

# O vírus Epstein-Barr e a mononucleose infecciosa\*

## *Epstein-Barr virus and infectious mononucleosis*

Juliana Linhares de Oliveira<sup>1</sup>, Rafaela Teixeira Freitas<sup>2</sup>, Leonardo Javier Arcuri<sup>3</sup>, Andréia Patrícia Gomes<sup>4</sup>, Rodrigo Roger Vitorino<sup>1</sup>, Denise Cristina Rodrigues<sup>5</sup>, Sérgio Oliveira de Paula<sup>6</sup>, Luiz Alberto Santana<sup>7</sup>, Rodrigo Siqueira-Batista<sup>8</sup>

\*Recebido do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). Teresópolis, RJ e do Departamento de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Viçosa, MG.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A mononucleose infecciosa (MI) é uma doença viral, contagiosa, causada pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Apresenta distribuição universal e pode ocorrer em qualquer faixa etária. O presente estudo teve como objetivo descrever a interação entre o EBV e o *Homo sapiens sapiens*, no que diz respeito especialmente à MI. Para isso, realizou busca no Pubmed e no Scielo, bem como em livros-textos. Os artigos selecionados foram lidos e as informações organizadas de forma a contemplar os aspectos patogênicos – enfatizando o papel do EBV na doença –, epidemiológicos e diagnósticos dessa entidade.

**CONTEÚDO:** A infecção do epitélio da orofaringe permite a replicação do vírus, o qual passa a ser eliminado na saliva, o que explica a transmissão pelo contato com tal fluido biológico. O período de incubação é de quatro a seis semanas. Manifesta-se do ponto de vista clínico, usualmente, com febre, faringite e linfadenomegalia generalizada de caráter agudo ou subagudo. As alterações laboratoriais incluem leucocitose, reações leucemoides, trombocitopenia e anemia hemolítica autoimune, além de aminotransferases elevadas e bilirrubina aumentada, destacando-se que a linfocitose atípica é habitualmente observada. O diagnóstico diferencial da MI abrange as demais causas de síndrome de mononucleose. O tratamento é sintomático, não havendo fármaco antiviral específico. Analgésicos habituais podem ser usados para a terapêutica da dor.

**CONCLUSÃO:** Dísparos grupos têm trabalhando no desenvolvimento de vacinas para o EBV, porém, a possibilidade de tumorigênese pelo vírus tem trazido inúmeras dificuldades para a confecção de imunoprofilaxia efetiva.

**Descritores:** Infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, Mononucleosis syndrome.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Infectious mononucleosis (IM) is a widespread viral disease caused by Epstein-Barr virus (EBV). It occurs worldwide and can reach any age group. This article aims at describing the interaction between EBV and *Homo sapiens sapiens*, regarding especially IM. Thus, a research on PubMed and Scielo was performed, as well as on books. The selected articles were read and the information was organized in order to contain the pathological – emphasizing the role of EBV on the disease –, epidemiological aspects and its diagnosis.

**CONTENTS:** The infection of the epithelium of the oropharynx leads to the replication of the virus, which is eliminated via saliva, and accounts for the transmission through contact with this biological fluid. The incubation period lasts from four to six weeks. Clinically, the classic symptoms are usually fever, faringitis and generalized lymphadenopathy, which can be acute or subacute. The laboratorial changes include leukocytosis, leukemoid reactions, thrombocytopenia and severe autoimmune hemolytic anemia, besides high levels of transaminases and bilirubin; atypical lymphocytosis is usually observed. The differential diagnosis of IM includes the other causes of mononucleosis syndrome. Treatment is symptomatic and there is not a specific antiviral medicine. Common analgesics can be used to treat pain.

1. Graduada em Medicina, Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). Teresópolis, RJ, Brasil

2. Graduada em Medicina, Universidade Federal de Viçosa (UFV). Viçosa, MG, Brasil

3. Médico do Serviço de Hematologia, Hospital Federal de Bonsucesso (HFB) e do Centro de Transplante de Medula Óssea, Instituto Nacional do Câncer (INCA). Especialista em Clínica Médica e em Hematologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

4. Professor Adjunto do Departamento de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Doutora em Ciências, Fundação Osvaldo Cruz (FIOCRUZ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

5. Médica Pediatra do Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa (UFV). Coordenadora da Residência Médica em Pediatria, UFV. Mestre em Ciência da Nutrição, UFV. Viçosa, MG, Brasil

6. Professor Adjunto do Departamento de Biologia Geral, Universidade Federal de Viçosa (UFV). Doutor em Imunologia Básica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP). Viçosa, MG, Brasil

7. Professor Adjunto do Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa (UFV). Doutor em Ciências da Saúde / Medicina Tropical e Infectologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Viçosa, MG, Brasil

8. Professor Adjunto do Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa (UFV). Doutor em Ciências, Fundação Osvaldo Cruz (FIOCRUZ). Viçosa, MG, Brasil

Apresentado em 10 de maio de 2011

Aceito para publicação em 15 de outubro de 2012

Endereços para correspondência:

Prof. Rodrigo Siqueira-Batista

Universidade Federal de Viçosa

Departamento de Medicina e Enfermagem (DEM)

Avenida P.H. Rolfs s/n, Campus Universitário

36571-000 Viçosa, MG.

E-mail: rsiqueirabatista@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

**CONCLUSION:** Diverse groups have worked on the development of a vaccine for EBV; however, the possibility of tumorigenesis by the virus has brought up several difficulties to the production of an effective immunoprophylaxis.

**Keywords:** Infectious mononucleosis, Mononucleosis syndrome, Epstein-Barr virus.

## INTRODUÇÃO

A mononucleose infecciosa (MI) é uma doença febril aguda, transmissível, causada pelo Epstein-Barr vírus<sup>1</sup>, a qual acomete, principalmente, indivíduos entre 15 e 25 anos de idade, com baixa letalidade, manifestações geralmente benignas e extenso polimorfismo clínico<sup>2</sup>. A MI é uma das causas da síndrome de mononucleose, a qual também pode ter uma plêiade de agentes etiológicos, tais como o citomegalovírus (5% a 7%), o *Toxoplasma gondii*, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (primoinfecção) e o herpes vírus humano 6<sup>1</sup>. A infecção primária em infantes – com idade inferior a cinco anos – não se apresenta usualmente com as alterações clínico-laboratoriais típicas da doença<sup>3</sup>, as quais consistem em febre, faringite, linfadenomegalia, mal estar e linfocitose atípica, sendo rara a ocorrência de complicações graves e formas atípicas<sup>4</sup>. Com base nessas brevíssimas considerações, o objetivo do presente estudo foi abordar – do ponto de vista etiológico, epidemiológico, clínico e diagnóstico – a síndrome de mononucleose causada pelo EBV, ou seja, a MI.

## ASPECTOS ETIOLÓGICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

O vírus Epstein-Barr (EBV) – designado, formalmente, como herpes vírus 4 (HHV-4) – é membro da família *Herpesviridae*<sup>5</sup>. Tal como ocorre com os demais herpes vírus, o EBV não é eliminado do organismo – mantendo-se latente –, apesar da resolução clínica da doença. Existem dois sorotipos de vírus – o EBV-1 e o EBV-2<sup>6</sup> –, os quais se diferenciam apenas em alguns alelos (< 1%); sem embargo, tais distinções causam expressivas diferenças no crescimento do linfócito. O EBV-1 é o mais comum e de distribuição mundial; o EBV-2 é mais encontrado na África equatorial – principalmente nas áreas endêmicas para malária e para o linfoma de Burkitt na Nova Guiné – e em indivíduos infectados pelo HIV<sup>7</sup>.

A partícula viral infecciosa do EBV tem três componentes: (i) nucleóide, (ii) capsídeo e (iii) envelope. O núcleo – em forma de anel central – contém o DNA viral em formato linear e um nucleocapsídeo com 162 capsômeros. O genoma do EBV é uma molécula de DNA de fita dupla de aproximadamente 184.000 pares de bases<sup>8,9</sup>. O EBV foi descrito como agente etiológico da MI, a partir do isolamento de células oriundas de um linfoma de comportamento clínico e epidemiológico não usual, descrito por Denis Burkitt em crianças da África Central, no ano de 1964<sup>10</sup>. O novo vírus foi detectado à microscopia eletrônica, verificando-se grande diferença em relação aos herpes vírus humanos conhecidos, na medida em que era capaz de se replicar em células convencionais de cultura<sup>7</sup>. Um jovem médico, Anthony Epstein, aventou a possibilidade de etiologia viral para o tumor<sup>9</sup>. Todavia, somente em 1968 a associação entre infecção por EBV e a MI foi claramente estabelecida<sup>11,12</sup>.

A MI apresenta distribuição universal, podendo ocorrer em qualquer faixa de idade – destacando-se que a maioria das infecções sobrevém nos primeiros três anos de vida<sup>7</sup> –, ainda que usualmente acometa indivíduos entre 10 e 35 anos de idade. Nas nações em desenvolvimento – mormente entre as populações menos favorecidas –, a infecção pelo EBV ocorre, predominantemente, durante a infância, de modo que as crianças apresentam reatividade sorológica entre 80% e 100%, dos três aos seis anos de idade<sup>13</sup>. De outro modo, em países economicamente mais privilegiados, a infecção pelo EBV ocorre tardiamente, usualmente no período compreendido entre 10 e 30 anos<sup>14</sup>.

O processo infeccioso ocorre em ambos os sexos, sendo o pico de incidência para as mulheres, dois anos mais cedo do que para homens<sup>15</sup>. Não há preferência por etnia e também não há predomínio sazonal<sup>16</sup>. A idade influi diretamente nas manifestações clínicas da doença. De fato, até 75% dos adolescentes infectados apresentam MI típica<sup>17</sup>.

Nas crianças, a suscetibilidade ao agente etiológico se estabelece tão logo haja redução dos níveis séricos das imunoglobulinas maternas transferidas passivamente, destacando-se que nessa etapa da vida a infecção primária é, geralmente, subclínica<sup>18</sup>. Ademais, a imunidade pelo EBV, nos infantes, é adquirida, via de regra, sem o desenvolvimento das manifestações clínicas típicas da MI, por razões ainda não compreendidas. Existem teorias – ainda em busca de confirmação definitiva – que pretendem explicar o motivo das manifestações ocorrerem com maior frequência em adolescentes e em adultos, ressaltando-se: 1) a existência de maior carga viral na infecção relacionada à atividade sexual, quando comparada à aquisição pelo contato exclusivamente pela saliva; desta feita, a elevada carga viral poderia induzir uma miríade de respostas de linfócitos T CD8, os quais têm participação no desenvolvimento das manifestações clínicas, através da liberação de citocinas<sup>19</sup>; 2) a existência prévia de imunidade a infecções por – ou à vacinação para – outros agentes virais (imunidade heteróloga), a qual poderia justificar os achados clínicos mais exuberantes em indivíduos com maior idade<sup>20</sup>; 3) o incremento da atividade dos linfócitos T CD8 pode induzir uma diminuição numérica das células *natural killer*<sup>21</sup>, supostamente relacionada com a redução da gravidade dos sintomas<sup>22</sup>.

Na infecção primária, o EBV infecta – e se multiplica – nos linfócitos B, enquanto linfócitos T citotóxicos específicos são desenvolvidos e regulam a proliferação das células infectadas. Por isso a infecção pelo EBV usualmente é assintomática<sup>23,24</sup>. Nesse domínio, a infecção primária ocorre em quase todas as crianças antes dos 10 anos de idade, deixando alguns jovens adultos suscetíveis para a ocorrência da doença. É importante comentar que a MI é suficientemente incomum em indivíduos com idade superior a 30 anos de idade e é tão pouco usual naqueles com mais de 40 anos de idade que cuidados especiais são necessários ao se realizar o diagnóstico em pessoas nessa faixa etária<sup>9</sup>. Os raros casos relatados em idosos geralmente se apresentam com quadro clínico bastante inespecífico.

O epitélio da orofaringe é o local de replicação viral primária, mas tem sido difícil determinar o mecanismo de infecção, uma vez que essas células epiteliais não expressam CD21 ou moléculas HLA de classe II. Investigações contemporâneas têm demonstrado que, durante a infecção primária, a maioria dos víriões não são internalizados após a ligação para os linfócitos B do tecido

orofaríngeo. O mecanismo de entrada do EBV em outros tipos de células – por exemplo, os linfócitos, as células da mucosa gástrica, as musculares lisas e outras – também pode ocorrer através do contato direto com as células B. A infecção do epitélio leva à replicação do agente etiológico, com a liberação de grandes quantidades de partículas virais. Os linfócitos B podem permanecer latentes, infectando a orofaringe; se ocorrer reativação viral e replicação é possível sobreviver lise e morte celular, contribuindo para a eliminação do vírus na saliva<sup>9</sup>.

A transmissão ocorre por via oral-oral<sup>25</sup>, através do contato íntimo com a saliva de um hospedeiro infectado – a porta de entrada do HBV é a nasofaringe –, ficando a MI, por tal aspecto, conhecida como a *doença do beijo*<sup>26,27,28</sup>. Vale ressaltar que o vírus apresenta um pico de concentração na saliva, logo após a infecção, porém costuma ser identificado nessas secreções até 18 meses após o início das manifestações clínicas da doença<sup>28</sup>. A excreção é maior nos imunocomprometidos e nos pacientes que têm MI sintomática. A transmissão por contato menos íntimo é menos encontrada. Sua presença nas secreções do trato genital de ambos os sexos, juntamente com relatos de úlceras genitais em pacientes com MI, implica que o EBV possa ser sexualmente transmissível. A transmissão vertical parece ser incomum<sup>27</sup>. Já se documentou a transmissão do agente etiológico por transfusão sanguínea e transplante de medula óssea<sup>26</sup>.

Durante meses – após a expansão de células B infectadas pelo EBV – o vírus é eliminado em títulos elevados na saliva, o que indica que a replicação viral em linfócitos B infectados mantém-se em curso. Essa constatação ajuda a explicar o porquê do maior risco de contrair a infecção primária ocorre nos contextos de exposição de saliva de uma pessoa recém-infectada, ou de uma pessoa em convalescença precoce, apesar de se encontrar, igualmente, víriões infecciosos na saliva das pessoas com infecção latente<sup>9</sup>. A MI não é tão contagiosa quanto se costuma crer. É raro que os membros da família de um paciente, companheiros do mesmo sexo, e outras pessoas próximas desenvolvam sintomas de MI. Normalmente, a enfermidade ocorre apenas uma vez na vida de um indivíduo, apesar da descrição de casos de recorrência<sup>9</sup>.

O EBV não causa epidemias. O período de incubação é de quatro a seis semanas, podendo se alongar por vários meses em algumas circunstâncias<sup>15</sup>.

## BASES PATOGENICAS

Após a transmissão, o vírus infecta o epitélio da orofaringe – mais precisamente o tecido linfóide do anel de Waldeyer e das glândulas salivares –, disseminando-se a partir dessas células. Ocorre, então, infecção dos linfócitos B nas criptas das tonsilas, destacando-se a importância da molécula CD21 na infecção das células B. Destaque-se que o EBV infecta linfócitos B maduros, de memória – induzindo a proliferação desses tipos celulares – e, igualmente, linfócitos T e células NK. Após a infecção por EBV, tais células são capazes de se manter em latência, podendo permanecer nesse estado por toda a vida do indivíduo, na orofaringe e no sangue; ocasionalmente há replicação viral de forma assintomática<sup>18</sup>. Após essa etapa, o agente etiológico se propaga pela corrente sanguínea, chegando a acometer 10% ou mais dos linfócitos circulantes. A proliferação das células infectadas resulta em

aumento do tecido linfóide em diferentes regiões somáticas. Os títulos de imunoglobulina M (IgM) – anticorpos heterófilos produzidos pelas células infectadas – se elevam<sup>7</sup>. Tais anticorpos heterófilos são imunoglobulinas produzidas em resposta a antígenos pouco definidos, caracterizando-se por uma atividade multiespecífica. Vale ressaltar que o termo “heterófilo” por vezes se refere a anticorpos humanos – dirigidos para determinantes antigênicos oriundos de outros animais –, os quais são capazes de aglutinar hemácias de espécies distintas daquela do soro testado. O agente viral pode também determinar a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos e promover grande produção de anticorpos (gamopatia policlonal).

Essa sequência de eventos leva à transformação – ou “imortalização” – da célula B, reconhecendo-se tal ocorrência como uma importante característica da infecção dessa população celular. Os linfócitos B transformados pelo EBV proliferam com vigor – tanto *in vitro* como *in vivo* –, mantendo o vírus com núcleos celulares de progênie em um estado episomal<sup>15</sup>. Há, igualmente, proliferação linfóide generalizada, não só pelo estímulo viral, mas também pelo aparecimento de linfócitos T CD<sub>8</sub><sup>+</sup> citotóxicos empenhados na destruição dos linfócitos infectados; de fato, cerca de 1 a 5% de todas as células T CD<sub>8</sub><sup>+</sup> circulantes são capazes de reagir contra o EBV.

O vírus estabelece – com diferentes células do indivíduo infectado – dois tipos simultâneos de interação. Na primeira – atinente à persistência da infecção em longo prazo e ao potencial oncogênico do vírus – há infecção lítica e imortalização dos linfócitos B. Na segunda, há infecção lisogênica dos linfócitos B, com produção de novos vírus e disseminação a outros indivíduos a partir da saliva<sup>6</sup>, levando à persistência do DNA viral, estabelecendo assim quadro de infecção latente<sup>1</sup>. A infecção por EBV é predominantemente encontrada em células T CD<sub>8</sub><sup>+</sup> durante a síndrome hemofagocítica associada ao EBV e nos linfócitos T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> – ou células NK – durante a ativação da infecção crônica por EBV, enquanto a maioria dos infectados pelo EBV, na MI aguda, apresenta infecção de células B<sup>29</sup>.

Em alguns enfermos a relação *Homo sapiens sapiens* / EBV é perturbada, resultando em ativação da infecção crônica pelo agente viral<sup>30</sup>. Em geral, essa ativação é caracterizada pela permanência ou recorrência dos sintomas da MI com um padrão anormal de anticorpos anti-EBV: altos títulos de antígeno EBV-capsídeo (VCA) e baixos títulos de antígenos nuclear EBV. A forma com que essa reativação ocorre ainda não se encontra plenamente estabelecida, bem como quais fatores associados ao vírus e quais relacionados ao hospedeiro concorrem para tal desenvolvimento da infecção<sup>30</sup>. A maioria dos doentes com ativação de infecção crônica por EBV são reatores para pesquisa de imunoglobulinas dirigidas aos antígenos nucleares do EBV (anti-EBNA). Isso sugere que boa parte dos enfermos com reativação já sofria de infecção primária pelo EBV antes do início da doença atual, embora a data precisa da infecção pelo EBV seja incerta<sup>31</sup>.

A imunidade celular é mais importante do que a resposta humoral no controle do processo infeccioso desencadeado pelo EBV<sup>17</sup>. Na fase inicial da infecção, as células T supressoras, as células *natural killer* (NK) e as células T citotóxicas inespecíficas são importantes no controle da proliferação dos linfócitos B infectados por EBV<sup>17</sup>. Os níveis de marcadores de ativação de células T e de

IFN- $\gamma$  (gama-interferon) séricos mostram-se elevados. Em uma fase subsequente da infecção, ocorre a produção de células T citotóxicas HLA-restritas, as quais reconhecem os antígenos nucleares do EBV (anti-EBNA) e as proteínas latentes de membrana (LMP), bem como destroem as células infectadas pelo EBV<sup>17</sup>.

Se a imunidade mediada por células T for comprometida, as células B infectadas por EBV poderão começar a proliferar<sup>17</sup>. Na verdade, o EBV também é oncogênico, havendo evidências sorológicas da presença do agente viral em neoplasias – como linfoma de Burkitt e carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Hodgkin (50% dos casos foi encontrado o DNA do EBV, especialmente no tipo celularidade mista<sup>17</sup>), linfoma T/NK, leucemia NK, linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células (do idoso), linfoma primário do sistema nervoso central (SNC) – em infectados pelo HIV – leiomiossarcoma, carcinoma gástrico, carcinoma hepatocelular e câncer de mama – bem como leucoplasia oral pilosa e doenças linfoproliferativas (LPD) em enfermos com imunodeficiências primárias ou secundárias<sup>32</sup>. Em cerca de metade dos casos, o DNA e os antígenos virais podem ser detectados nas células de Reed-Sternberg<sup>15</sup>. Há, inclusive, risco aumentado de linfoma de Hodgkin nos primeiros quatro anos após resolução da MI<sup>7</sup>.

Quando o EBV está associado ao linfoma, a proliferação induzida pelo vírus é apenas uma etapa de um processo com múltiplos momentos de transformação neoplásica<sup>33</sup>. Em muitos tumores que contém EBV, a LMP-1 simula os membros da família de receptores do fator de necrose tumoral (TNF), transmitindo sinais de promoção do crescimento, principalmente no sistema linfoproliferativo, como nos linfomas de células B, linfomas do tipo Burkitt em crianças africanas e em doentes imunodeprimidos. Também vêm sendo descritos, linfomas do tipo Burkitt esporádico – em sociedades desenvolvidas –, sem imunodepressão subjacente.

A principal característica patológica da MI é a notável resposta proliferativa no âmbito do sistema mononuclear fagocitário, especialmente nos linfonodos. As células de Reed-Sternberg (RS) são frequentemente observadas em associação com áreas de necrose. O baço é marcado pela infiltração de sua estrutura fibromuscular por células mononucleares, de modo que tanto a cápsula quanto as trabéculas são invadidas pelos linfócitos em proliferação. Isso pode explicar a ocorrência de ruptura esplênica na MI. A medula óssea pode apresentar hiperplasia generalizada dos elementos eritróide, mielóide e megacariocítico. Na maioria dos casos, no entanto, o aspirado de medula de rotina não revela anormalidades<sup>9</sup>.

Uma resposta deficiente dos linfócitos T citotóxicos – quer quantitativa, quer qualitativa – pode implicar em uma forma agressiva da entidade nosológica, associada à reação histiocitária não específica ao EBV. Essa reação é caracterizada por infiltração extensa de órgãos linfóides e do parênquima com hemofagocitose e destruição dos tecidos. Se nenhuma medida for tomada, tal processo se tornará rapidamente fatal<sup>4</sup>.

Ao longo da infecção, o *H. sapiens sapiens* pode apresentar: (1) uma resposta celular satisfatória, a qual implica na resolução clínica da entidade nosológica; (2) uma resposta celular insatisfatória, a qual possibilita a evolução para doença linfoproliferativa; ou (3) não apresentar resposta e desenvolver MI fulminante ou síndrome hemofagocítica. Esta última é caracterizada por febre alta, citopenia, hepatoesplenomegalia, disfunção hepática e co-

agulopatia. Trombocitopenia e diminuição da albumina podem ser fatores de mau prognóstico<sup>30</sup>.

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A MI é caracterizada por expressivo polimorfismo clínico – abrangendo desde situações assintomáticas até quadros que podem evoluir para o óbito –, na dependência de fatores associados, principalmente a idade do indivíduo, seu *status* imunológico e a presença de comorbidades<sup>34</sup>. Pode haver um pródromo de fadiga, mal-estar e mialgia, uma a duas semanas antes do início da febre<sup>17</sup>. O período de estado dura, amiúde, cerca de quatro semanas.

A apresentação clínica clássica da moléstia consiste na tríade composta de febre alta, faringite e linfadenomegalia<sup>12,17</sup>. Todavia, outras manifestações podem estar presentes – variando em incidência –, tais como artralgia, dor abdominal, esplenomegalia, exantema, hepatomegalia discreta – raramente com icterícia –, náuseas, vômitos e tosse, dentre outros<sup>2,12,17</sup>.

Nos infantes, infecção por HBV pode ser assintomática, mormente nos lactentes<sup>16,17,34</sup>; é também descrita a ocorrência de quadro insidioso, caracterizado por mal-estar, seguido por alguns dias de febre, fadiga, adenite cervical – sobretudo nas cadeias cervicais posteriores – e dor de garganta.

O diagnóstico deve exigir um alto grau de suspeição, na medida em que a apresentação clínica é similar a encontrada em muitas outras moléstias. Ademais, a MI pode se expressar de modo totalmente atípico, como bronquite, diarreia, infecção do trato urinário, pneumonia e otite, dentre outras, associadas ou não à hepatoesplenomegalia, faringite e linfadenomegalia; sem embargo, atípicas linfocitárias devem obrigatoriamente estar presentes<sup>16</sup>. Outros doentes experimentam quadro súbito e exuberante, semelhante a uma síndrome gripal, com febre alta associada a calafrios, mialgia e dor de garganta<sup>14,35</sup>.

Um aspecto significativo em relação à febre é a preservação do estado geral mesmo em enfermos com temperatura muito elevada (até 40,5C°) – algo distinto do observado em contextos de infecções bacterianas<sup>14</sup>.

A dor de garganta costuma ser intensa – estando as tonsilas hiperemiadas com exsudato membranoso –, surgindo de cinco a sete dias após o início da doença. A linfadenopatia acomete, habitualmente, várias cadeias de linfonodos, mormente a região cervical posterior. Os linfonodos são, com frequência, hipersensíveis e simétricos e não se mostram fixados aos planos profundos<sup>6</sup>. A esplenomegalia pode durar de sete a 10 dias tornando o baço frágil e, conseqüentemente, suscetível ao rompimento, mesmo em situações de pequenos traumas. A ruptura do órgão é uma das complicações da MI e pode ocasionar grave hemorragia interna com risco de morte<sup>15</sup>. Em alguns casos pode haver hepatomegalia.

Outros achados incluem o  *sinal de Hoagland* (edema periorbitário), o qual ocorre em alguns casos diagnosticados<sup>26</sup>. Icterícia pode ser identificada em uma minoria de enfermos<sup>36</sup>. Em cerca de 5% dos casos, surge erupção morbiliforme ou papulosa, geralmente nos braços e no tronco. Pacientes tratados com penicilinas exibem exantema macular – em 90 a 100% dos casos –, mas, tal erupção não prediz reações adversas futuras a essa classe de fármacos<sup>17</sup>. Outras manifestações – como anorexia, artralgias, calafrios, cefaleia, dor abdominal, dor nos arcos costais à inspira-

ção profunda, náuseas, vômitos e tosse – aparecem com alguma frequência. A dacrioadenite é uma apresentação incomum da MI, devendo ser considerado o diagnóstico de MI nos casos de dacrioadenite bilateral aguda<sup>37</sup>.

Conforme já comentado, a idade do indivíduo influi diretamente nas manifestações clínicas da moléstia. A maior parte dos processos infecciosos por EBV em lactentes e crianças pequenas é assintomática ou apresenta-se sob a forma de faringite leve, com ou sem tonsilite<sup>17</sup>. Até 75% das infecções em adolescentes apresenta-se como MI típica; nos idosos o quadro é inespecífico – com fadiga, febre prolongada, mal estar e mialgias –, devendo-se mencionar que faringotonsilite, linfadenopatia, esplenomegalia e linfócitos atípicos são raros nesta faixa etária. As erupções cutâneas também são comuns na infecção primária pelo EBV, podendo ser esta a única evidência em crianças<sup>9</sup>.

Existem outras enfermidades associadas ao EBV – além da MI –, dentre as quais se podem mencionar as doenças linfoproliferativas, descritas em pacientes com imunodeficiência congênita ou adquirida, incluindo enfermos com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e naqueles receptores de transplantes de medula óssea ou de órgãos que estejam sendo tratados com imunossuppressores<sup>17</sup>.

A leucoplasia oral pilosa é uma condição relacionada ao EBV e descrita nos enfermos adultos com infecção pelo HIV<sup>17</sup>. Na maioria dos doentes, observam-se lesões corrugadas elevadas e brancas na língua – e em certas ocasiões na mucosa oral – as quais contêm o DNA do agente viral. É amiúde confundida com a candidíase mucocutânea, mas diferencia-se desta por distribuir-se pela superfície lateral da língua e, ao contrário da candidíase, não envolver a mucosa bucal.

Os pacientes com síndrome da fadiga crônica podem apresentar altos títulos de anticorpos anti-EBV, os quais, entretanto, não diferem significativamente daqueles observados em adultos sadios infectados pelo vírus<sup>17</sup>. A infecção ativa crônica por EBV é rara e distinta da síndrome de fadiga crônica; os enfermos acometidos apresentam doença cuja duração é maior que seis meses, com acentuada elevação dos títulos de DNA do EBV no sangue e evidências de comprometimento orgânico, incluindo hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia generalizada, pneumonite, uveíte ou acometimento neurológico<sup>17,31</sup>. Destaque-se que o distúrbio neural mais encontrado em associação à infecção pelo EBV é a meningoencefalite, cujo prognóstico é excelente com habitual resolução completa em uma ou duas semanas<sup>35</sup>. Sem embargo, embora a maioria dos casos de MI seja benigna e autolimitada, podem surgir casos fatais e complicações com frequência que varia de 0,5 a 1%<sup>8,38</sup>.

As potenciais complicações da MI incluem agranulocitose, anemia hemolítica com trombocitopenia, disfunção cerebelar, diarreia, disfunção renal, distúrbios na condução cardíaca, mielite transversa, miocardite, mononeurite ou polineurite, pericardite, síndrome de Guillain-Barré, síndrome nefrótica, síndrome hemofagocítica e uveíte posterior<sup>38-42</sup>. Pode-se comentar, também, a síndrome de Duncan, a qual diz respeito à rara incapacidade genética de indivíduos do sexo masculino (síndrome linfoproliferativa ligada ao X) de montar resposta imune adequada à infecção pelo EBV, o que resulta, desta feita, em linfoproliferação maciça, levando ao óbito (em 40% dos casos) ou a sequelas como aga-

maglobulinemia, anemia aplásica ou linfoma linfocítico maligno. Tal condição deve ser suspeitada em crianças que apresentem infecções recorrentes – principalmente por germes piogênicos –, evidenciando um comprometimento da imunidade humoral<sup>43</sup>. A maioria dos pacientes com essa síndrome apresenta mutações na proteína associada à molécula sinalizadora ativadora de linfócitos, que regula células T e NK<sup>17</sup>. Se os enfermos sobreviverem à infecção aguda, a síndrome pode, nos meses seguintes, evoluir para agamaglobulinemia progressiva e linfoma<sup>15</sup>.

Recentemente, vem se ponderando sobre a participação da MI como fator de risco para o desenvolvimento de esclerose múltipla<sup>24</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A causa mais encontrada de síndrome de mononucleose – cerca de 90% dos casos<sup>3</sup> – é a infecção primária pelo EBV (ou seja, a MI). Em todo caso, é necessário estabelecer o diagnóstico diferencial com outras condições mórbidas com apresentações similares, destacando-se a infecção pelo citomegalovírus (CMV) – agente que provoca um quadro clínico semelhante a MI, mas com menor frequência de faringite, esplenomegalia e linfadenopatia –, infecção por *Toxoplasma gondii*, por HIV e pelo vírus da hepatite B<sup>17</sup>. Destaque-se também o desafio diagnóstico naquelas circunstâncias nas quais os sintomas da MI são atípicos<sup>4</sup>.

A primoinfecção pelo HIV – síndrome de soroconversão causada pelo vírus – pode se apresentar com linfadenomegalia generalizada (em até 70% dos indivíduos) seguida por cefaleia, meningismo, mialgias, sudorese, diarreia e faringite sem exsudato. Infecções recentes por outros agentes como a *Bartonella* spp (causadora da doença da arranhadura de gato e da angiomatose bacilar), o *Trypanosoma cruzi*, o vírus da rubéola e o herpes vírus humano tipo 6 – agente do exantema súbito, *roseola infantum* ou sexta doença – são causas de síndrome de mononucleose, portanto, diagnósticos diferenciais da MI<sup>44</sup>. Outras condições que podem se expressar de modo similar à MI incluem salmonelose, listeriose, brucelose, endocardite bacteriana subaguda, malária, faringite viral, tuberculose, leptospirose, coqueluche, dengue, caxumba, varicela, febre tifóide, hepatite A e infecções por adenovírus<sup>45</sup>. Deve ser igualmente diferenciada a angina por *Corynebacterium diphtheriae* (difteria) e faringotonsilite por *Streptococcus pyogenes*. Em relação a este último – *Streptococcus pyogenes* – o isolamento do mesmo não afasta a possibilidade de MI, pois a infecção concomitante – EBV / *S. pyogenes* – pode ocorrer em até 30% dos casos.

Entre os diagnósticos diferenciais não-infecciosos pode-se mencionar, ainda, a doença do soro, os estados alérgicos, a leucemia aguda, os linfomas e os efeitos adversos à fenitoína, à carbamazepina, à isoniazida e ao ácido para-aminossalicílico. As neoplasias linfoproliferativas também devem ser diferenciadas, em alguns contextos clínicos, da MI, ponderando-se que o bom estado geral do doente e a ausência de anemia falam contra a presença destas morbidades<sup>26</sup>. Apesar de apresentarem quadro clínico semelhante, nenhuma dessas entidades nosológicas está associada à presença de anticorpos heterófilos ou a outra evidência sorológica de infecção aguda pelo EBV<sup>15</sup>. Dada a diversidade de condições que simulam a MI, uma abordagem sistemática com pesquisa de anticorpos heterófilos é essencial. Antes de ser realizada avaliação laboratorial deve-se colher uma boa anamnese, incluindo história pregressa,

apreciação de problemas de saúde prévios, história familiar, contato com animais ou com qualquer pessoa doente, história de atividade sexual sem preservativo, uso de drogas injetáveis ilícitas e relato de viagem recente. Embora o exame físico possa revelar apenas achados inespecíficos, a descoberta de características de outras doenças auxilia no diagnóstico diferencial<sup>6</sup>.

## AVALIAÇÃO LABORATORIAL

O hemograma pode mostrar leucometria normal ou presença de leucocitose, atingindo um nível de 10.000 a 20.000 células/mm<sup>3</sup>; eventualmente, podem sobrevir reações leucemóides<sup>46,47</sup>. A leucocitose usualmente se apresenta com predomínio linfocítico (acima de 50%), destacando-se como achado típico – mas não patognomônico – da doença, a presença de *linfócitos atípicos, células de Downey* ou *imunócitos*<sup>43</sup> (representando pelo menos 10% dos linfócitos totais). As células anormais variam de tamanho e de forma, de modo notável; de fato, são linfócitos maiores – com núcleos lobulados e excêntricos –, possuindo citoplasma vacuolado basofílico abundante e indentações da membrana celular. Trombocitopenia, com menos de 140.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, é comum destacando-se que um pequeno número de enfermos apresenta anemia hemolítica autoimune. O hemograma, entretanto, pode se tornar característico apenas após uma semana de doença, dificultando o diagnóstico nos momentos iniciais da apresentação clínica. As aminotransferases – ALT e AST – encontram-se elevadas em até 90% dos casos e a concentração sérica de bilirrubina está aumentada em até 40% das situações, apesar da icterícia ser infrequente; descreve-se, em alguns doentes, presença de proteinúria ou hematúria no EAS<sup>17,48</sup>. A pesquisa de anticorpos heterófilos (teste de Paul-Bunnell-Davidson) deve ser realizada na suspeita de primoinfecção pelo EBV – em adultos e em crianças – por conta da elevação em até 50% de anticorpos da classe IgG, e em 100% relacionados com a classe IgM. Os anticorpos detectáveis desenvolvem-se, habitualmente, dentro dos primeiros sete dias após o início dos sintomas, descrevendo-se um pico entre duas e cinco semanas de doença, e queda paulatina ulterior, destacando-se, contudo, que níveis baixos podem ser rastreados por até 12 meses. No teste efetuado para a detecção de anticorpos heterófilos, o soro humano é adsorvido em rim de cobaia, sendo o título desses anticorpos definido como a maior diluição do soro capaz de aglutinar eritrócitos de ovinos, equinos e bovinos. Embora se liguem aos eritrócitos de certos mamíferos, os anticorpos heterófilos não interagem com as proteínas do EBV. Um título maior ou igual a quatro vezes estabelece o diagnóstico de infecção aguda por EBV em um enfermo que refira sintomas e exiba sinais compatíveis com MI e que, igualmente, apresente linfócitos atípicos<sup>17</sup>. De um modo geral, os testes para anticorpos heterófilos são reativos em 40% dos casos de MI – durante a primeira semana da doença – e em 80-90% durante a terceira semana. Com efeito, se a pesquisa desses anticorpos for não-reativa e a suspeita clínica for elevada, pode-se repetir o exame na segunda ou na terceira semana de enfermidade ou realizar testes específicos para investigação do agente viral. Via de regra, os testes permanecem reativos por três meses após o início da moléstia; entretanto, como já comentado, os anticorpos podem persistir por até um ano. Títulos elevados não têm qualquer relação com a gravidade da MI. O teste pode ser reativo por alguns meses após a infecção inicial; a sensibilidade pode chegar a 90% em crianças maiores (escolares)

e em adultos, não ultrapassando, usualmente, 40-50% nos infantes menores de quatro anos.

O monosteste para anticorpos heterófilos é um pouco mais sensível do que o teste clássico<sup>49</sup>. Emprega-se o ensaio com anticorpos específicos anti-EBV em doentes com suspeita de infecção aguda pelo vírus sem anticorpos heterófilos, assim como em enfermos com infecção atípica<sup>17</sup>. Os títulos de anticorpos IgM e IgG – dirigidos ao antígeno do capsídeo viral (VCA) – mostram-se elevados no soro de mais de 90% dos pacientes no início da doença<sup>28</sup>. O anticorpo IgM dirigido ao VCA é mais útil para o diagnóstico de MI aguda<sup>15</sup>, visto que só está presente em títulos elevados nos primeiros dois a três meses de evolução da entidade nosológica. Sem embargo, com frequência, é utilizado para avaliar exposição prévia ao EBV, devido a sua persistência vitalícia<sup>6</sup>. Os anticorpos específicos induzidos pelo EBV podem ser demonstrados por imunofluorescência ou ensaios imunoenzimáticos (ELISA)<sup>15</sup>.

O uso de técnicas de biologia molecular – como a reação em cadeia da polimerase (PCR) ou a PCR quantitativa (qPCR) – tem sido avaliada para o diagnóstico e o prognóstico das condições mórbi-das relacionadas com a EBV. A detecção do DNA do vírus – no sangue periférico ou no soro – pela reação em cadeia da polimerase (PCR) fornece uma boa evidência de que o doente tenha sido infectado pelo EBV. No entanto, a interpretação dos resultados quantitativos de EBV DNA qPCR – ou *carga viral* – podem ser problemáticos, especialmente nos enfermos com imunodeficiência, os quais tendem a exibir maiores quantidades de DNA do EBV do que indivíduos imunocompetentes com infecção latente.

O melhor método para diagnosticar o EBV como agente etiológico de uma dada moléstia é a biópsia de tecidos e hibridização *in situ*<sup>9</sup>. Na raquicentese por punção lombar a pressão do líquido cefalorraquidiano pode ser elevada, observando-se pleocitose, aumento da proteinorraquia e glicorraquia normal. Os anticorpos heterófilos têm sido demonstrados no líquido cefalorraquidiano.

## TRATAMENTO

Não há fármaco antiviral específico que atue adequadamente na terapêutica da MI. A enfermidade evolui para a resolução clínica em um a dois meses – recuperação habitual em duas a quatro semanas – e, mais raramente, após 120 dias. Nesse período, os mecanismos imunológicos passam a controlar a proliferação de linfócitos B determinada pelo EBV, de modo que o vírus entra em um período duradouro de “latência”. A maioria dos doentes com MI aguda não complicada exige apenas terapia sintomática. Analgésicos – como acetaminofeno – podem ser usados para tratamento da dor; o ácido acetilsalicílico deve ser empregado com cautela, estando contraindicado ao enfermo com discrasia sanguínea importante, na medida em que o fármaco interfere com a função plaquetária, aumentando potencialmente o risco de hemorragias em pacientes com trombocitopenia e Síndrome de Reye. Gargarejos com água e sal podem ser utilizados para alívio da dor de garganta<sup>7</sup>. O repouso é recomendado para pacientes com febre, mal estar e mialgias, a despeito do pequeno respaldo na literatura científica para tal conduta. Aqueles pacientes que apresentarem esplenomegalia devem ser estimulados a restringirem seu envolvimento em práticas esportivas, pelo risco de ruptura traumática do baço; a recomendação deve ser mantida por pelo menos seis semanas e/ou até a resolução

completa da entidade mórbida<sup>50</sup>. Destaque-se, nesse âmbito, que a utilização de ultrassonografia abdominal seriada tem sido considerada uma importante estratégia de acompanhamento até a liberação de práticas esportivas, diminuindo as chances de ruptura esplênica, as quais são, muitas vezes, fatais<sup>51</sup>.

A terapia com corticosteroides não está indicada para os casos de MI não complicada, podendo, outrossim, predispor à infecção secundária. Tais medicamentos devem ser restritos aos casos com apresentação mais exuberante, incluindo mal-estar intenso, risco de obstrução de vias aéreas por importante hipertrofia de tonsilas, trombocitopenia grave, anemia hemolítica autoimune, cardite, pneumonite intersticial linfóide, derrame pleural e edema cerebral<sup>39,40,41,42</sup>. Inicia-se prednisona 60 a 80mg, por dois a três dias, seguida de redução gradual da dose (10 mg por dia), por uma a duas semanas, pelo risco de nova exacerbação do quadro<sup>17</sup>. Os resultados de díspares ensaios clínicos sugerem que os corticosteroides aceleram a resolução de alterações como a febre e a faringotonsilite, mas não proporcionam benefícios significativos na terapia da linfadenomegalia e da hepatoesplenomegalia<sup>5</sup>.

Vários agentes antivirais – como aciclovir, ganciclovir, zidovudina, foscarnet e os interferons (IFN) – foram capazes de inibir a replicação do EBV *in vitro*<sup>8</sup>. É importante comentar que somente a forma linear do genoma – mas não a forma latente circular – é suscetível à inibição. Neste âmbito, a eficácia do aciclovir no tratamento da MI sem complicações tem sido avaliada em diversos ensaios clínicos controlados. Em geral, o aciclovir reduz a excreção viral durante o tempo de terapia, mas há recrudescimento da mesma quando o tratamento é interrompido; é importante comentar, igualmente, que o aciclovir (*i*) não altera a evolução clínica da doença, (*ii*) não apresenta eficácia comprovada<sup>7</sup> e (*iii*) não reduz a duração significativa da duração dos sintomas da MI (mesmo quando associado à prednisona)<sup>17</sup>. O aciclovir vem sendo estudado na terapêutica de outras condições clínicas relacionadas ao EBV. Com efeito, em altas doses, por uma a duas semanas, produz boa resposta no tratamento da leucoplasia oral pilosa, mas costuma haver recorrência de um a quatro meses após o término da suspensão do antiviral<sup>52</sup>. Nos casos de síndrome linfoproliferativa por EBV pós-transplante, deve-se orientar o tratamento para a redução da imunossupressão. A infusão de linfócitos T citotóxicos autólogos específicos para EBV tem se demonstrado promissora para os enfermos com carcinoma de nasofaringe e doença de Hodgkin<sup>17</sup>. O tratamento da síndrome linfoproliferativa ligada ao X com anticorpos anti-CD20 – *rituximab* – resultou em um desfecho favorável do que seria, de outro modo, uma infecção fatal por EBV<sup>17</sup>.

Os antibióticos não têm qualquer valor na MI sem complicações. Sem embargo, muitos doentes mostram evidências de coinfeção por agentes bacterianos – por exemplo, cultura de *swab* de nasofaringe de infecção recente por *Streptococcus pyogenes* – devendo, assim, receber antimicrobianos apropriados, excetuando-se a ampicilina e a amoxicilina, as quais podem desencadear erupção cutânea em infectados pelo EBV com MI<sup>52</sup>.

IFN-gama tem sido utilizada em alguns pacientes que apresentam infecção persistente pelo EBV – especialmente naqueles com complicações mais graves – aparentemente com algum sucesso. Pacientes com MI associada à trombocitopenia imune costumam responder à terapia com altas doses de imunoglobulina administrada por via intravenosa<sup>17</sup>.

## COMPLICAÇÕES

A MI é autolimitada na maioria dos casos<sup>17</sup>. Obstrução da via aérea superior – por hipertrofia do tecido linfóide nas tonsilas palatinas e nas adenoides – ou infecção bacteriana secundária podem sobrevir em alguns enfermos<sup>15</sup>. Podem suceder, também, síndrome de Guillian-Barré, mielite transversa e neurite periférica<sup>53,54</sup>. Anemia hemolítica ocorre em cerca de 2% dos casos, bem como trombocitopenia grave e síndrome hemofagocitária<sup>12</sup>. Outras complicações raras são descritas, tais como hepatite fulminante, miocardite, pericardite com alterações eletrocardiográficas, pneumonia com derrame pleural, nefrite intersticial, ulcerações genitais (eventualmente extensas) e vasculite<sup>12</sup>.

## PROGNÓSTICO

A recuperação completa ocorre no interregno de dois meses na maioria dos pacientes. Recorrências da MI são tão raras que é necessária a documentação do diagnóstico inicial e do diagnóstico de recidiva, para que tais circunstâncias sejam caracterizadas. Estima-se que a MI evolui para óbito em cerca de 1 caso em 3.000 adoecimentos, destacando-se que os casos fatais são geralmente associados a complicações do sistema nervoso central<sup>36</sup>. É relevante comentar que a infecção pelo EBV com complicações neurológicas pode não se apresentar com os sinais e sintomas clássicos da MI<sup>53</sup>. A ruptura esplênica ocorre em 0,5% dos casos, por infiltração linfóide do órgão e distensão da cápsula, características que o tornam friável<sup>26</sup>.

## PREVENÇÃO

O isolamento de pacientes com MI não é necessário, uma vez que a infecção pelo EBV é extremamente prevalente.

Díspares grupos de investigadores estão trabalhando no desenvolvimento de vacinas contra a EBV<sup>55</sup>. Vacinas dirigidas à glicoproteína principal do EBV têm apresentado alguns resultados animadores em estudos realizados em animais, permanecendo como objeto de investigação<sup>17</sup>. Uma vacina de EBV – com antígeno gp350 (recombinante) indutor de anticorpo neutralizantes – encontra-se em fase de testes<sup>7</sup>. Destaque-se, todavia, que a possibilidade de tumorigênese pelo EBV tem trazido diversas dificuldades para a confecção de uma vacina efetiva, de modo que o emprego de estratégia vacinal na prevenção do MI mantém-se controverso. Descreve-se a imunoterapia em indivíduos transplantados de medula óssea para prevenção de infecção por EBV utilizando infusão de leucócitos de doador sadio<sup>7</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O EBV infecta a maioria dos adultos do mundo, resultando em quadros agudos e em persistência de infecção latente, a qual tem sido objeto de numerosas investigações, devido à sua associação com transformações neoplásicas. O diagnóstico clínico e laboratorial é importante, tendo em vista a diferenciação com outras condições mórbidas passíveis de tratamento específico. O desenvolvimento de um fármaco antiviral empregável em termos clínicos e a busca por uma vacina efetiva segue como hodiernas fronteiras de investigação.

## REFERÊNCIAS

1. Fica A. Síndrome de mononucleosis infecciosa en pacientes adolescentes y adultos. *Rev Chil Infect.* 2003;20(4):235-42.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Doenças Infecciosas e parasitárias. Guia de bolso. 8ª edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
3. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious Mononucleosis. *N Engl J Med.* 2010;362(21):1993-2000.
4. Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician.* 2004;70(7):1279-87.
5. Carbone A, Gloghini A, Dotti G. EBV-associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment. *Oncologist.* 2008;13(5):577-85.
6. Hurt C, Tammara D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med.* 2007;120(10):911.e1-8.
7. Figueiredo LTM. Mononucleose infecciosa. In: Lopes AC, (editor). *Tratado de clínica médica.* São Paulo: Editora Roca; 2009. p. 3862-4.
8. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(1):193-209.
9. Gross TG. Infectious mononucleosis and other Epstein-Barr virus related disorders. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. (editors). *Wintrobe's clinical hematology,* 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams; 2009. p.1589-1611.
10. Epstein MA, Achong BG, Pope JH. Virus in cultured lymphoblasts from a New Guinea Burkitt lymphoma. *Br Med J.* 1967;2(5547):290-1.
11. Henle G, Henle W, Diehl V. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1968;59(1):94-101.
12. Costa IC, Vallada MG. Mononucleose Infecciosa (Infecção pelo Vírus Epstein-Barr). In: Veronesi R, Focaccia R. (editor). *Veronesi: Tratado de Infectologia.* 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 577-581.
13. Jenson HB. Epstein-Barr virus. In: Robert MK, Richard EB, Hal BJ, et al. (editors). *Nelson textbook of pediatrics.* 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 1372-6.
14. Grotto I, Mimouni D, Huerta M, et al. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults. *Epidemiol Infect.* 2003;131(1):683-9.
15. Schooley R. Infecção pelo vírus Epstein Barr. In: Cecil: *Tratado de medicina interna.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p. 2900-3.
16. Carvalho LHFR. Mononucleose infecciosa. *J Pediatr.* 1999;75(Supl.1):S115-S125.
17. Cohen JI. Infecção pelo vírus Epstein Barr, incluindo a mononucleose infecciosa. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. (editors). *Harrison: Medicina Interna.* 17ª ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p.1106-9.
18. Hutt-Fletcher LM. Epstein-Barr virus entry. *J Virol.* 2007;81(15):7825-32.
19. Crawford DH, Swerdlow AJ, Higgins C, et al. Sexual history and Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis.* 2002;186(6):731-6.
20. Selin LK, Brehm MA, Naumov YN, et al. Memory of mice and men: CD8 T-cell cross-reactivity and heterologous immunity. *Immunol Rev.* 2006;211:164-8.
21. Andrews DM, Andoniou CE, Fleming P, et al. The early kinetics of cytomegalovirus-specific CD8 T-cell responses are not affected by antigen load or the absence of perforin or gamma interferon. *J Virol.* 2008;82(10):4931-7.
22. Williams H, McAulay K, Macsween KE, et al. The immune response to primary EBV infection: a role for natural killer cells. *Br J Haematol.* 2005;129(2):266-74.
23. Yamashita N, Kimura H, Morishima T. Virological aspects of Epstein-Barr virus infections. *Acta Med Okayama.* 2005;59(6):239-46.
24. Mahmud I, Abdel-Mannan OA, Wotton CJ, et al. Maternal and perinatal factors associated with hospitalised infectious mononucleosis in children, adolescents and young adults: record linkage study. *BMC Infectious Diseases.* 2011;11:51.
25. Suchmacher M, Geller M. *Qual o diagnóstico?* Rio de Janeiro: EPUB; 2005. p. 75-6.
26. Setubal S, Oliveira SA. Síndrome mononucleose. In: Tavares W. (editor). *Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias.* 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 926-34.
27. Rezk SA, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Human Pathol.* 2007;38:1293-304.
28. Gulley ML, Tang W. Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease. *J Mol Diagn.* 2008;10(4):279-92.
29. Ohno T, Ueda Y, Kishimoto W, et al. Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis after two separate episodes of virus-associated hemophagocytic syndrome. *Intern Med.* 2009;48(13):1169-73.
30. Gen LU, Zheng-de XIE, Shun-ying ZHAO, et al. Clinical analysis and follow-up study of chronic active Epstein-Barr virus infection in 53 pediatric cases. *Chinese Med J.* 2009;122(3):262-266.
31. Eligio P, Delia R, Valeria G. EBV Chronic Infections. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2010;2(1):e2010022.
32. Michelow P, Wright C, Pantanowitz L. A review of the cytomorphology of Epstein-Barr virus-associated malignancies. *Acta Cytol.* 2012;56(1):1-14.
33. Ribeiro-Silva A, Zucoloto S. O papel do vírus Epstein-Barr na tumorigênese humana. *Med Ribeirão Preto* 2003;36(1):16-23.
34. Son KH, Mee MY. Clinical features of Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in hospitalized Korean children. *Korean J Pediatr.* 2011;54(10):409-13.
35. Rea TD, Russo JE, Katon W, et al. Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *J Am Board Fam Pract.* 2001;14(4):234-42.
36. Coura JR. Mononucleose infecciosa. In: Coura JR, (editor). *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p.1931-3.
37. Moscovici BK, Romero IL, Vital Filho J, et al. Dacrioadenite bilateral causada pelo vírus Epstein-Barr: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol.* 2009 72(6):826-8.
38. Jenson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr.* 2000;12(3):263-8.
39. Pipp ML, Means ND, Sixbey JW, et al. Acute Epstein-Barr virus infection complicated by severe thrombocytopenia. *Clin Infect Dis.* 1997;25(5):1237-9.
40. Kakani S. Airway compromise in infectious mononucleosis: a case report. *Cases J.* 2009;2:6736.
41. McManus TE, Coyle PV, Lawson J, et al. Epstein-Barr virus pneumonitis. *Ulster Med J.* 2009;78(2):137-8.
42. Kalita J, Maurya PK, Kumar B, et al. Epstein Barr virus encephalitis: clinical diversity and radiological similarity. *Neurol India.* 2011;59(4):605-7.
43. Geller M, Siqueira-Batista R, Gomes AP, et al. Classificação das imunodeficiências congênitas. *Rev Bras Med.* 2008;35:152-7.
44. Siqueira-Batista R, Geller M, Quinta LEM. *Imunologia.* In: Moléstia de chagas. 2ª ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2007. p. 35-54.
45. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Vinas PA, et al. Moléstia de Chagas. In: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Igreja RP, et al. (editores). *Medicina tropical. Abordagem atual das doenças infecciosas e parasitárias.* Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica; 2001. p.167-88.
46. Lima LM, Oliveira MR, Gomes AP, et al. Avaliação hematológica do sangue. In: Calixto-Lima L, Reis NT. (editores). *Interpretação*



- de exames laboratoriais aplicados à nutrição clínica. Rio de Janeiro: Rubio; 2012. p. 3-15.
47. Gomes AP, Bazzolli DMS, Fontes GG, et al. Laboratório aplicado a clínica – manual prático. Viçosa; UFV, 2012.
  48. Gomes AP, Vitorino RR, Vieira PAF, et al. In: Calixto-Lima L, Reis NT. (editores). Interpretação de exames laboratoriais aplicados à nutrição clínica. Rio de Janeiro: Rubio; 2012. p. 41-50.
  49. Kutok JL, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Ann Rev Pathol.* 2006;1:375-404.
  50. Straus SE, Cohen JI, Tosato G, et al. NIH conference. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med.* 1993;118(1):45-58.
  51. O'Connor TE, Skinner LJ, Kiely P, et al. Return to contact sports following infectious mononucleosis: the role of serial ultrasonography. *Ear Nose Throat J.* 2011;90(8):E21-4.
  52. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Tavares W. (Prefácio). *Antimicrobianos: guia prático.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2010.
  53. Teive HAG, Zavala JAA, Iwamoto FM, et al. Cerebelite aguda causada por vírus Epstein-Barr. Relato de caso. *Arq Neuro-psiquiatria.* 2001;59(3):616-8.
  54. Pacheco SJB, Leite JPG, Trócoli MGC. Infecções virais agudas do sistema nervoso central. In: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Igreja RP, et al (editores). *Medicina Tropical. Abordagem Atual das Doenças Infecciosas e parasitárias.* Rio de Janeiro, Editora Cultura Médica; 2001. p. 663-91.
  55. Cohen JI, Fauci AS, Varmus H, et al. Epstein-Barr virus: an important vaccine target for cancer prevention. *Sci Transl Med.* 2011;3(107):7.