsula. A susceptibilidade à doença está relacionada a variações nos genes que codificam IL-1, TNF, SP-A2 e CFH.

Tem distribuição mundial, com incidência maior em regiões com maior concentração populacional, com o maior número de casos registrados na África, onde está situado o chamado “cinturão da meningite”, na região sub-Saariana.

São diplococos gram-negativos que podem ser identificados no sangue, líquido e outros fluidos. A confirmação laboratorial é feita pelo isolamento do agente por cultura, pela identificação de DNA da *N. meningitidis* por PCR ou pela detecção de polissacarídeo capsular pela aglutinação por látex.

As colorações de Gram, Brown-Brenner ou Brown-Hopps mostram diplococos Gram-negativos, intrac ou extracelulares que determinam processo inflamatório agudo com predomínio de neutrófilos. O envolvimento das meninges produz quadros de meningite aguda. Nos casos mais graves sobrevém vasculite neutrofílica, trombose e necrose hemorrágica tecidual. O comprometimento da suprarrenal por necrose hemorrágica bilateral (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) leva a um estado de insuficiência adrenal aguda.

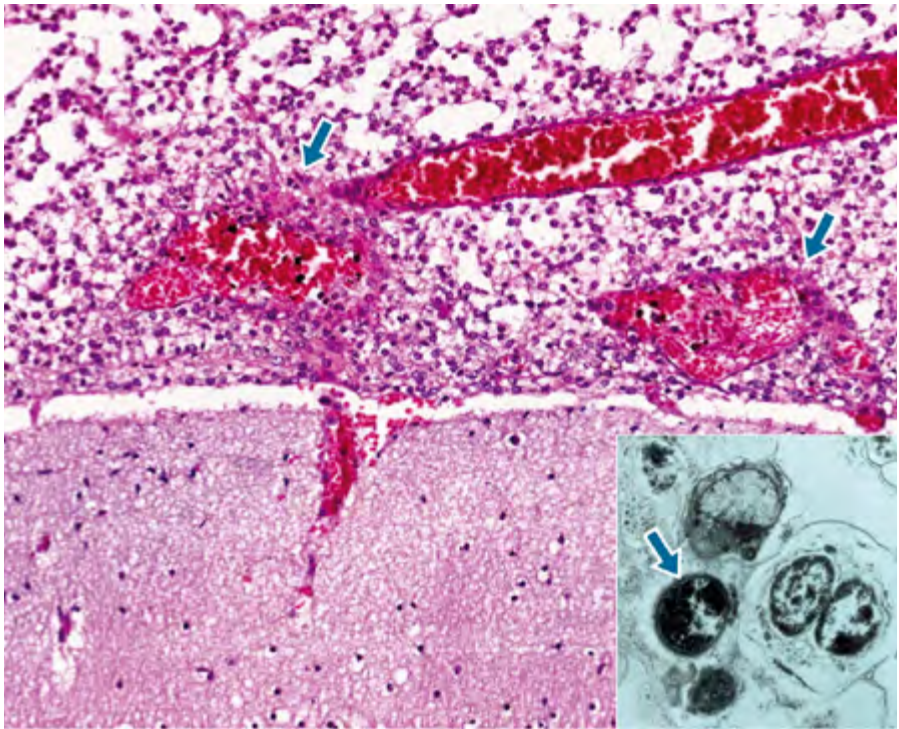


Figura 24.17: Doença meningocócica com meningite, fulminante – infiltrado inflamatório supurativo no espaço subaracnóideo, com vasos exibindo necrose endotelial (setas), característico da doença meningocócica fulminante. No detalhe, a microscopia eletrônica mostra diplococos de *N.meningitidis* no interior de macrófago.

24.3.5 Leptospirose

É uma doença infecciosa, causada por uma bactéria *Leptospira interrogans*, e representa uma zoonose, transmitida ao homem pela urina de roedores. A doença tem um amplo espectro clínico, que varia desde quadros oligossintomáticos inespecíficos até formas graves. Dentre elas, a doença de Weil se apresenta com febre, icterícia, uremia, plaquetopenia e fenômenos hemorrágicos, incluindo a síndrome hemorrágica pulmonar

fulminante (SPHS). A transmissão ao homem ocorre além do contato direto com urina infectada de animais reservatórios (forma direta) também pela exposição à água e solos contaminados (forma indireta).

A bactéria é aeróbica obrigatória, espiralada, em forma de gancho, altamente móvel, medindo 0,1 a 6-20 μm . São catalase e oxidase positivas e sobrevivem por longos períodos em meios de pH neutro ou levemente alcalino como solos úmidos devido a sua capacidade de formar biofilme. Não resistem ao calor, desidratação e à água salgada. As espécies de *Leptospira* são classificadas em serovars. No Brasil, os serovars mais comumente causadores de doença são o Icterohaemorrhagiae e o Copenhageni.

Tem distribuição mundial, prevalecendo nas regiões tropicais e subtropicais, durante os períodos de altos índices pluviométricos. Nos países em desenvolvimento incide em áreas com alagamentos, proliferação de roedores, moradias com precárias condições sanitárias. Em países desenvolvidos relaciona-se à atividade ocupacional e prática de esportes aquáticos. É uma doença de notificação compulsória.

O diagnóstico é feito pela identificação do agente por cultura, métodos histoquímicos, imuno-histoquímicos, PCR e sorologia (anticorpos positivos no soro após 5-7 dias de sintomas).

A leptospirose provoca uma vasculopatia infecciosa difusa. Por essa razão nos tecidos se observa sinais de aumento da permeabilidade vascular com manifestações hemorrágicas. Associa-se uma inflamação tecidual, sem aspectos de vasculite ou de necrose das células endoteliais. A visualização das leptospiros nos tecidos pode ser feita com o emprego de colorações a base de prata tais como Levadite e Warthin-Starry. No fígado ocorre inflamação dos espaços portais, destrabeculação, degeneração e regeneração de hepatócitos, colestase, hipertrofia e hiperplasia de células de Kupffer. O acometimento renal se caracteriza por uma nefrite intersticial linfo-histio-plasmocitária, necrose tubular aguda e regeneração epitelial. No tecido muscular há hemorragia focal, vacuolização, perda de estriações, fragmentação, hialinização, necrose de fibras musculares isoladas e infiltrado inflamatório mononuclear. Nos pulmões há uma hemorragia e edema intra-alveolar, congestão vascular, espessamento septal (edema e infiltrado inflamatório linfomononuclear) e formação de membrana hialina.

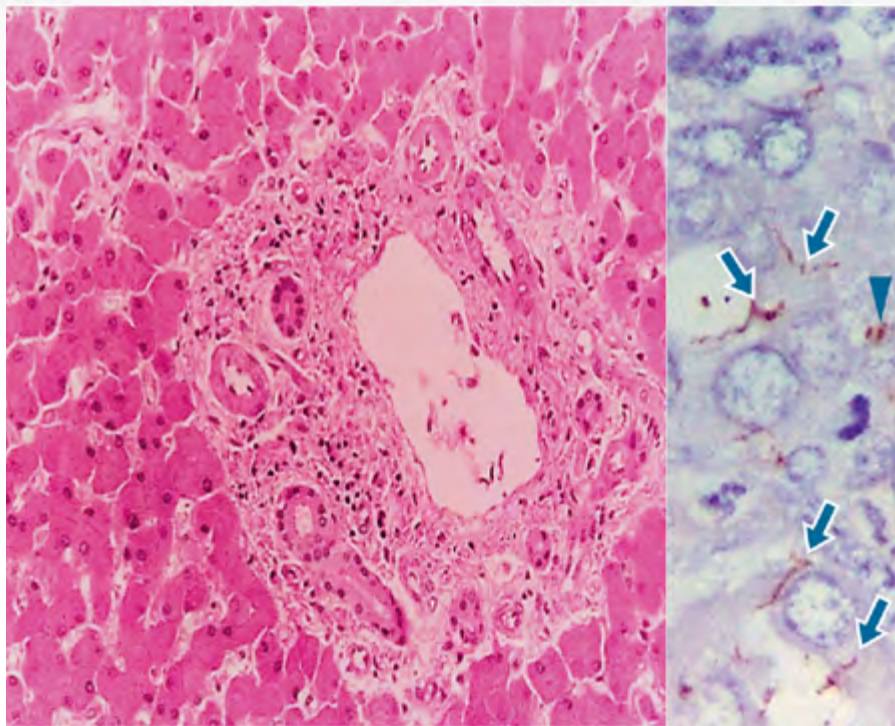


Figura 24.18: Leptospirose – leptospirose com síndrome de Weil, demonstrando hepatócitos com destrabeculação e discreto infiltrado inflamatório porta. À esquerda, a reação de imunohistoquímica detecta antígenos da *Leptospira*, nas espiroquetas íntegras (setas) ou como antígenos particulados nas células de Kupffer (cabeça de seta).

24.3.6 Sífilis (LUES)

O *Treponema pallidum* infecta o homem, causando a sífilis venérea. A doença pode apresentar-se como forma primária (cancro), secundária (precoce e tardia- erupções cutâneas), terciária (quando ocorrem alterações cardiovasculares, neurológicas ou lesões localizadas - goma), além da forma congênita. Apresenta ainda longos períodos de latência com fases de reativação. A infecção habitualmente se dá por transmissão preferencialmente sexual, em regiões anogenitais e mais raramente em sítios orais e dérmicos não genitais. A sífilis congênita constitui uma forma de transmissão que causa aborto, má formação do feto, cegueira, surdez ou deficiência mental. Outra forma rara de transmissão é por transfusão sanguínea.

Os membros patogênicos do gênero *Treponema* são espiroquetas móveis, flageladas associados a 04 tipos de doenças: Sífilis venérea (*T pallidum pallidum*), Yaws ou Bouba (*T. pallidum pertenue*), Sífilis endêmica ou Bejel (*T pallidum endemicum*) e Pinta (*T carateum*). Não são distinguidos por sorologia, morfologia ou por análise de genoma e não crescem nos meios de cultura usados na rotina diagnóstica.

A sífilis ainda representa um problema para os programas de saúde em todo o mundo. Sua prevalência aumentou na última década, em áreas da América do Norte, América do Sul e Central, Ásia, leste europeu e no continente Africano. A estimativa anual da Organização Mundial de Saúde é de cerca de 1,6 milhões de casos de sífilis congênita. A doença ocorre com maior frequência em região urbana, correlacionando-se com condições econômicas precárias.

Para o diagnóstico, as lesões ativas onde os treponemas são numerosos recomenda-se o exame direto do material utilizando-se o microscópio de campo escuro. Os métodos sorológicos são empregados para estagiar a infecção, analisar a resposta ao tratamento e detectar reinfecção. São classificados em treponêmicos (imunoenzimático – EIA, aglutinação de partículas do *T.pallidum* - TPPA ou o teste de absorção de anticorpos fluorescentes - FTA-abs) e os não treponêmicos (teste rápido de reagina no plasma - RPR e o teste VDRL - *Venereal Disease Research Laboratorial*). Na doença em atividade ambos os testes devem ser positivos. O diagnóstico por PCR ainda se encontra no âmbito da pesquisa.

Independente da forma clínica que a sífilis assume no hospedeiro a mesma determina nos órgãos infectados uma inflamação crônica intersticial com linfócitos, plasmócitos e macrófagos, fibrose, comprometimento vascular (endarterite obliterante), formação de granulomas e goma sífilítica (nódulo com parede externa formada por tecido conjuntivo fibroso com inflamação e por centro necrótico). O agente é demonstrado nas lesões por colorações especiais com a prata (colorações de Steiner ou de Warthin-Starry), por microscopia de campo escuro, microscopia eletrônica ou pelos métodos de imunofluorescência, de imuno-histoquímica ou por métodos moleculares. O processo inflamatório ocorre com graus variados de intensidade nas diferentes formas da doença. Verifica-se na sífilis primária em pele e mucosas (cancro), nas lesões cutâneas da sífilis secundária (condiloma lato, sífilis psoriasiforme, alopecia, lues ulceronodular e/ou linfadenite sífilítica, comprometimento hepático) e na sífilis terciária (gomas). Gomas acometem diferentes órgãos, inclusive o sistema nervoso central, fígado entre outros.

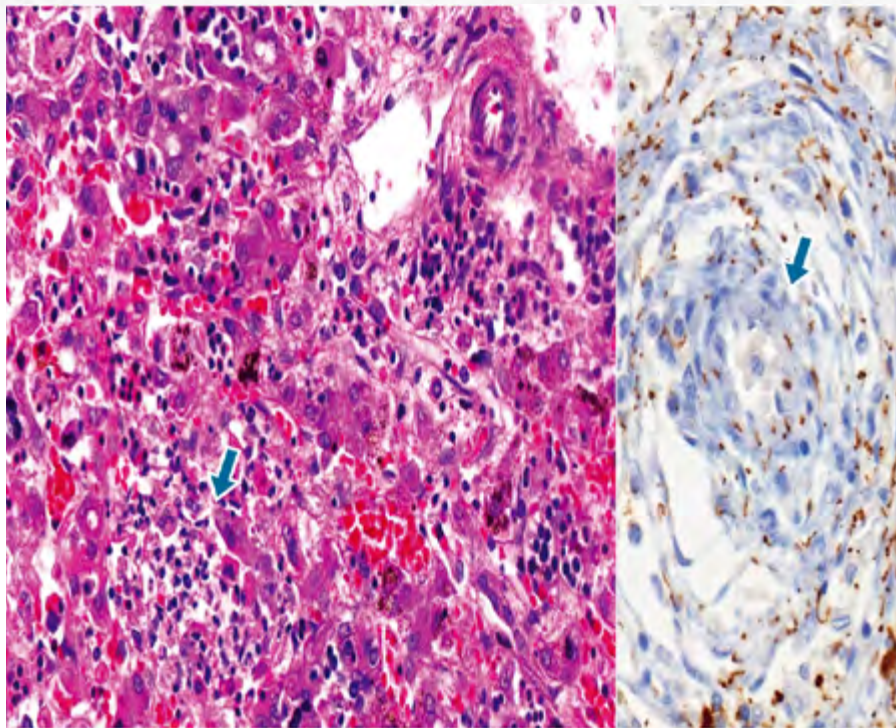


Figura 24.19: Sífilis congênita, hepatite – hepatite difusa, com focos de infiltrado inflamatório misto nos lóbulos (seta), hiperplasia de células de Kupffer com depósitos de hemossiderina e discreta fibrose no espaço de Disse. À direita, a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do *T. pallidum* em espiroquetas íntegras, presentes na reação inflamatória vascular (endarterite) (seta).

24.3.7 Tuberculose

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pela *M. tuberculosis* com casos de acometimento do homem descritos desde o período neolítico e pré colombiano. Sua história é quase tão antiga quanto a espécie humana. As suas consequências sociais e econômicas sobre a espécie humana se fazem sentir até hoje. Compromete preferencialmente os pulmões manifestando-se com tosse produtiva, perda de peso, febre, inapetência e lesões cavitárias detectadas pelo RX de tórax. Outras manifestações incluem a linfadenopatia, pleurite meningoencefalite, comprometimento gastrointestinal. Em imunocomprometidos predominam os quadros atípicos e as formas disseminadas (tuberculose miliar). A transmissão se dá principalmente através de perdigotos contaminados.

O complexo de micobactérias que causam infecção no homem inclui, além do *M. tuberculosis*, o *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. caprae*. São bacilos grandes, aeróbios obrigatórios, não móveis, de crescimento lento, intracelulares facultativos, álcool-ácido-resistentes com parede celular com alto teor lipídico. Medem 2-4 x 0,2-0,5µm.

Cerca de um terço da população mundial está contaminada pelo *M. tuberculosis*, ou seja, 1,7 bilhão de indivíduos apresentam a doença. É estimado que uma pessoa infectada tem de 5 a 10% de chance de desenvolver tuberculose. A incidência da doença é maior em ambientes com condições socioeconômicas precárias e nos imunocomprometidos. É mais prevalente na Ásia e África. Tem havido importante recrudescência da doença, em especial ligada ao surgimento de AIDS.

O diagnóstico é centrado inicialmente na verificação dos sintomas clínicos, no quadro radiológico, positividade da baciloscopia, cultura de secreções, demonstração histopatológica dos bacilos nas lesões e métodos moleculares. É recomendado que todos os casos de tuberculose sejam testados para co-infecção pelo HIV.

Na era contemporânea surgiram casos de tuberculose resistente (MDR-TB) a à isoniazida e rifampicina e mais recentemente O CDC, nos Estados Unidos, definiu um grupo XDR, que além das drogas acima resistência apresentam resistência pelo menos mais três do grupo de seis drogas de segunda geração. No Brasil, o tratamento gratuito é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde.

O achado anátomo-patológico essencial é a resposta inflamatória granulomatosa, sendo os granulomas tuberculoides de caráter proliferativo, bem ou malformados, com ou sem necrose de caseificação. São compostos por agrupamentos de macrófagos tissulares maduros, macrófagos diferenciados epitelioides, macrófagos espumosos, células gigantes de Langhans, células gigantes multinucleadas, células dendríticas de origem mieloide, linfócitos esparsos por entre as células epitelioides, uma rima periférica de linfócitos B, linfócitos TCD4, TCD8, alguns neutrófilos e mais externamente fibroblastos responsáveis pela produção de tecido conjuntivo fibroso. Com a destruição tecidual podem ser formadas cavitações. Os granulomas em estádios diversos representam a doença nos diferentes órgãos que são acometidos em maior ou menor extensão (pulmões, linfonodos, fígado, rins, baço, trato gastrointestinal, sistema nervoso central e outros tecidos). Os bacilos são identificados nos tecidos por colorações histoquímicas baseadas na propriedade de resistência álcool ácido conferida pela integridade de sua parede fosfolipídica (colorações de Ziehl-Neelsen, Fite Faraco) que conferem tonalidade púrpura (fúcsia) às micobactérias. Os BAAR e seus antígenos também podem ser demonstrados por reação imuno-histoquímica.

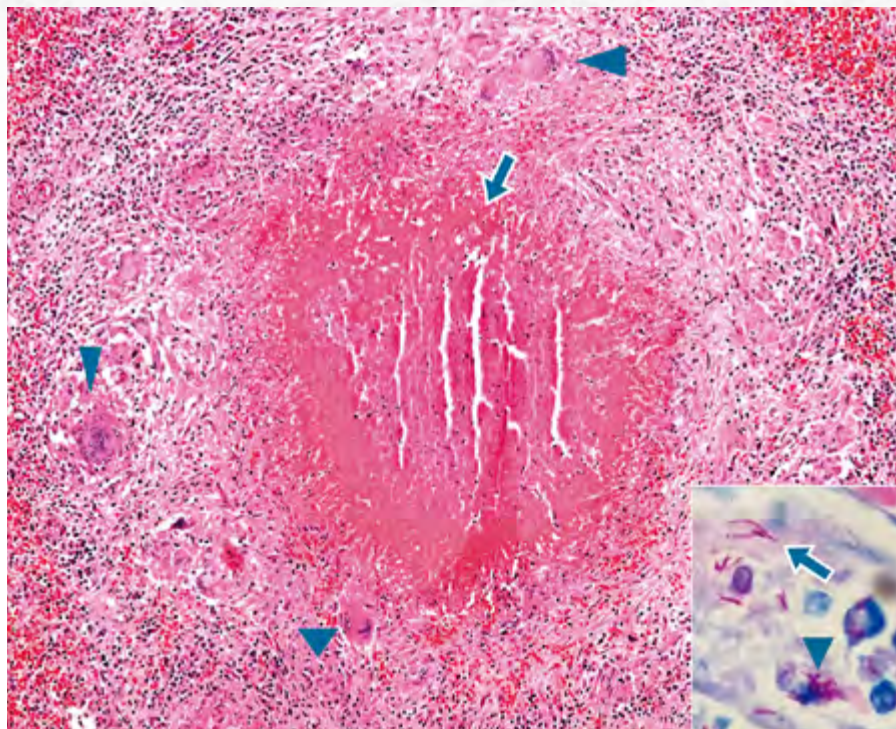


Figura 24.20: Tuberculose miliar, esplenite granulomatosa – Granuloma com necrose de caseificação (seta), circundada por paliçada de histiócitos, células gigantes multinucleadas (cabeças de setas) e rima de linfócitos periférica. No detalhe, a coloração de Ziehl-Neelsen demonstra bacilos corados em fúcsia extracelulares (setas) ou no citoplasma de macrófagos (cabeça de seta).

24.3.8 Micobactérias não tuberculosas (micobactérias atípicas)

As Micobactérias não tuberculosas (MNT) são encontradas no meio ambiente vivendo no solo e na água. Constituem em grupo de bactérias patogênicas com cerca de 150 espécies com capacidade patogênica para o homem. Dentre elas destacam-se: o complexo *M. avium-intracellulare* *Mycobacterium kansasii*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. ulcerans*, *M. scrofulaceum*, *M. xenopi*. Afetam indivíduos imunocomprometidos, idosos, portadores de pneumopatias e de outras doenças crônicas. Em geral causam doença pulmonar, linfadenites, lesões cutâneas como a úlcera de Buruli, doença disseminada, pseudotumor fuso-celular micobacteriano. Desconhece-se a forma exata de transmissão, acreditando-se que as micobactérias podem ser ingeridas, inaladas ou implantadas.

As micobactérias não tuberculosas são agentes aeróbicos, álcool-ácido-resistentes, têm parede celular espessa, hidrofóbica, rica em lipídios. São resistentes a altas temperaturas e ao pH baixo. Formam biofilmes o que contribui para sua resistência aos desinfetantes e antibióticos. Atualmente existem duas classificações para a micobactérias: uma que se baseia no seu potencial patogênico e outra que considera a velocidade de crescimento e o potencial de produção de pigmentos na cultura.

As micobactérias não tuberculosas estão presentes no meio ambiente, e a doença não é de notificação compulsória. Assim, não existem dados epidemiológicos precisos. Apesar disso, têm-se verificado um real aumento de sua prevalência no mundo.

O padrão-ouro para o diagnóstico é a cultura que fornece também o antibiograma. O agente pode também ser identificado por outros métodos que não são específicos e demonstram as micobactérias em geral, sem caracterizar as espécies. Assim têm-se os métodos de Ziehl-Neelsen, Kinyoun ou Fite Faraco efetuados nos fluidos e tecidos. O método de imuno-histoquímica, usando anticorpos anti-BCG tem alta especificidade para o gênero *Micobacterium*, entretanto não permite diferenciar as espécies. A reação em cadeia da polimerase (PCR) e a Cromatografia líquida de alta eficiência com sequenciamento da unidade 16S do DNA identificam com precisão a espécie *M.tuberculosis*, mas existem algumas sondas específicas para *M.avium* e *M.kansasii*.

O estado de imunidade do hospedeiro determina o tipo de resposta inflamatória frente às micobactérias. No indivíduo imunocompetente, a resposta inflamatória se faz com macrófagos fagocitando os bacilos, aliados ou não a granulomas epitelioides bem formados. Nos pacientes imunocomprometidos o infiltrado inflamatório é difuso com raros granulomas, em geral malformados contendo muitos bacilos. A inflamação pode assumir aspectos peculiares em decorrência do tecido acometido.

24.3.9 Hanseníase

A hanseníase é doença crônica estigmatizante com potencial incapacitante que está diretamente relacionada à resposta imunopatogênica do hospedeiro e ao agente. O principal causador é o *Mycobacterium leprae*, havendo uma outra espécie descrita mais recentemente a *Mycobacterium lepromatosis* que causa uma forma lepromatosa difusa da doença. Na pele a doença exibe manifestações clínicas polares envolvendo a forma tuberculóide (comprometimento de pele e nervos periféricos), uma forma visceral (Virchowiana), ocorrendo também formas intermediárias (indeterminada, dimorfo-tuberculóide - DT, dimorfo-dimorfo - DD e dimorfo-Virchowiano - DV). São assim definidas segundo a classificação de Ridley-Jopling. A classificação da OMS avalia as formas como paucibacilar (PB) ou multibacilar (MB). A doença é principalmente transmitida pessoa/pessoa por aerossóis das vias aéreas superiores e o bacilo pode infectar a pele lesada. O meio ambiente como água, solo e animais (tatu) é tido como reservatório do agente.

É causada por um bacilo álcool-ácido resistente, que mede de 1-8 µm de comprimento e 0,3-0,5 µm de largura, intracelular obrigatório, não cresce em cultura e reproduz-se por divisão binária. O tempo de incubação pode variar de meses a décadas. A ligação dos bacilos é feita através de seus componentes de superfície (PGL-1 e LBP21) e a replicação se dá no citoplasma de células de Schwann, macrófagos e células endoteliais. Há predisposição genética para aquisição da doença que se alia ao contato próximo com indivíduo multibacilar. A ligação ao C3 ao PGL1 do agente inibe o "burst" oxidativo celular, o que representa um possível mecanismo de escape do *M. leprae* à sua destruição.

A hanseníase é uma doença de acometimento global, sendo descritos maior número de casos nas regiões tropicais, em particular relacionada a precárias condições sócio econômicas. Verifica-se que na Índia estão localizados cerca de 64% dos casos mundiais, havendo incidência elevada em Burma, Indonésia, Madagascar e Brasil. Segundo a Organização Mundial de Saúde cerca de 14 milhões de indivíduos já foram beneficiados pelos

programas de controle nos últimos 20 anos, apesar de ainda persistirem novos casos nos diferentes continentes.

O diagnóstico é feito pelo estudo baciloscópico. O resultado negativo não exclui o diagnóstico. Quando positivo diagnostica a forma multibacilar. A biópsia das lesões suspeitas identifica a forma da doença e os bacilos, revelados por colorações específicas (Ziehl-Neelsen, Fite Faraco, Kinyoun). IgM anti PGL-1 está aumentada nos casos multibacilares. Métodos moleculares (PCR) são utilizados para pesquisa na linfa.

É doença de notificação compulsória. A OMS disponibiliza mundialmente o tratamento com multidrogas, variando a dosagem conforme o peso e se a doença é paucibacilar ou multibacilar, com duração de tratamento de 6 meses a 1 ano.

As lesões histopatológicas refletem o estado imune do hospedeiro. As lesões multibacilares se apresentam como conglomerados de histiócitos com numerosos bacilos álcool-ácido-resistentes (lepromas). As paucibacilares determinam granulomas epitelioides acompanhados por numerosos linfócitos (especialmente T CD4+) e escassos bacilos.

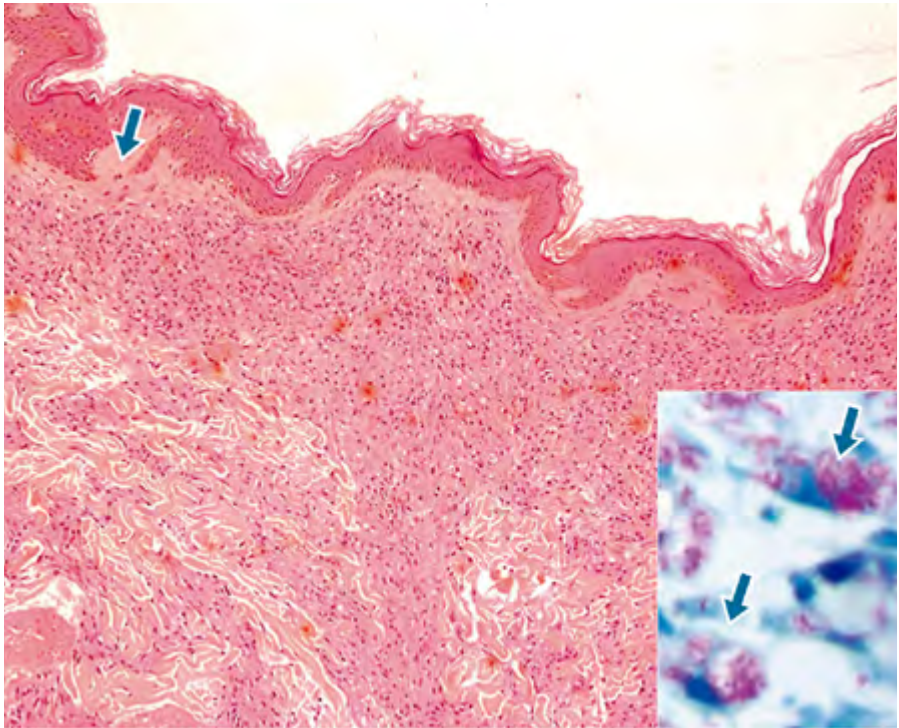


Figura 24.21: Hanseníase, polo multibacilar, virchowiana – Derme infiltrada por numerosos macrófagos de citoplasma claro e granular (células de Virchow), preservando uma discreta faixa na derme reticular (faixa de Unna), (seta). No detalhe, a coloração de Ziehl-Neelsen demonstra numerosos bacilos (globias) corados em fúscia no citoplasma de macrófagos (setas).

24.3.10 Nocardiose

A doença é causada por bactérias aeróbicas do gênero *Nocardia*. A infecção pode manifestar-se no hospedeiro como doença aguda, subaguda ou crônica. As formas localizadas comprometendo pulmões, sistema nervoso central ou pele (micetomas) acometem com maior frequência os indivíduos imunocompetentes e as formas generalizadas incidem particularmente nos pacientes imunocomprometidos. A transmissão é feita por inalação de bactérias presentes no solo ou em suspensão no pó, por inoculação na pele a partir do contato com abrasões, ferimentos cortantes ou através de lesão dental. Não se verifica transmissão de pessoa para pessoa.

São bactérias aeróbicas, Gram+, filamentosas, ramificadas, fracamente álcool-ácido-resistentes. 33 espécies estão associadas à doença humana e dentre elas as espécies *N. cyriacigeorgica*, *N. asteroides* (principalmente do tipo VI) *N. brasiliensis*, *N. farcinica* e *N. nova* são as mais frequentes.

O meio ambiente é o reservatório natural das várias espécies de bactérias do gênero *Nocardia* e a doença ocorre em todo o mundo, em humanos (em todas idades e grupos étnicos) e animais. As variações climáticas influenciam a prevalência e distribuição geográfica. Um dos fatores de risco mais importantes para o comprometimento pulmonar é a presença de doenças estruturais de base como bronquiectasias.

Para o diagnóstico as bactérias necessitam ser identificadas em materiais provenientes das lesões (escarro, pele, líquido). São bacilos filamentosos, Gram positivos, Ziehl-Neelsen fracamente positivos. O crescimento em cultura é lento e o laboratório deve estar ciente da hipótese clínica para que a cultura seja mantida por mais de duas semanas.

O gênero *Nocardia* determina no hospedeiro lesões inflamatórias, supurativas, com necrose e abscessos mal demarcados com grande tendência à fistulização. Nos casos crônicos, lesões nos pulmões, sistema nervoso central ou pele (micetomas), além dos abscessos há formação de granulomas tuberculoides acompanhados ou não de fibrose. O mesmo tipo de alteração histológica é encontrado nas formas disseminadas da doença. As bactérias filamentosas, delicadas, ramificadas em ângulo agudo são observadas nos tecidos pelas colorações de Gram e suas modificações (Brown-Brenn e Brown-Hopps) e pelas colorações álcool-ácido-resistentes (Ziehl-Neelsen, Kinyoun ou Fite Faraco).

24.3.11 Actinomicose

É uma doença relativamente rara que acomete indivíduos saudáveis, causada por bactérias Gram positivas do gênero *Actinomyces* que habitualmente vivem como comensais na cavidade oral, trato intestinal ou urogenital. As bactérias tornam-se patogênicas quando a integridade da mucosa é rompida e assim invadem as estruturas locais produzindo lesões em regiões cervicofacial (a partir da placa dentária), toracopulmonar, abdominal, gênito-urinária ou disseminada. Há relatos frequentes de sua ocorrência em pacientes com AIDS, em transplantados e em pacientes submetidos a radio ou quimioterapia. São bactérias comensais, não havendo transmissão de pessoa-pessoa. As lesões são caracterizadas por abscessos com formação de fistulas, descarga purulenta e eliminação de grânulos sulfurosos nos diferentes órgãos afetados.

São bactérias anaeróbicas, Gram positivas, monomórficas, filamentosas, ramificadas

do gênero *Actinomyces* e se apresentam sob a forma de microcolônias. Há 30 espécies descritas, sendo 09 patogênicas (*A. israeli*, *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*, *A. meyeri*, *A. gerencseriae*, *A. turicensis*, *A. radingae* e *A. bovis*). A espécie mais comum que infecta o homem é o *Actinomyces israeli* (90%).

O diagnóstico é feito pela identificação do agente a partir das secreções das lesões pela baciloscopia, cultura em meio anaeróbico e pelo exame histopatológico.

A Actinomicose causa lesões histopatológicas que configuram um processo inflamatório com necrose, neutrófilos, células dendríticas, macrófagos e formação de abscessos. As lesões têm tendência à fistulização e a determinar alterações de aspecto pseudotumoral. Com frequência são observados nos lesões grumos bacterianos (grânulos sulfurosos). Nesses grumos podem ser identificadas as bactérias filamentosas, Gram positivas, argirófilas, coradas em cor negra pelas colorações de prata (Warthin-Starry, Steiner, Dieterle, prata metanamina de Gomory). Não são álcool-ácido-resistentes. Com a evolução do processo inflamatório formam-se faixas de fibrose.

24.4 Doenças Fúngicas

24.4.1 Candidíase

A microbiota da boca, garganta, das mucosas do trato gastrointestinal, do sistema respiratório e do sistema gênito-urinário alberga fungos do gênero *Candida* que aí vivem como comensal, colonizando essas mucosas. Quando há comprometimento do sistema imune esses agentes oportunistas causam infecção local invasiva, podem chegar a corrente sanguínea (candidemia) e disseminar para outros órgãos. Por vezes provocam endocardite, abscessos em diferentes órgãos, infecções disseminadas graves, com elevada mortalidade. 40-70% dos casos invasivos são devidos à *Candida albicans*. A transmissão se dá por contato direto com secreções, transmissão intravenosa em usuários de droga, transmissão materna durante o parto ou aleitamento.

Nos tecidos o fungo tem aspecto pleomórfico (leveduras, hifas e pseudo-hifas). O hospedeiro tem diferentes receptores celulares que reconhecem moléculas da parede celular do fungo, permitindo sua adesão. São coradas pela HE (anfófilico), PAS (magenta), Grocott (negro) e por método imuno-histoquímico.

A colonização e a doença invasiva acontecem por todo o mundo, com particular incidência nos pacientes imunocomprometidos.

O diagnóstico da candidíase se baseia no isolamento ou identificação do fungo nas lesões teciduais ou no sangue pela cultura, por métodos citológicos, histopatológicos e de biologia molecular.

Nos tecidos os fungos provocam uma inflamação aguda com edema e predomínio de neutrófilos aos quais se agregam exsudato fibrinoso, células dendríticas, macrófagos, linfócitos que se acompanham de necrose lítica e/ou de coagulação e hemorragia. Nos pacientes imunocomprometidos, por vezes, a resposta inflamatória celular é muito

discreta ou mesmo ausente, observando-se nos tecidos numerosos fungos proliferados penetrando e destruindo os tecidos.

24.4.2 Criptococose

A doença é causada por agentes fúngicos cujas espécies patogênicas pertencem aos complexos *C.neoformans* e *C.gatti*. Acometem preferencialmente pacientes imunocomprometidos (AIDS avançada, em uso de doses altas de corticosteroides, lúpus, sarcoidose sistêmica, quimioterapia e radioterapia). É considerada doença oportunista, embora também possa agredir pacientes imunocompetentes. A transmissão ao homem ocorre pela inalação de basidioconídios presentes no ambiente e são tidos como reservatórios o solo, excretas de aves (p.ex. pombos), árvores e vegetais. Na maioria dos indivíduos, a infecção se resolve ou então permanece dormente no pulmão ou ainda pode disseminar no próprio pulmão e/ou sistemicamente. Nos pulmões pode haver colonização do agente, lesão localizada (criptococoma) ou quadros de pneumonia. O fungo também acomete o sistema nervoso central causando meningite e meningoencefalite.

A criptococose ocorre em regiões de clima tropical e subtropical, acometendo diferentes regiões do mundo. Nos Estados Unidos o *C. neoformans* é a espécie mais comum, enquanto que o *C. gattii* é mais frequente na Austrália, América do Sul, Sudeste da Ásia, África central e sub-Saara. 600.000 mortes por criptococose são estimadas por ano no mundo. No Brasil, a doença por *C. neoformans*, em geral ocorre em pacientes com associada à AIDS é mais frequente nas regiões, sul, sudeste e centro-oeste.

O fungo pode ser identificado no líquido, no derrame pleural, ou na secreção respiratória usando-se a coloração de tinta da China que confere ao preparado uma aparência de céu estrelado. Ainda para o diagnóstico é usado a dosagem de antígeno (ELISA, látex) que é feita no soro, líquido ou escarro. O diagnóstico pode ser feito também pela cultura e pela análise do preparado histológico usando-se colorações específicas tais como Grocott, PAS, Mucicarmin de Meyer, Fontana-Masson (derivados de melanina na parede celular). O *Cryptococcus* apresenta-se como levedura arredondada, com gemulação única de base estreita, variando de 2-20 µm, com cápsula periférica. As leveduras são também identificadas por reação imuno-histoquímica ou por biologia molecular

A resposta tecidual à criptococose depende do grau de imunidade do hospedeiro, aliado à capacidade de produção de cápsula pelo agente. No paciente imunocompetente formam-se granulomas epitelioides com leveduras no citoplasma dos fagócitos ou extracelulares e infiltrado linfocitário.

As colorações de Mucicarmin de Meyer, Grocott, PAS e a reação imuno-histoquímica comprovam leveduras íntegras ou degeneradas e restos de material antigênico. No paciente imunocomprometido as leveduras são abundantes com resposta inflamatória mínima e/ou necrose. Reação neutrofílica supurativa discreta ou intensa é vista nos casos anérgicos. A cápsula de mucopolissacarídeo pode formar cistos preenchidos por muco esverdeado.

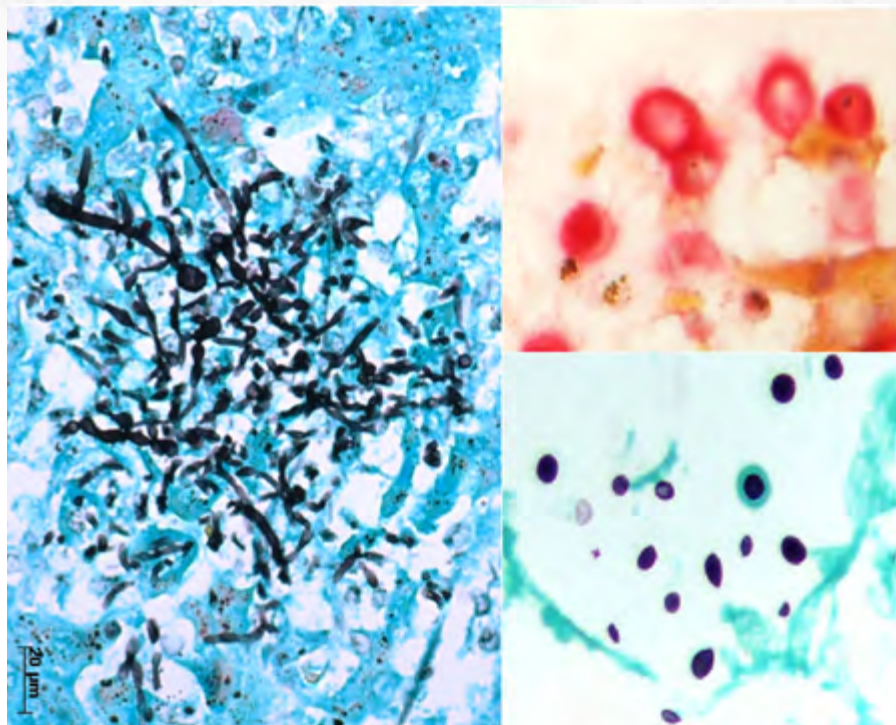


Figura 24.22: Candidíase e criptococose – À esquerda, numerosas pseudo-hifas, hifas e esporos corados pela prata (Grocott) em abscesso hepático por *Candida albicans*. À direita, leveduras de *Cryptococcus*, arredondadas, com gemulação única de base estreita e cápsula de polissacarídeo, vistas pela coloração de mucicarmin (acima) e Grocott (abaixo).

24.4.3 Paracoccidioidomicose

Paracoccidioidomicose causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis* e *P. lutzii* é uma micose sistêmica, transmitida ao homem por inalação de conídios encontrados no solo ou a partir da inoculação com objetos contaminados. A doença está relacionada à atividade agrícola e acomete preferencialmente indivíduos do sexo masculino. Conforme a apresentação clínica é classificada em: forma aguda/subaguda (tipo juvenil), forma crônica (tipo adulto), formas residuais ou sequelares. As formas sequelares apresentam-se como cicatriciais de lesões progressas, cor-pulmonale crônico, doença de Addison, obstrução linfática mesentérica, estenose de traqueia e as formas oportunistas, associadas à imunossupressão.

Ocorre em regiões tropicais e subtropicais da América do Sul e Central, principalmente no Brasil, Colômbia, Venezuela e Argentina.

O diagnóstico é feito pela demonstração direta do agente ou por cultura em material colhido das lesões, por provas sorológicas (imunodifusão dupla, contra-imunoeletroforese, imunofluorescência indireta, ELISA e imunoblot), exame anatomopatológico ou método imuno-histoquímico.

O fungo desperta no hospedeiro uma reação granulomatosa epitelioides, sendo os granulomas proliferativos bem ou malformados, com ou sem necrose. Nos granulomas observa-se células gigantes multinucleadas, fagocitando os fungos íntegros ou em degeneração, muitos dos quais estão em reprodução ativa. Acompanha a resposta tecidual exsudação de neutrófilos, além de linfócitos e plasmócitos. Os granulomas podem regredir parcial ou totalmente, quando se desenvolve resposta fibrogênica de maior ou menor intensidade.

24.4.4 Histoplasmose

A histoplasmose é uma doença causada por um fungo termodimórfico que tem uma forma saprófita miceliana a 25°C e uma forma em levedura à 37°C. A doença se segue a inalação de conídias presentes nas fezes de aves e morcegos. Mais frequentemente é causada pelo *Histoplasma capsulatum*. A histoplasmose afeta inicialmente os pulmões e pode se manifestar de diferentes formas clínicas, na dependência do estado imunológico do hospedeiro. As formas clínicas da infecção abrange desde formas assintomáticas (na maioria das pessoas), doença primária autolimitante, doença pulmonar crônica até formas disseminadas. A infecção ocorre após inalação de micélios e esporos provenientes de substratos contaminados, tais como solo contaminado com excrementos de pássaros ou morcegos, galinheiros, cavernas. Não é transmitida entre pessoas, havendo, porém, raros casos de transmissão por transplante de órgãos contaminados.

Tem distribuição mundial com mais de 50 países afetados, sendo prevalente em áreas tropicais e temperadas (Américas e África). Assume um caráter ocupacional, por sua frequência em trabalhadores de minas, demolições, paisagismo, entre outros.

O diagnóstico é feito principalmente pela cultura, pesquisa direta do agente, exame histopatológico com colorações específicas (Grocott, PAS), exame imuno-histoquímico, detecção do antígeno polissacarídeo (ELISA) ou por sonda de DNA para identificar o RNA ribossomal (método mais rápido). O material pode ser colhido por broncoscopia, nasofibroscopia ou laringoscopia direta, endoscopia, por punção aspirativa ou biópsia.

Nos tecidos os fungos têm forma em levedura, são pequenos, arredondados ou ovóides (2-4µm) com gemulação única, de base estreita, com dimensões regulares. No indivíduo imunocompetente o exame histopatológico evidencia granulomas epitelioides (agregados de células epitelioides, células gigantes multinucleadas, macrófagos, linfócitos TCD4+), plasmócitos e por vezes fibrose e calcificação. No paciente imunocomprometido os granulomas são frouxos, mal formados, exsudativos, acompanhados de histiócitos que distorcem a arquitetura do órgão. Observam-se ainda nas lesões neutrófilos e necrose tecidual.

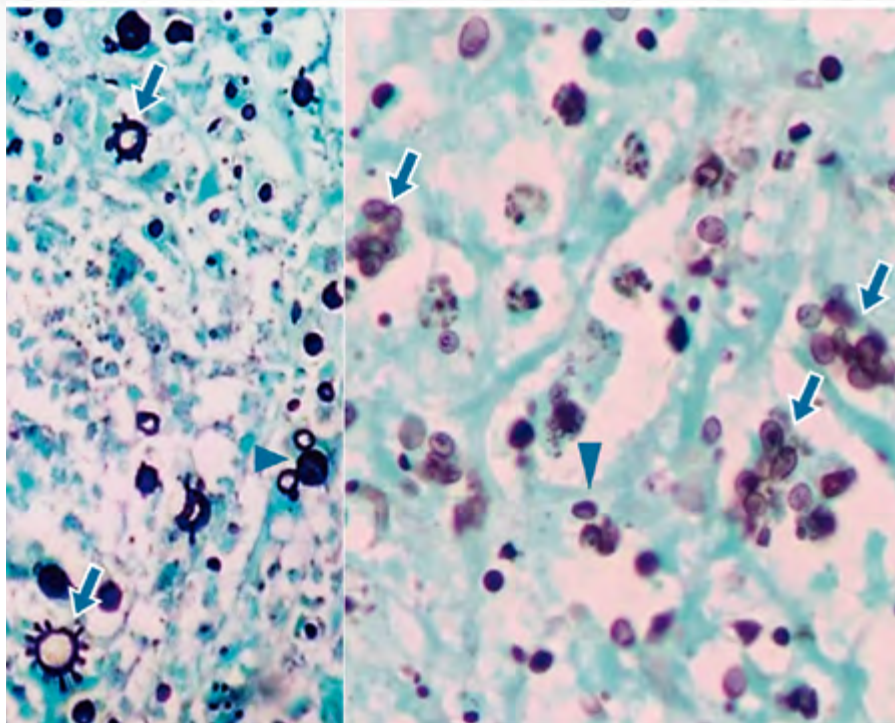


Figura 24.23: Paracoccidioidomicose e Histoplasmose, coloração de Grocott – À esquerda, granuloma de caseificação com numerosas leveduras de *Paracoccidioides*, com ampla variação de tamanho, múltipla exosporulação, em aspecto de “roda de leme” (seta) e dupla exosporulação (cabeça de seta). À esquerda, leveduras de ovaladas, com núcleo periférico, formando “cachos de uva” (setas) ou únicas, corte histológico de pneumonia aguda por *Histoplasma*.

24.4.5 Pneumocistose

É uma doença ocasionada por um fungo, o *Pneumocystis jirovecii* que pode colonizar nos pulmões ou causar pneumonia e comprometimento grave da função pulmonar. Tem-se então, a forma infantil epidêmica, o comprometimento pulmonar em pacientes com AIDS, em pacientes imunocomprometidos não-AIDS, além da forma disseminada e síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI). A transmissão inter-humana se faz por via inalatória. Acredita-se que a doença humana ocorra devido a reativação de um foco latente de infecção adquirida na infância ou por inalação recente do parasita.

Tem distribuição mundial e acomete indivíduos imunocomprometidos, particularmente com AIDS. Apesar do uso da terapia anti-retroviral altamente ativa que levou a diminuição do número de casos da doença, a pneumocistose continua a ser um sério problema, especialmente quando não há acesso a tratamento adequado.

O diagnóstico é feito principalmente usando-se colorações específicas orientadas para visualização microscópica do agente em preparados citológicos de amostras respi-

ratórias (escarro, lavado brônquico). Outras formas de diagnóstico do agente são através da identificação de anticorpos monoclonais fluorescentes, PCR e biópsia (com demonstração histopatológica do agente nos tecidos ou em fluidos corporais).

Os cortes histológicos mostram uma pneumonia com exsudato eosinofílico intralveolar. A luz dos alvéolos está preenchida por material proteico espumoso, macrófagos em quantidades variáveis e exsudato fibrinoso, onde estão depositadas as formas tróficas (trofozoítos) e os cistos do parasita, além de inflamação septal. Pode haver também hiperplasia de P2 e dano alveolar difuso agudo ou crônico. Outros achados incluem padrões histológicos atípicos (granuloma, necrose parenquimatosa com cavitação, desenvolvimento de cistos, de bolhas enfisematosas). Outros aspectos incluem: massas de tecido conjuntivo endobrônquico, padrão miliar de acometimento parenquimatoso, bronquiólite obliterante, vasculite, calcificações e SIRI. O agente é demonstrado pela coloração de Grocott (cisto) e Giemsa (formas tróficas) ou por reação imuno-histoquímica.

24.4.6 Cromomicose

A cromomicose é uma infecção cutânea e subcutânea, causada por fungos dematiáceos (pigmentados) leveduriformes, saprófitas, presentes no solo ou em vegetações. As espécies *Fonsecaea pedrosoi* (mais comum no Brasil), *Fonsecaea compacta*, *Chladosporium carnionii*, *Phialophora verrucosa* e *Rhinocladiella aquaspersa* são as que mais frequentemente infectam o homem e mais raramente, *Wangiella dermatitidis*, *Exophiala spinifera* e *Taeniocella boppi*. Os membros são as regiões mais acometidas. Após a inoculação, decorre um período de incubação pouco preciso, surgindo então pápulas planas, dolorosas e pruriginosas, que se tornam descamativas ou nódulos. Após meses a anos sem tratamento, as lesões se tornam verrucoides, grandes, deformantes, em “couve-flor”, com pontos enegrecidos e de difícil tratamento. Ulceração e infecções secundárias por trauma local agravam o aspecto das lesões. Ocorre linfangite com linfedema crônico do membro (elefantíase) e lesões satélites pela autoinoculação. A cicatrização das lesões se dá com placas escleróticas, queloides, discromia da pele e lesão linfática associada. As complicações incluem grave disfunção do membro com déficit motor com necessidade de amputação e carcinogênese (carcinoma epidermóide). A transmissão se dá pela inoculação direta traumática com material contaminado (folhas, gravetos, espinhos de plantas, palha). Homens agricultores são mais suscetíveis à infecção (9:1 homem/mulher).

Ocorre em todas as regiões do mundo. É endêmica em áreas tropicais e subtropicais da Ásia, África e América do Sul.

O diagnóstico é feito pela análise microscópica do raspado das lesões com KOH a 10%: b- cultura do raspado ou de material de biópsia em Ágar-Sabouraud; c- sorologia (ELISA); d-anatomopatológico.

As formas fúngicas leveduriformes, naturalmente coradas são circundadas por processo inflamatório crônico granulomatoso com células epitelioides e neutrófilos. Na epiderme observa-se acantose, hiperqueratose e paraqueratose com hiperplasia pseudoepiteliomatosa. O fungo encontra-se na profundidade das lesões, no interstício da derme ou hipoderme, havendo eliminação transepidermica. Há fibrose em graus variáveis, sendo mais intensa em lesões antigas. Processo inflamatório agudo, supurativo e com abscesso se associa à infecção bacteriana secundária.

24.4.7 Doença de Jorge Lobo

A doença é também conhecida como Lobomicose, Lacaziose, Micose de Lobo, Dermatite blastomicótica queloidiana, Blastomicose pseudo lepromatosa amazônica, Lepra dos caiabi, *miraip/piraip* (aquilo que arde/queima em língua indígena tupi) e Falsa-lepra. É causada pelo fungo *Lacazia loboi*. O solo, vegetação, plantas aquáticas são implicadas como reservatórios, atinge indígenas, trabalhadores das florestas e golfinhos. Há relatos de transmissão destes para o homem. Após um período de incubação longo (3 meses a 2-4 anos), surgem lesões em áreas expostas do corpo que são pouco dolorosas, levemente pruriginosas e evoluem progressivamente de pápulas (2mm de diâmetro) para nódulos grandes, por vezes umbilicados, de aspecto queloidiano, multilobulados; endurecidos, pedunculados ou verrucosos. A epiderme pode ser atrófica, discrômica, lisa, brilhante, eritematosa, com telangiectasias. São comuns lesões satélites decorrentes da autoinoculação por coçadura ou mesmo por disseminação linfática. Por vezes as lesões são do tipo gomosas (com pústulas e exsudação purulenta), cicatriciais e verruciformes. Úlceras, infecções secundárias e desfiguração ocorrem mais tardiamente. Há casos esporádicos de comprometimento de linfonodos. Uma classificação atual categoriza o quadro clínico em forma localizada (61% dos casos), multifocal (em uma mesma área anatômica) ou forma disseminada cutânea.

É endêmica em nove países da América do Sul, na região da floresta amazônica (Brasil, Equador, Bolívia, Colômbia, Guiana, Guiana Francesa, Venezuela, Peru e Suriname), com casos descritos em países da América Central (México, Costa Rica e Panamá) e casos isolados nos Estados Unidos, Canadá, França, Holanda, Alemanha, Grécia e África do Sul. No Brasil, o maior número de casos é registrado em Manaus.

O diagnóstico é firmado pela visualização microscópica do agente nas lesões obtidas por meio de raspado, citologia esfoliativa ou fita gomada com auxílio KOH a 10% ou por exame histopatológico. A sorologia tem baixa especificidade com reação cruzada com o *Paracoccidioidis spp.*

O fungo determina um processo inflamatório crônico granulomatoso na derme superficial, profunda e subcutâneo. Formam-se nódulos, com histiócitos epitelioides e numerosas células gigantes multinucleadas e numerosas leveduras. Acompanha histiócitos de citoplasma vacuolado, com aspecto de células de Gaucher.

A epiderme inicialmente é atrofiada e retificada, mas com a evolução torna-se hiperkeratótica, acantótica, com hiperplasia pseudoepiteliomatosa e verrucosa. Neutrófilos são vistos em casos de ulceração. Há eliminação transepidérmica do fungo. A fibrose dérmica é variável, mais intensa em lesões antigas. Numerosas leveduras de *Lacazia loboi* são encontradas no citoplasma de macrófagos ou no meio extracelular.

As colorações de Grocott e PAS podem marcar material granular no citoplasma de fagócitos, por degradação do fungo que tem melanina em sua parede e, por isso, se cora pelo Fontana-Masson. Os macrófagos e células gigantes fagocitam os fungos e os numerosos vacúolos fagocíticos exibem os mesmos incompletamente digeridos.

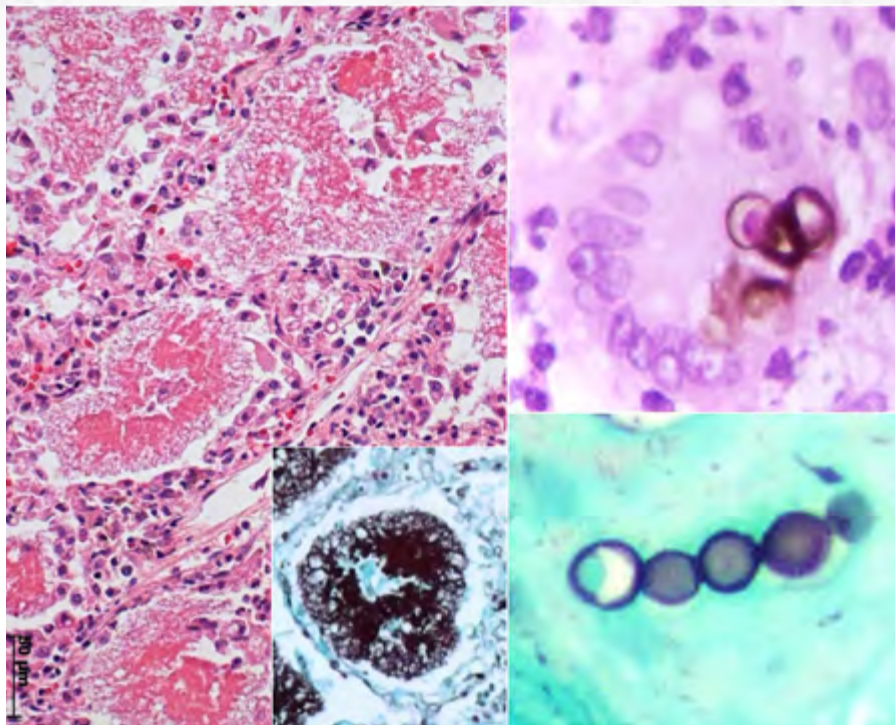


Figura 24.24: Pneumocistose, cromomicose e Doença de Jorge Lobo (Lacaziose) – À esquerda, parênquima pulmonar, exibindo exsudato intralveolar eosinofílico, espumoso, com espessamento septal por infiltrado linfomononuclear e hiperplasia de pneumócitos. No detalhe, a coloração de Grocott resalta os cistos de *P.jirovecii*. À direita, acima, reação granulomatosa, com célula gigante multinucleada exibindo levedura corada em ocre na cromomicose cutânea, pela coloração de H&E. À direita, abaixo, a coloração de Grocott demonstra leveduras de *Lacazia loboi* em gemulação de base estreita, linear, em cadeia ou em “colar de pérolas”, na Doença de Jorge Lobo cutânea.

24.4.8 Aspergilose

Aspergilose é micose causada por fungos filamentosos do gênero *Aspergillus*. São achados no meio ambiente, distribuídos por todo o mundo, destacando-se a espécie *A.fumigatus* que é responsabilizado por 95% das infecções em humanos. Esses fungos podem apenas colonizar as mucosas respiratórias e cavidades pulmonares pré-existentes (aspergiloma), causar invasões localizadas, determinar formas pulmonares agudas, formas crônicas, formas alérgicas ou doença disseminada com angioinvasão (lesão cerebral, acometimento cutâneo, osteomielite). As formas da maior gravidade acometem pacientes imunocomprometidos, especialmente aqueles com neutropenia. A transmissão ocorre por inalação de conídias do agente, presentes no ar, na poeira, ressaltando-se a infecção nosocomial.

As conídias do gênero *Aspergillus* são ubíquas sendo constantemente inaladas. A infecção, em suas diferentes formas, ocorre em todas as regiões do mundo. As formas invasivas da doença têm elevadas taxas de morbidade e mortalidade, em geral variando

com o grau de comprometimento imune do hospedeiro.

O diagnóstico se faz por cultura, detecção de galactomanan por enzima imunoensaio, dosagem de β -glucano no soro, por PCR ou identificação do fungo por exame anatomopatológico.

Nos tecidos as hifas dos fungos do gênero *Aspergillus* variam entre 2,5 a 6,0 μm de comprimento, são regulares em tamanho, apresentam paredes celulares finas, septações e ramificações progressivas, dicotômicas, em ângulos agudos (galhos de árvore). São visualizadas pela H&E e são corados em negro pela coloração de Grocott. Os fungos determinam no hospedeiro um processo inflamatório que varia segundo o grau de comprometimento imune. Nos pacientes imunocompetentes costuma-se observar nos locais das lesões processo inflamatório granulomatoso acompanhado por tecido de granulação e fibrose em maior ou menor grau. Nos imunocomprometidos ocorre reação inflamatória aguda com necrose tecidual, neutrófilos e grande quantidade de fungos.

24.4.9 Mucormicose

É uma doença grave causada por fungos da ordem Mucorales, com vários gêneros patogênicos para o homem (*Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Cunninghamella*, *Absidia*, *Saksenaia* e *Apophysomyces*.) que agridem principalmente os pacientes imunocomprometidos. Os fungos são encontrados no solo, em vegetais em decomposição, nas excretas de animais. Infectam o homem através da via inalatória ou por inoculação direta na pele. As formas clínicas da doença são: rino-órbito-cerebral, pulmonar, cutânea, gastrointestinal, renal, cerebral isolada ou disseminada. Piora paradoxal do quadro clínico pode ocorrer após reconstituição da imunidade, com a recuperação da neutropenia que não deve ser confundida com falência terapêutica.

As hifas presentes nos tecidos são anfofilicas, basofílicas ou eosinofílicas, largas, longas e curtas, escassamente septadas. Nos pacientes imunocompetentes determinam processo inflamatório agudo com edema, acúmulos de neutrófilos, macrófagos e fungos degenerados. Nos pacientes imunocomprometidos as lesões exibem edema e escasso processo inflamatório com pequeno número de neutrófilos e grande quantidade de fungos dispostos sem um direcionamento evidente. Ocasionalmente observa-se bola fúngica constituída por entrelaçamento dos micélios.

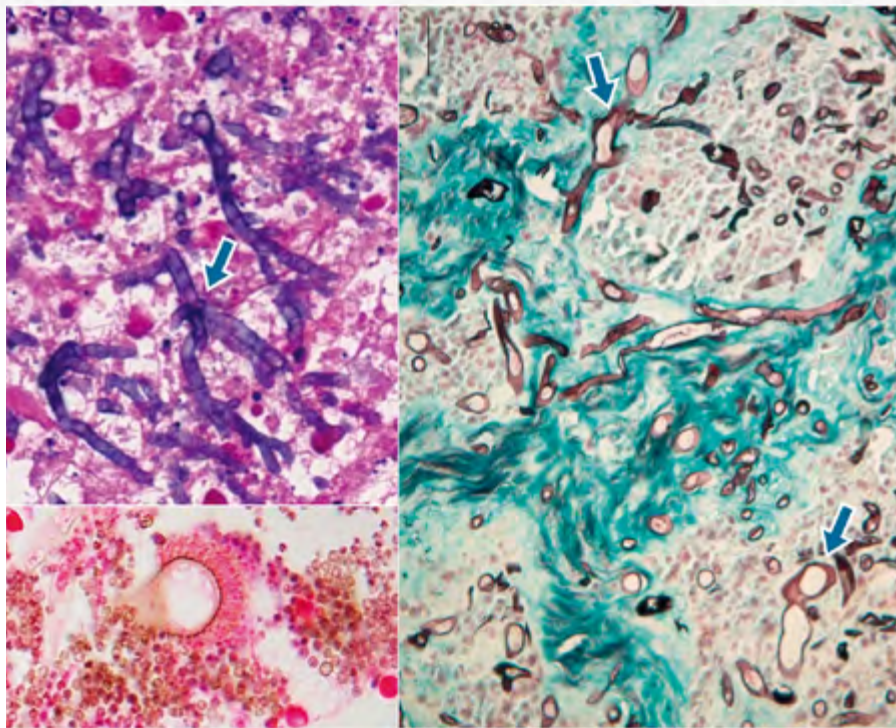


Figura 24.25: Aspergilose e Mucormicose – À esquerda, aspergilose pulmonar invasiva com hifas de paredes paralelas e ramificações dicotômicas, a 45° (seta). Abaixo, cabeças conidiais do *Aspergillus*. À direita, mucormicose rinossinusal, com numerosas hifas de *Mucor*, com aspecto fragmentado, varicoso e ramificações a 90° (setas).

24.4.10 Fusariose

O gênero *Fusarium* tem mais de cem espécies. Em pacientes imunocompetentes determinam infecção superficial de fâneros ou local invasiva. A transmissão se faz por via inalatória ou por inoculação na pele e córnea por contato com objetos contaminados.

Tem distribuição global, é muito frequente na natureza, podendo ser recuperado do solo, plantas, matéria orgânica e água.

O fungo causa áreas de consolidação, cavitações e necrose hemorrágica, levando a lesões em “alvo” por sua capacidade de angioinvasão e infartos teciduais isquêmicos e hemorrágicos. A resposta inflamatória do hospedeiro nos tecidos é mínima ou ausente. Quando ocorre recuperação da neutropenia ocorre resposta inflamatória do tipo granulomatosa, com células gigantes multinucleadas em torno das hifas e da necrose, com afluxo de neutrófilos.

24.5 Doenças por Protozoários

24.5.1 Malária

A malária é causada por protozoários do gênero *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi*), sendo transmitida pela picada da fêmea do mosquito *Anopheles*. Os ciclos de vida das espécies de *Plasmodium* que infectam o homem são basicamente similares (com etapa no fígado e outra nas hemácias). Há quatro espécies importantes causadoras de doença em humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e ocasionalmente *P. knowlesi*.

O indivíduo pode apresentar apenas uma infecção assintomática, pois seu sistema imunológico resolve satisfatoriamente o processo. Pode ser acometido por uma forma não complicada da doença com acessos maláricos (febre, calafrios e cefaleia, anemia), ou ainda evidenciar formas graves da doença (malária cerebral, pulmonar, renal, gestacional/congênita, sepse e malária associada a AIDS).

A doença existe desde a antiguidade, é responsável por quase um milhão de mortes anualmente e acomete principalmente crianças africanas e gestantes. No Brasil, os estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins a doença é endêmica e o *Plasmodium vivax* é o agente de maior prevalência (cerca de 80%). Os principais vetores são o *Anopheles darlingi* e *Anopheles aquasalis*.

As alterações histopatológicas concentram-se nos órgãos ricos em sistema fagocítico mononuclear que reagem com hipertrofia e hiperplasia. O parasitismo das hemácias resulta em anemia com ruptura e liberação de produtos para a circulação determinando inflamação. A citoaderência é observada em vasos de maior calibre, quando as hemácias isoladas aderem ao endotélio vascular, através dos *knobs*.

São vistas hemácias parasitadas pelo *Plasmodium* que se apresentam como um “ponto” (*dot*) escurecido, marrom ou ocre, medindo 0,1-0,3 μm . Os macrófagos fagocitam o pigmento malárico, resultante da degradação da hemoglobina. Há aumento de siderófagos nos tecidos com depósito tecidual de hemossiderina.

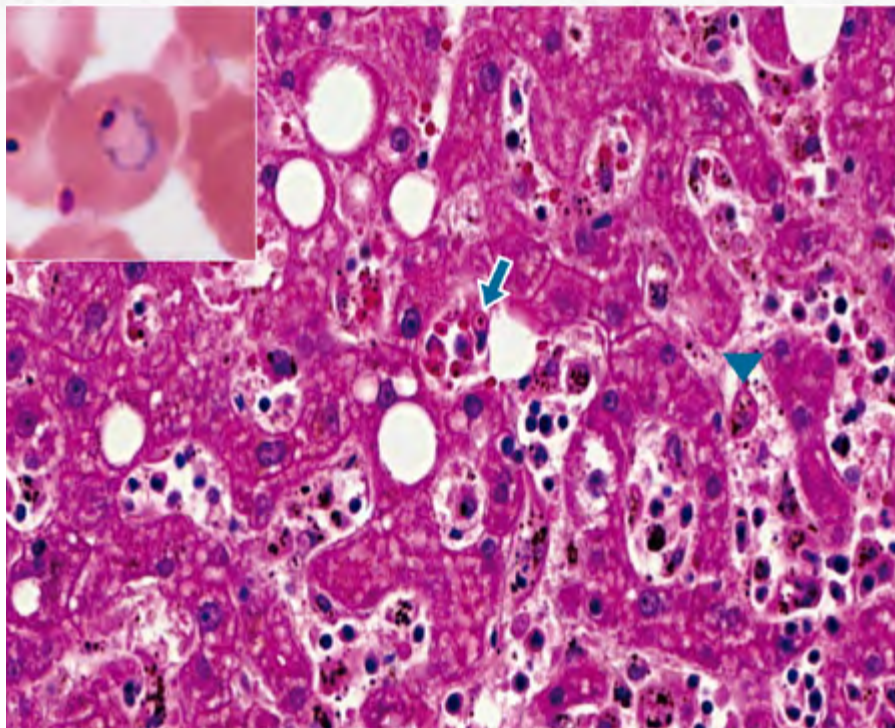


Figura 24.28: Malária grave, por *Plasmodium falciparum* – Fígado, exibindo sinusoides com numerosas hemácias parasitadas e células de Kupffer com pigmento malárico. O *Plasmodium* nos tecidos é identificado como ponto enegrecido nas hemácias (setas). O pigmento malárico (cabeça de seta), é composto por pigmento heme de hemácias e de partículas do *Plasmodium* fagocitados pelas células de Kupffer. No detalhe, esfregaço de sangue com forma em anel do *P. falciparum*.

24.5.2 Leishmaniose

Os protozoários do gênero *Leishmania* causam no homem lesões tegumentares isoladas ou múltiplas (cutâneas ou mucosas) ou doença visceral que acomete especialmente fígado, baço e medula óssea (Calazar). São doenças negligenciadas, cuja transmissão se dá pela picada da fêmea de vetores do gênero *Lutzomyia* no Novo Mundo e *Phlebotominae* no velho Mundo. São também transmitidas pelo sangue, por transplantes e por via congênita. As diferentes espécies de *Leishmania* têm suas características próprias que determinam diferentes manifestações clínicas e se relacionam ao vetor, à epidemiologia e distribuição geográfica. Animais domésticos e selvagens são reservatórios (cães, raposas, lobos, chacais, guaxinins, gambás, roedores).

É endêmica em todos os continentes com exceção da Austrália e Antártica com mais de 350 milhões de pessoas em risco. É predominante em regiões tropicais e subtropicais.

O diagnóstico permanece um desafio, principalmente nas áreas endêmicas e pobres. Pode ser feito por métodos parasitológicos, imunodiagnósticos e moleculares.

A *Leishmania* nos tecidos ou fluidos corporais é observada como forma amastigota, em localização intracelular, no citoplasma de macrófagos e histiócitos. As formas são pequenas (2-5 µm de diâmetro), arredondadas, com núcleo periférico e estrutura paranuclear (cinetoplasto). As colorações de H&E, Giemsa, Gram, Papanicolau auxiliam no diagnóstico, pois ressaltam as amastigotas. A reação de imuno-histoquímica permite o diagnóstico específico. A resposta tecidual do hospedeiro depende da forma clínica da doença. Na leishmaniose cutânea e mucosa ocorre processo inflamatório linfo histioplasmocitário localizado, com ou sem reação granulomatosa e/ ou ulcerações. Tem-se as apresentações clínicas: leishmaniose cutânea, leishmaniose mucosa (cutânea-mucosa), leishmaniose cutânea disseminada, leishmaniose recidivante e leishmaniose em pacientes imunocomprometidos. Na leishmaniose visceral, todo o sistema fagocítico mononuclear (SFM) está acometido com hiperplasia e hipertrofia de macrófagos teciduais e intensa fagocitose de parasitas. A doença cursa com alterações hepáticas (forma típica, nodular, reacional e fibrogênica), esplênica, de medula óssea, dos linfonodos, dos pulmões (pneumonia intersticial), dos rins (nefrite intersticial), intestinais e envolvimento cutâneo na leishmaniose visceral.

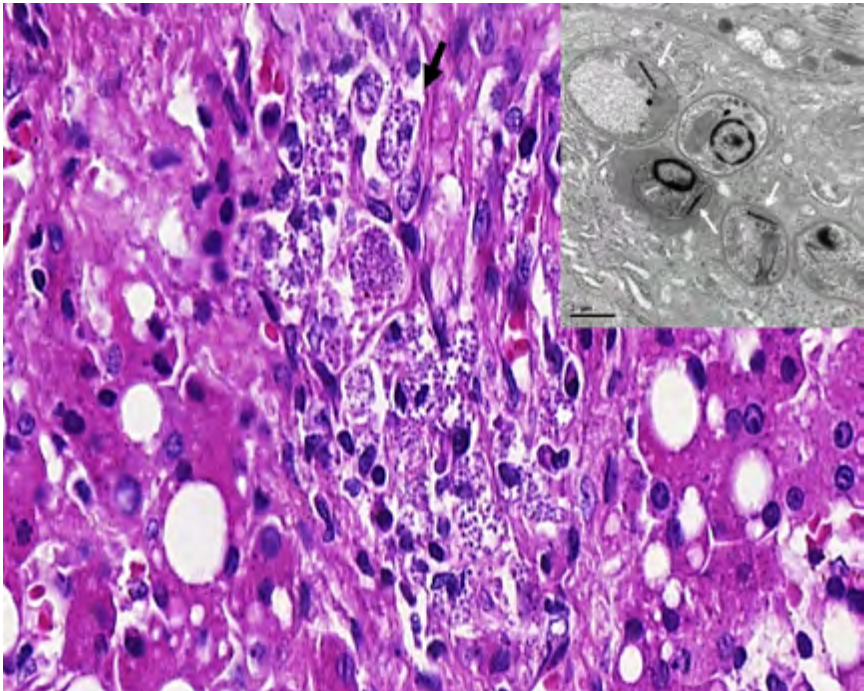


Figura 24.29: Leishmaniose visceral (Calazar) – Parênquima hepático, com esteatose e agrupamentos de histiócitos nos lóbulos, contendo numerosas formas de amastigotas nos seus citoplasmas, à coloração de H&E. No detalhe, o exame por microscopia eletrônica demonstrar o cinetoplasto nas amastigotas (setas).

24.5.3 Toxoplasmose

A toxoplasmose é causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. A infecção varia dentro de um espectro que compreende desde formas assintomáticas (80 a 90%) até casos graves

e que têm relação com a virulência da cepa infectante e com o estado imune do hospedeiro. Os pacientes sintomáticos apresentam várias formas clínicas de comprometimento (toxoplasmose aguda do imunocompetente, toxoplasmose adquirida na gestação, toxoplasmose congênita no conceito, toxoplasmose em imunocomprometidos, toxoplasmose ocular e lesões crônicas). A infecção ocorre por ingestão de água e alimentos contaminados com oocistos maduros (contendo esporozoítos), cistos (contendo bradizoítos) ou taquizoítos.

Os felídeos são os hospedeiros permanentes onde ocorre o ciclo sexuado e os humanos são os hospedeiros intermediários (ciclo assexuado). O agente é um parasita intracelular obrigatório que infecta praticamente todos os animais de sangue quente e todas as células nucleadas. São vistos os tecidos como cistos e pseudocistos.

O diagnóstico definitivo da toxoplasmose envolve diferentes métodos que devem ser interpretados em conjunto. Sorologia, inoculação em camundongos, métodos de biologia molecular, exames de imagem, exame de fundo do olho.

Em indivíduos imunocompetentes as lesões teciduais básicas são representadas por infiltrado inflamatório por células mononucleadas, ocasionalmente formando granulomas, vasculites, alterações do endotélio vascular e trombose. Os pseudocistos e/ou os cistos teciduais são vistos nas células parenquimatosas e inflamatórias mononucleadas. Em imunocomprometidos a reação inflamatória tecidual é escassa, neutrofílica com de necrose lítica de vasos e do interstício. O processo inflamatório causa linfadenite, encefalite, hepatite, pneumonia, vilite placentária. Os pseudocistos e/ou os cistos teciduais são vistos nas células parenquimatosas e inflamatórias mononucleadas.

24.5.4 Doença de Chagas

A doença de Chagas (tripanossomíase americana) é uma zoonose causada pelo *Trypanosoma cruzi*, atualmente classificada como doença tropical re-emergente e negligenciada. A maioria das infecções ocorre em crianças na área rural. Tem várias apresentações clínicas podendo manifestar-se como uma doença aguda (miocardite aguda, meningoencefalite), congênita, além de formas indeterminadas, formas crônicas (cardiomiopatia, megavísceras) e as formas graves em pacientes imunocomprometidos. Sua incidência está relacionada à má condição de moradia, que favorece a presença dos triatomíneos, vetores do *T. cruzi*. Pode haver transmissão congênita, por transfusão de sangue, por transplante de órgãos ou ainda por acidente laboratorial.

O *T. cruzi* é um protozoário flagelado que pertence à classe *Zoomastigophorea*, ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanosomatidae*. Apresenta três formas principais, amastigota (fase intracelular no hospedeiro infectado), sem flagelo e com núcleo grande, epimastigota (encontrada no tubo digestivo do vetor), de aspecto fusiforme e flagelada e tripomastigota (fase extracelular), circulante, flagelada, com membrana ondulante ao longo do corpo – é a forma infectante dos vertebrados. No hospedeiro vertebrado as formas flageladas se transformam em amastigotas, com perda da organela de locomoção e cujo cinetoplasto, posiciona-se ao lado do núcleo.

É endêmica no Brasil e da América Latina. Estima-se que há de 8 a 10 milhões de pessoas infectadas no mundo e 120 milhões sob risco. A sua distribuição mundial tem mudado em função da migração humana a partir de áreas endêmicas. O Brasil possui uma grande maioria casos crônicos da doença. Os casos agudos são verificados mais comu-

mente nos estados da Amazônia Legal (AC, AM, AP, RO, RR, PA, parte do TO, MA e do MT). Nessa região há casos e surtos de doença por transmissão oral e vetorial extradomiciliar.

Para o diagnóstico na fase aguda recomenda-se o exame microscópico direto de esfregaços com sangue anticoagulado, micro-hematócrito (muito usado no recém-nascido), o QBC (*Quantitative Buffy Coat* ou creme leucocitário), xenodiagnóstico, cultura, métodos sorológicos e PCR. O agente pode ser pesquisado também no líquido e derrame pericárdico. Na fase crônica costuma-se indicar sorologia (ELISA, hemoaglutinação indireta), imunofluorescência, Imuno-histoquímica e PCR/Westen-Blot. No tecido o agente pode ser demonstrado por colorações (HE, Giemsa, Gram), imuno-histoquímica e PCR. Na reativação é indicado os exames parasitológicos, cultura, histopatológico, PCR. A função cardíaca, especialmente na fase crônica, é aferida pelo eletrocardiograma (ECG), radiograma do tórax e o ecocardiograma.

O *T. cruzi* determina no coração um processo inflamatório misto com participação de linfócitos, histiócitos, plasmócitos, mastócitos e polimorfonucleares, em menor grau. A inflamação se desenvolve em torno de fibras miocárdicas levando a degeneração e/ou necrose das mesmas. O processo inflamatório e destruição do cardiomiócitos é focal, multifocal ou difusa. A evolução é de uma pancardite crônica fibrosante associada ou não a parasitismo de cardiomiócitos por amastigotas e que se acompanha de processo degenerativo dos cardiomiócitos (tumefação, hipotrofia, perda do núcleo, perda de estriações, acidofilia) e que leva a necrose celular do tipo lítica ou de coagulação. Tem-se assim uma miocardite que pode se estender ao endocárdio e pericárdio. O processo inflamatório acomete também o tubo digestivo, com destruição dos plexos nervosos mucoso e muscular ocasionando os megas (megaesôfago e megacólon).

24.5.5 Amebíase

A doença resulta da infecção por protozoários da família *Entamoebidae* que compreende as amebas que parasitam o aparelho digestivo ou outros tecidos dos vertebrados, incluindo as amebas de vida livre. A *E. histolytica*, espécie do gênero *Entamoeba*, pode apenas colonizar no hospedeiro, causar infecções assintomáticas, determinar colites com diarreia ou evoluir para formas invasivas sistêmicas, comprometendo fígado, pulmões, sistema nervoso central ou outros órgãos. As amebas de vida livre também podem causar doença no homem, principalmente nos pacientes imunocomprometidos.

É uma doença mundial com maior incidência nos países em desenvolvimento com condições socioeconômicas precárias e com deficiências de saneamento básico. Dados da OMS referem-se a 50 milhões de novos casos por ano.

No intestino os agentes causam alterações do muco, necrose e inflamação crônica da mucosa, e/ou úlceras com aspecto em botão. As lesões podem ser progressivas, atingir toda a parede intestinal com perfuração e peritonite. Quando se estendem ao diafragma causam pleurite, abscessos pulmonares ou pericardite. Os parasitas chegam ao fígado através da veia porta ocasionando abscesso, único ou múltiplos. Encefalite ocorre por disseminação do processo. Envolvimento primário por amebas de vida livre leva a quadros de encefalite amebiana granulomatosa, meningoencefalite, comprometimento da pele, dos pulmões, ceratite, rinosinusite.

24.5.6 Giardíase

Giardíase é uma doença negligenciada, ocasionada por um protozoário intestinal flagelado, a *Giardia lamblia* (*G. duodenalis* *G. intestinalis*). Com muita frequência, a infecção é assintomática, no entanto, ocorrem casos sintomáticos que se manifestam através de quadros agudos, formas crônicas ou mesmo doença disseminada, cujo sintoma principal é a diarreia com ou sem má absorção; São observadas complicações como intolerância a lactose, síndrome do intestino irritável e fadiga crônica. Ainda são descritas manifestações extra intestinais de tipo imune com acometimento ocular, cutâneo ou articular. A transmissão se faz por via fecal-oral, pela transferência de cistos nas fezes a partir de um indivíduo infectado. Alguns mamíferos sevem como reservatório e como fonte de contaminação da água. Há transmissão entre homossexuais do sexo masculino, através do sexo anal, especialmente em indivíduos HIV positivos.

Tem distribuição mundial, mais predomina em regiões de condições sanitárias desfavoráveis. A prevalência de giardíase nos países industrializados é de 2% a 7%, e em países em desenvolvimento varia de 20% a 60%.

A *G.lamblia* é encontrada no intestino delgado (duodeno>jejuno>íleo), mais raramente no estômago e cólon, na superfície mucosa. Esta, em geral, não mostra alterações. Alguns casos apresentam perda da borda em escova, atrofia de vilos, hiperplasia de criptas, alterações degenerativas dos enterócitos, mitoses de células caliciformes e infiltrado inflamatório linfomononuclear na lâmina própria.

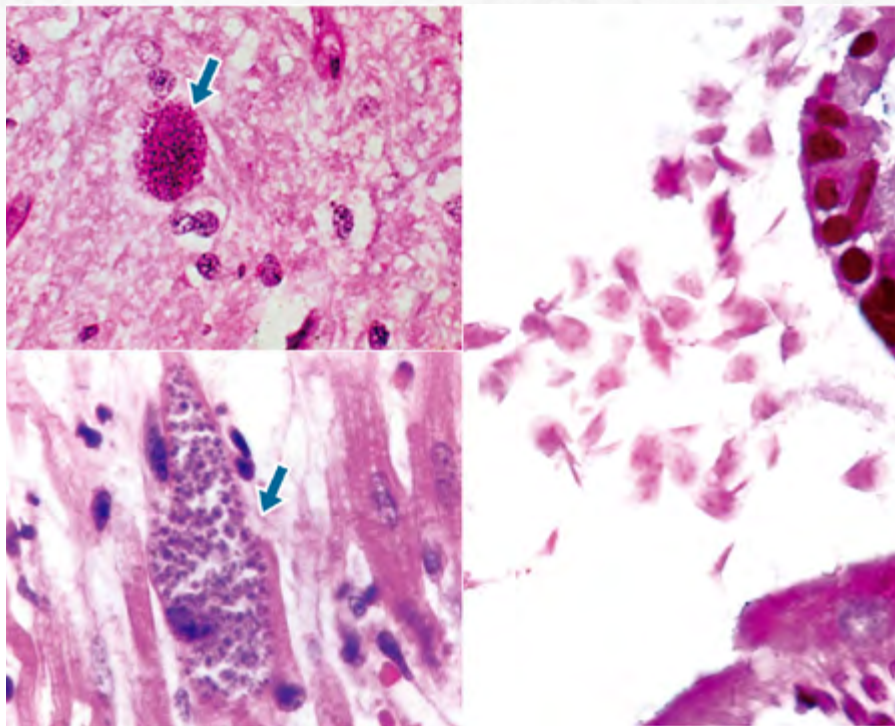


Figura 24.30: Encefalite por *Toxoplasma gondii*, miocardite por *Trypanosoma cruzi* e duodenite por *Giardia lamblia* – À esquerda, acima cisto eosinofílico contendo numerosas bradizoítas de *T. gondii* no encéfalo (seta). À esquerda, abaixo, fibra cardíaca contendo numerosas amastigotas anfólicas de *T. cruzi* (seta). À direita, a superfície epitelial do duodeno, contendo numerosas formas de *Giardia lamblia*.

24.6 Doenças por Helmintos

24.6.1 Esquistossomose

É uma helmintíase determinada por trematódio do gênero *Schistosoma*, altamente adaptados a diferentes ambientes. As formas adultas (macho e fêmea) vivem nos vasos do sistema porta e do plexo mesentérico do homem, onde acontece a ovoposição. Os ovos contendo o miracídio são eliminados pelas fezes e vão contaminar os caramujos (*Biomphalaria*), nos quais se transformam em esporocistos e se desenvolvem em formas intermediárias, as cercárias, presentes na água contaminada. As cercárias perdem a cauda e infectam a pele do hospedeiro humano como esquistossômulos. Estes, para cumprir o ciclo vital, migram pelos linfáticos e veias para o intestino humano, onde determinam lesões locais bem como lesões no fígado, pulmões ou disseminam para outros órgãos, originando formas ectópicas da doença. Têm-se assim as formas clínicas: aguda, aguda tóxêmica, forma crônica intestinal, crônica hepatoesplênica, pulmonar, hipertensão pulmonar,

crônica gênito-urinária nefropatia, neuroesquistossomose. A esquistossomose intestinal e hepatoesplênica incidem em todas as espécies de *Schistosoma*, porém é mais rara com o *S.haematobium*, que é principal espécie patogênica no trato gênito-urinário.

O ciclo evolutivo do *Schistosoma* compreende uma fase parasitária no hospedeiro vertebrado (homem) e outra no hospedeiro invertebrado (caramujo). Os machos são achatados e menores e têm o canal ginecóforo para albergar e fecundar a fêmea. Estas têm o corpo cilíndrico e medem cerca de 15 mm. Os ovos apresentam características que os diferencia entre as espécies: *S. mansoni* possui uma espícula lateral, *S. haematobium* possui essa estrutura terminal e a espécie *S. japonicum* é desprovida de espícula. Outras espécies são: *S. intercalatum*, *S.mekongi*

Todos os continentes são acometidos e a doença tem relevância em Saúde Pública, pois compromete mais de 200 milhões de pessoas, especialmente em países em desenvolvimento. A prevenção se dá por um saneamento básico adequado, combate aos caramujos, identificação e tratamento dos pacientes. É uma doença de notificação compulsória.

A lesão anatomopatológica tecidual mais expressiva é o granuloma epitelióide que causa destruição tecidual local, inflamação e fibrogênese nos órgãos relacionados ao ciclo do helminto e também alterações em vários outros órgãos. Assim, surgem as complicações como fibrose portal esquistossomótica com hipertensão portal e pulmonar, varizes esofágicas, esplenomegalia esclerocongestiva, nefropatias, entre outros.

24.6.2 Strongiloidíase

A strongiloidíase é uma doença negligenciada causada preferencialmente pelo *Strongyloides stercoralis* e em menor grau pelo *Strongyloides fuelleborni*, sendo predominante em regiões quentes de clima tropical e subtropical, associada a condições sanitárias e socioeconômicas desfavoráveis. A doença pode ser assintomática, manifestar-se como formas agudas ou formas graves (hiperinfecção e/ou disseminação, principalmente em pacientes imunocomprometidos). A infecção ocorre por penetração de larvas filarioides na pele (geralmente pelo contato direto com o solo contaminado com fezes humanas) ou se dá por via oral (ingestão de água contaminada ou de alimentos manipulados por pessoas infectadas), ou ainda por autoinfecção.

Estima-se que acomete cerca de 30 a 100 milhões de pessoas no mundo. É encontrada na África, Ásia, leste europeu e alguns países da América do Sul (Colômbia, Peru, Brasil e Chile).

As lesões anatomopatológicas na fase aguda da doença caracterizam-se por reações alérgicas com expressiva eosinofilia, fenômenos hemorrágicos na pele, pulmão, intestino. Na forma gastrointestinal crônica à macroscopia são observadas áreas hipertróficas da mucosa, edema, espessamento do pregueamento mucoso, eritema ou descoloração focal, hemorragias discretas, erosões, úlceras (algumas serpiginosas) e lesões xantomatosas no cólon. À microscopia podem ser vistos áreas de enterite catarral (com congestão, edema e discreto infiltrado inflamatório mononuclear), enterite edematosa (inflamação discreta, congestão e intenso edema, principalmente da submucosa) e enterite ulcerativa (inflamação acentuada com infestação parasitária). Nas lesões mais crônicas larvas filarioides degeneradas causam inflamação também na pele, pulmões ou em outros órgãos como SNC, fígado. As larvas mortas podem suscitar reação granulomatosa local.

24.6.3 Teníase/Cisticercose

A teníase é causada pelos vermes adultos das espécies *Taenia solium*, *Taenia saginata* e *Taenia asiática* e a Cisticercose por larvas, os cisticercos, que têm o homem como hospedeiro definitivo e intermediário, respectivamente. No intestino delgado do homem vivem as *Taenia solium* e *Taenia saginata*. Com frequência não causam sintomas ou podem determinar poucos sintomas constitucionais, não característicos. Os cisticercos têm manifestações polimorfas, na dependência dos tecidos em que se alojam. Causam a neurocisticercose, comprometimento ocular, muscular, da pele ou do coração. A transmissão está diretamente associada às más condições de higiene, situação em que o homem ingere alimentos ou água contaminada pelos ovos ou proglotes grávidas da *Taenia* ou quando ingere carne crua ou malcozida contaminada pelos cisticercos.

É conhecida como doença do porco, endêmica em regiões dos Andes, Brasil, China, parte da Índia, Indonésia, México América Central, Papua, Nova Guiné, Sudeste Africano e África sub-Saariana. Está surgindo em países desenvolvidos face à globalização. A neurocisticercose é a forma mais frequente da doença e estima-se que acomete entre 2,56 a 8,30 milhões de pessoas (dados OMS de 2015).

O verme adulto não determina importantes alterações na mucosa intestinal, a não ser discreto grau de congestão e edema em torno do escolex. Os cisticercos, dependendo da sua fase evolutiva (cisto vesicular, cisto no estágio coloidal, cisto no estágio granular, cisto granular com calcificação, cisticercose racemosa) causam sintomas no hospedeiro por causa do efeito de massa ou por dificultar a circulação do líquido. Quando os cistos degeneram ou entram em necrose despertam importante processo inflamatório que repercute no funcionamento dos órgãos acometidos e cuja evolução culmina com a calcificação e fibrose, podendo ocorrer a formação de granulomas.

Referências Bibliográficas

1. Schwartz DA, Bryan RT, Hughes JM. Pathology and emerging infections—*quo vadimus?* *Am J Pathol.* 1995 Dec;147(6):1525-33.
2. Lucas S. The pathology of HIV infection. *Lepr Rev.* 2002 Mar;73(1):64-71.
3. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev.* 2011 Apr;24(2):247-80.
4. Goldsmith CS, Miller SE. Modern uses of electron microscopy for detection of viruses. *Clin Microbiol Rev.* 2009 Oct;22(4):552-63.
5. Duarte MI, Mariano ON, Takakura CF, Everson D, Corbett CE. A fast method for processing biologic material for electron microscopic diagnosis in infectious disease. *Ultrastruct Pathol.* 1992 Jul-Aug;16(4):475-82.
6. [Quaresma JA](#), [Pagliari C](#), [Medeiros DB](#), Duarte MI, [Vasconcelos PF](#). Immunity and immune response, pathology and pathologic changes: progress and challenges in the immunopathology of yellow fever. [Rev Med Virol.](#) 2013 Sep;23(5):305-18. doi: 10.1002/rmv.1752.
7. Pittella JE. Pathology of CNS parasitic infections. *Handb Clin Neurol.* 2013;114:65-88.
8. Alves VAF. Acute Viral Hepatitis: Beyond A, B, and C. *Surg Pathol Clin.* 2018 Jun;11(2):251-266.
9. Capelozzi VL, Parra ER, Ximenes M, Bammann RH, Barbas CS, Duarte MI. Pathological and ultrastructural analysis of surgical lung biopsies in patients with swine-origin influenza type A/H1N1 and acute respiratory failure. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(12):1229-37.
10. Guarner J, Zaki SR. Histopathology and immunohistochemistry in the diagnosis of bioterrorism agents. *J Histochem Cytochem.* 2006 Jan;54(1):3-11.