



Universidade Atlântica

Licenciatura em Análises Clínicas e Saúde Pública

***Vírus Epstein-Barr e mononucleose infecciosa.
Complicações da doença.***

Projeto Final de Investigação Aplicada em ACSP

Elaborado por: *Rita Rebelo*

Aluno nº 201292502

Orientador: Professora Doutora Ana Cláudia de Sousa

Barcarena

Junho 2016

Universidade Atlântica

DECLARAÇÃO

Nome: Rita Coutinho Rebelo

Endereço eletrónico: _____

Número do Bilhete de Identidade: _____

Título do Trabalho: Vírus Epstein-Barr e mononucleose infecciosa. Complicações da doença.

Orientador (es):

Professora Doutora Ana Cláudia de Sousa

Declaro que concedo à Universidade Atlântica uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, o presente trabalho, no todo ou em parte.

Retenho todos os direitos de autor relativos ao presente trabalho, e o direito de o usar futuramente

Assinatura

Universidade Atlântica, Barcarena ___/___/_____

O autor é o único responsável pelas ideias expressas neste relatório

Agradecimentos

Um muito obrigado à Professora Doutora Ana Cláudia de Sousa, orientadora do meu projeto, pela motivação constante e disponibilidade prestada ao longo deste período.

Resumo

O vírus Epstein-Barr é o agente etiológico mais comum a causar mononucleose infecciosa e foi originalmente descrito por Epstein e colaboradores em 1964 a partir de investigações realizadas em amostras suspeitas de linfomas enviadas por Burkitt. Apesar de muitos casos serem assintomáticos na infância é na adolescência e idade adulta que a infeção se caracteriza pela presença de febre elevada, faringite e adenopatias. A maioria dos casos resolvem-se em duas a três semanas contudo podem surgir várias complicações. Tem distribuição mundial e ocorre com maior frequência em países industrializados particularmente entre grupos socioeconómicos elevados e assume uma maior incidência entre adolescentes e adultos jovens com idades compreendidas entre 15 e 25 anos. Outros vírus, nomeadamente o Citomegalovírus, podem originar sinais e sintomas muito semelhantes à mononucleose, denominando-se de síndromes mononucleósidos.

Palavras-chave: Mononucleose infecciosa/Vírus Epstein-Barr/Tumores associados ao vírus Epstein-Barr

Abstract

Epstein-Barr virus is the most common etiological agents causing infectious mononucleosis and was originally described by Epstein and coworkers in 1964 from investigations performed in suspected samples lymphomas sent by Burkitt. Although many cases are asymptomatic in childhood in adolescence and adulthood the infection is characterized by the presence of high fever, pharyngitis and lymphadenopathy. Most cases are resolved in two to three weeks but various complications can arise. It has worldwide distribution and occurs more frequently in industrialized countries particularly among higher socio-economic groups and assumes a higher incidence among adolescents and young adults aged between 15 and 25 years old. Other viruses, including Cytomegalovirus can cause signs and symptoms very similar with mononucleosis, styling is mononucleósidos syndromes.

Keywords: Infectious mononucleosis/Epstein-Barr virus/Tumors associated with Epstein-Barr virus

Índice

Introdução.....	10
Patogénese do Vírus Epstein-Barr.....	12
Diversidade genética do vírus.....	13
Diagnóstico Clínico.....	14
Teste Paul-Bunnell-Davidson.....	15
Sorologia.....	16
Deteção do vírus em tumores.....	17
Metodologia.....	18
Metanálise.....	19
Conclusão.....	23
Bibliografia.....	24

Índice de figuras

Figura 1. Infecção primária e infecção persistente provocadas pelo vírus.....	12
Figura 2. Fluxograma do processo nos casos de suspeita de infecção primária.....	15
Figura 3. Anticorpos detetados por sorologia específica.....	16

Índice de tabelas

Tabela 1. Parâmetros Laboratoriais.....	14
Tabela 2. Cronograma.....	18
Tabela 3. Estudos relacionados com o vírus.....	19

Introdução

O vírus Epstein-Barr foi originalmente descrito por Epstein e colaboradores em 1964 a partir de investigações realizadas em cultura, *in vitro*, de amostras suspeitas de linfomas enviadas por Burkitt, nos quais através de microscopia foi possível identificar a presença de um vírus com morfologia típica dos vírus do grupo Herpes (Família *Herpesviridae*). Em 1968 com base na seroconversão, esses autores descreveram a associação do vírus à mononucleose infecciosa, descoberta que seria confirmada por outros estudos (Monteiro, 2010).

O vírus Epstein-Barr causa um variado espectro de doenças desde a mononucleose infecciosa até alguns linfomas (Zellos, 2013). A mononucleose infecciosa é causada pela infecção aguda do vírus Epstein-Barr e está relatado que aproximadamente 90% dos casos de mononucleose infecciosa são causados por este vírus (Saldaña, 2012). Nos restantes casos, a infecção é provocada maioritariamente pelo Citomegalovírus, também da família *Herpesviridae* (Nakaoka et al, 2013).

A infecção com o vírus Epstein-Barr ocorre geralmente pelo contato com secreções orais, estando descritas outras vias de transmissão de menor importância, como o aleitamento materno e a via sexual. Esta infecção é frequentemente assintomática na infância, tornando-se sintomática na adolescência e idade adulta, sendo a mononucleose infecciosa (MI) a apresentação clínica mais comum (Fernandes et al, 2015).

A infecção tem distribuição mundial e ocorre com maior frequência em países industrializados, particularmente entre grupos socioeconómicos elevados e assume uma maior incidência entre adolescentes e adultos jovens com idades compreendidas entre 15 e 25 anos (Oliveira et al, 2012; Faustino, 2013). Estudos indicam que 95% dos adultos estão infetados pelo EBV (Nakaoka et al, 2013).

Embora clinicamente variável é caracterizada pela presença da tríade clássica: febre, faringite e adenopatias cervicais, sendo frequente a presença de astenia, mialgia e esplenomegalia. A maioria dos casos evolui para resolução de sinais e sintomas em duas a três semanas, contudo podem surgir várias complicações nomeadamente a rotura esplénica, anemia hemolítica, meningite, encefalite, miocardite, entre outras (Fernandes et al, 2015). A sintomatologia surge após período de incubação de quatro a oito semanas (Nakaoka et al, 2013).

O diagnóstico baseia-se na apresentação clínica típica associada a alterações laboratoriais características como a presença de leucocitose com linfócitos atípicos, aumento das transaminases e monoteste positivo (Fernandes et al, 2015).

Em 40% dos casos verifica-se o aparecimento de anticorpos heterófilos durante a primeira semana da doença e em 80-90% durante a terceira semana (Oliveira et al, 2012). A sorologia específica é usada em situações em que o monoteste é negativo (Cardoso et al, 2010)

O tratamento é sintomático, não estando demonstrada a eficácia de outras terapêuticas, nomeadamente dos agentes antivirais (aciclovir). Nas complicações graves como obstrução da via aérea, insuficiência hepática fulminante, anemia hemolítica ou aplásica grave deve ser considerada a utilização de corticoides (Fernandes et al, 2015).

Este estudo tem como principal objetivo descrever casos de doenças provocados pelo vírus Epstein-Barr. É também feita uma descrição da mononucleose infecciosa, principal e mais comum infeção provocada por este vírus.

Patogénese do vírus Epstein-Barr

A infecção primária tem início na cavidade oral com a entrada do genoma do vírus dentro do núcleo das células B (células-alvo) onde ocorre a replicação por polímeros de DNA viral e celular. Os produtos de genes do EBV (antígenos da cápside viral e antígenos precoces) ativam o crescimento de células B resultando na proliferação de células linfoblastóides e ativação de células T pela presença de antígenos. Normalmente as células linfoblastóides são destruídas pelos linfócitos T citotóxicos. Uma vez em circulação as células B de memória previamente ativadas podem continuar com a replicação lítica ou entrar em fase de latência (Ver Figura 1).

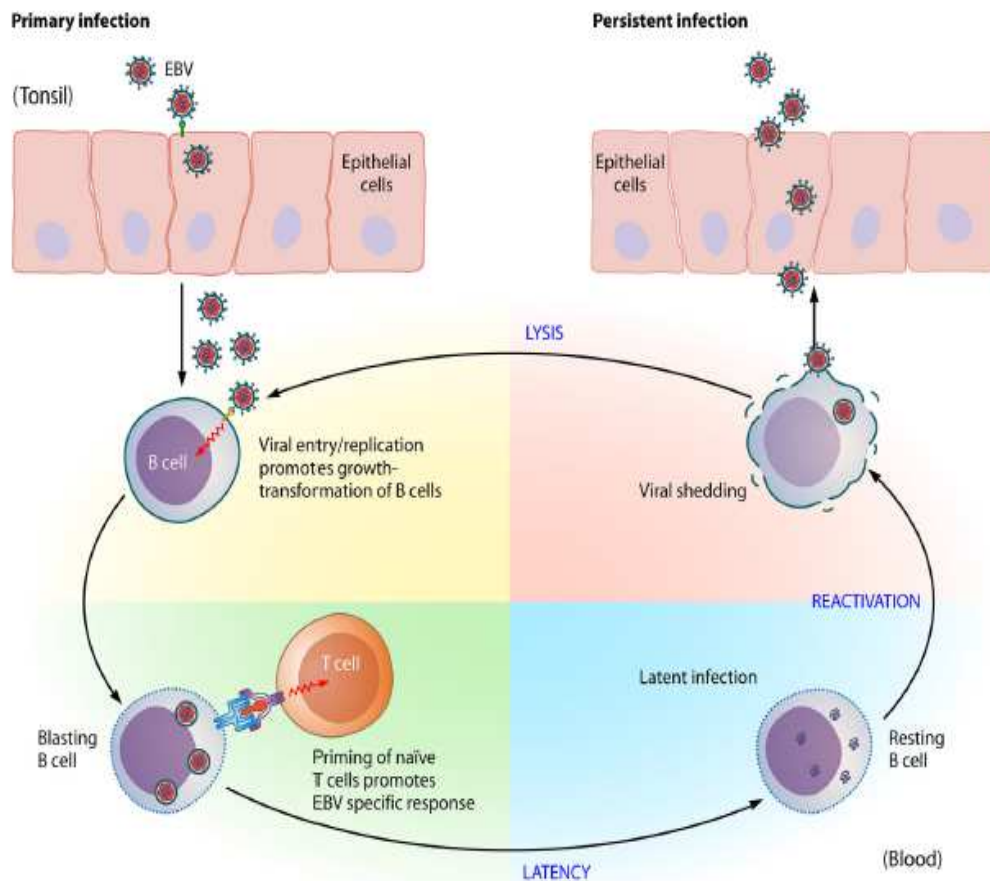


Figura 1. Infecção primária e infecção persistente provocada pelo vírus Epstein-Barr.

(Fonte: Odumade et al, 2011).

Após a infecção inicial, o DNA do vírus permanece no núcleo do linfócito como DNA episossomal circular. (Monteiro, 2010).

No estado episossomal, o EBV é descrito como latente, sendo replicado apenas durante a mitose da célula hospedeira. Apesar do seu genoma poder codificar cerca de 100 genes, pode verificar-se a expressão de até 12 genes durante a latência, dependendo do tipo celular ou do estado imunológico do hospedeiro (Lima, 2006). A detecção dos marcadores de infecção latente varia consoante a doença (Silva & Zucoloto, 2003).

Na década de 1980, o vírus Epstein-Barr foi associado ao linfoma não Hodgkin e à leucemia de células pilosas em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida. Desde então, o EBV tem sido identificado em vários tumores, incluindo síndromes linfoproliferativas de células B, linfoma de células T e doença de Hodgkin. Em 1997, o vírus Epstein-Barr foi classificado pela International Agency for Research on Cancer, como um carcinogénico de grau I (Silva & Zucoloto, 2003).

Diversidade genética do vírus Epstein-Barr

Inicialmente foram isolados dois tipos de vírus Epstein-Barr, caracterizados e designados A e B, com base na expressão da sequência genética e modo de transformação do linfócito B infetado. Mais tarde, e com base na nomenclatura dos vírus herpes, foi proposta uma nova classificação denominando-se de tipos 1 e 2. A diferença entre as sequências que codificam os Antígenos Nucleares do vírus (EBNA 2, 3A, 3B e 3C) permite a identificação de diferentes genótipos com características epidemiológicas distintas. O vírus Epstein-Barr tipo 1 ocorre nas regiões ocidentais e o tipo 2 é mais frequente em África (Monteiro, 2010).

Diagnóstico clínico

Análises laboratoriais típicas de infecção primária provocada pelo vírus Epstein-Barr

Tabela 1. Parâmetros analisados na suspeita de infecção primária pelo EBV.

Parâmetros	Infeção pelo vírus	Valores de referência
Leucócitos	Leucocitose	5,0 – 13,0 x10⁹/L
Linfócitos	Predominantes (>50%) e atípicos	1,0– 5,0 x10⁹/L
Observação do Leucograma	Observam-se Linfócitos atípicos	Resultado em %
Trombócitos	Trombocitopenia comum entre 100 a 150 Trombocitopenia grave < 20	180 - 400 x10⁹/L
Alanina-aminotransferase (ALT/GPT)	Elevado	16-63 UI/L
Aspartato-aminotransferase (AST/GOT)	Elevado	15-37 UI/L

As células anormais variam de tamanho e de forma. São linfócitos maiores com núcleos lobulados e excêntricos, possuindo citoplasma vacuolizado basófilo abundante.

As transaminases estão aumentadas em 80% dos casos (Nakaoka et al, 2013).

Teste Paul-Bunnell-Davidson (Monoteste)

A pesquisa de anticorpos heterófilos (imunoglobulinas produzidas em resposta a antígenos pouco definidos) deve ser realizada na suspeita de infecção primária pelo vírus Epstein-Barr em adultos e crianças que apresentem sintomatologia sugestiva. Os anticorpos detetáveis 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 gradual após esse período. Níveis baixos podem ser detetados até 12 meses. Se a pesquisa desses anticorpos não for reativa e a suspeita clínica for elevada, deve repetir-se o teste na segunda ou na terceira semana da doença ou realizar testes específicos para investigação do agente viral (Oliveira et al, 2012).

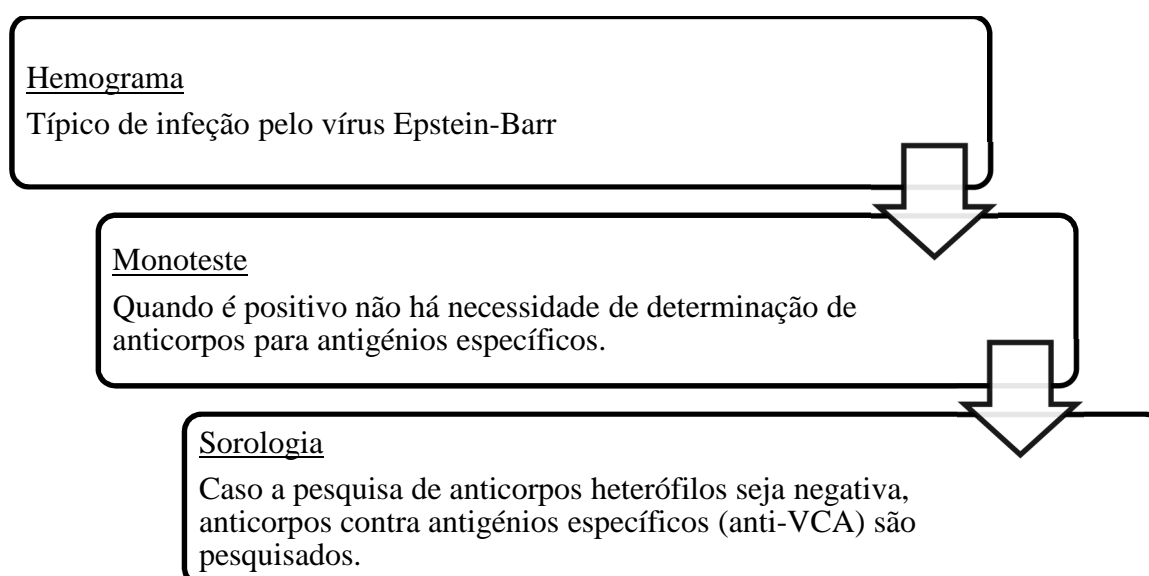


Figura 2. Fluxograma do processo nos casos de suspeita de infecção primária pelo vírus Epstein-Barr.

Sorologia para o vírus Epstein-Barr

A sorologia tem como objetivo a confirmação do agente infeccioso, em doentes com suspeita de infeção pelo vírus (Oliveira et al, 2012).

Antigénio Viral da Cápside – VCA

Os títulos de anticorpos IgM e IgG, dirigidos ao antigénio da cápside viral, mostram-se elevados no soro de mais de 90% dos pacientes no início da doença. O anticorpo IgM é útil para o diagnóstico de infeção primária visto só estar presente em títulos elevados nos primeiros dois a três meses de doença. Por outro lado, anticorpos IgG elevam-se durante a fase aguda e declinam lentamente mantendo-se estáveis.

Estes anticorpos são determinados pela técnica de imunofluorescência ou por ensaios imunoenzimáticos (ELISA) (Nakaoka et al, 2013; Oliveira et al, 2012).

Antigénio Nuclear – EBNA

Os anticorpos anti-EBNA são detetados após 6 a 8 semanas de infeção, tendo um pico 6 a 12 meses após o início dos sintomas e podem persistir durante toda a vida do doente. São determinados pela técnica de imunofluorescência (Vaz, 2007).

Interpretação dos resultados

- Quando são detetados apenas os anticorpos VCA IgM e IgG o diagnóstico é de infeção primária provocada pelo vírus Epstein-Barr.
- Quando são detetados anticorpos VCA IgG e EBNA significa que o doente sofre de infeção antiga provocada pelo vírus.
- São considerados suscetíveis ao vírus Epstein-Barr doentes que não apresentem anticorpos anti-VCA e anti-EBNA (Vaz, 2007).

	EA IgG	VCA IgM	VCA IgG	EBN
Sem infeção	-	-	-	-
Infeção aguda	+/-	+	+	-
Infeção antiga	-	-	+	+

Figura 3. Anticorpos detetados por sorologia.

(Fonte: www.biomerieux.pt)

Técnicas utilizadas para detecção do vírus Epstein-Barr em tumores

As técnicas utilizadas para demonstrar o vírus em tecidos tumorais e que permitem analisar a participação do vírus no desenvolvimento de várias neoplasias incluem:

Hibridação *in situ* (HIS)

A hibridação, *in situ*, utiliza sondas específicas para os EBERs (Epstein-Barr Virus Encoded RNA) sendo considerada “padrão ouro” na detecção do vírus. Permite ao investigador identificar as células que têm o vírus no contexto histopatológico ou mesmo citopatológico, o que não é possível utilizando outras técnicas, tais como PCR ou RT-PCR (Lima, 2006; Oliveira et al, 2012).

Amplificação de sequências conservadas do genoma viral através de reação em cadeia da polimerase (PCR)

Esta técnica tem sido avaliada para o diagnóstico e prognóstico das condições mórbidas relacionadas com o 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 infetado pelo vírus. No entanto, a interpretação dos resultados quantitativos, carga viral, podem ser problemáticos especialmente nos doentes com imunodeficiência, os quais tendem a exibir maiores quantidades de DNA do vírus do que indivíduos imunocompetentes com infeção latente (Lima, 2006; Oliveira et al, 2012).

Southern blot

A técnica é utilizada essencialmente para avaliar o vírus encontrado nas neoplasias, na presença de infeção lítica ou na integração do genoma viral no genoma da célula hospedeira (Lima, 2006; Oliveira et al, 2012).

Metodologia

Esta revisão bibliográfica foi elaborada através de um conjunto de artigos, adquiridos em pesquisas feitas desde novembro de 2015 a fevereiro de 2016 no Google académico e Pubmed. Tendo em conta o tema em análise, selecionaram-se as palavras que iriam incluir a query de pesquisa online, isto é, o conjunto de palavras através do qual iria pesquisar-se a informação na base de dados, no sentido de obter os melhores resultados relativamente ao tema em questão. As Palavras-chave utilizadas na pesquisa foram Vírus Epstein-Barr, Mononucleose infecciosa, Tumores associados ao vírus Epstein-Barr. O seguinte cronograma indica o método usado para a elaboração deste trabalho.

Tabela 2. Cronograma

	Nov	Dez	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maió	Junho
Estudo de Artigos								
Revisão bibliográfica								
Metanálise								
Apresentação								

Metanálise

A análise dos artigos selecionados para esta revisão da bibliografia permitiu elaborar a Tabela 3 onde consta o resumo e principais conclusões dos trabalhos de investigação sobre este tema.

Tabela 3. Estudos clínicos relacionados com o vírus Epstein-Barr.

Artigo	Amostra	Resultados
Infectious mononucleosis: retrospective study Cardoso et al, 2010	87 Doentes <ul style="list-style-type: none"> ○ Sexo masculino: 39% ○ Sexo feminino: 61% ○ Idade média: 12 anos (mín.1; máx.58) 	<u>Diagnóstico de Mononucleose</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Monospot Positivo: 37% casos ○ Agente não isolado: 31% ○ IgM EBV: 26% ○ CMV: 5% ○ HIV: 1%
Síndrome de mononucleose no Centro Hospitalar Cova da Beira. Helena Faustino, 2013	47 Doentes <ul style="list-style-type: none"> ○ Sexo feminino: 19 ○ Sexo masculino: 28 ○ Média de idades: 29 anos 	<u>Diagnóstico de Mononucleose</u> Confirmados por monoteste e sorologia (marcadores EBNA, VCA e CMV) <ul style="list-style-type: none"> ○ CMV: 53,2% (n=25) ○ EBV: 31,9% (n=15) ○ CMV+EBV: 14,9% (n=7)
Dissertação do genoma do vírus de Epstein-Barr (EBV) em tecidos de pacientes com doença de Hodgkin da região norte do Brasil. Talita Monteiro, 2010	118 Amostras de tecido linfoide: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sexo masculino: 72 (61%) ○ Sexo feminino: 46 (39%) ○ Idade média: 34 (mín.2; máx.98) 	<u>Diagnóstico de Linfoma:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hodgkin: 65/118 (55%) ○ Não Hodgkin: 53/118 (45%) <u>Positividade para o gene EBER 1 do EBV nos linfomas: 93/118 (78,8%)</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Linfoma não Hodgkin: 43/53 (81,1%) ○ Linfoma de Hodgkin: 50/65 (76,9%)

<p>Expression of Epstein-Barr virus in patients with Hodgkin's disease: report of 64 cases from Rio de Janeiro, Brazil. Loureiro et. al, 2004</p>	<p>64 Doentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Sexo masculino: 43 (67%) o Sexo feminino: 21 (33%) o Idade média: 37 (mín.11; máx.84) 	<p><u>Prevalência do EBV na doença de Hodgkin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o 55%
<p>Estudo comparativo da associação do vírus de Epstein-Barr com o Linfoma de Hodgkin Clássico em adultos. Estudo imunohistoquímico e por hibridização <i>in situ</i> de casos do Ceará (Brasil) e de diferentes regiões da França. Marília Pinto, 2003</p>	<p>Foram selecionados tecidos de biópsias de 118 pacientes adultos com diagnóstico de Linfoma de Hodgkin.</p> <p>66 pacientes do Brasil:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Sexo Masc: 42,4% o Sexo Fem: 57,5% <p>52 pacientes de França:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Sexo Masc: 63,4% o Sexo Fem: 36,5% <p>Idade média: 41 (mín.18 e máx.64)</p>	<p><u>Associação global do Linfoma de Hodgkin clássico do adulto com o EBV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o 75,6% nos casos do Brasil o 30,3% nos casos de França
<p>Linfoma de Hodgkin em baixa faixa etária – Relato de dois casos. Luporini et al, 2006</p>	<p>Caso 1: Criança do sexo masculino com 2 anos e 2 meses. Sintomas: Febre, sudorese e perda de peso. A análise histopatológica do material procedente de biópsia confirmou o diagnóstico de linfoma de Hodgkin, esclerose nodular.</p> <p>Caso 2: Criança do sexo masculino com 4 anos. A análise histopatológica de material obtido por biópsia confirmou o diagnóstico de linfoma de Hodgkin, esclerose nodular.</p>	<p>Os dois casos de linfoma de Hodgkin relatados nesse artigo apresentavam idades menores que 5 anos subtipo esclerose nodular e positividade para o EBV.</p> <p>O primeiro paciente apresentou-se com doença avançada ao diagnóstico, mas obteve remissão completa com o tratamento.</p> <p>O segundo paciente apresentou-se com doença localizada ao diagnóstico, em sítio pouco usual e obteve remissão completa com o tratamento. Após um período de 13 meses, evoluiu com recidiva da doença em sítio distinto do tumor inicial, mas mantendo as mesmas características imunohistopatológicas e a positividade ao EBV.</p>

Leucemia/Linfoma agressivo de células NK/T Sousa et al, 2011	Homem de 36 anos com febre, astenia, anorexia e icterícia associados a hepatoesplenomegalia, com uma rápida evolução para falência multiorgânica, cuja investigação mostrou tratar-se de uma leucemia agressiva de células NK, associada ao vírus Epstein-Barr.	Do estudo analítico inicial destacavam-se as alterações da enzimologia hepática e hemograma com pancitopenia. A hibridação-EBER foi positiva em todas as células tumorais.
Deteção do vírus Epstein-Barr (EBV) em adenocarcinomas gástricos procedentes dos estados do Ceará e de São Paulo. Lima et al, 2011	<ul style="list-style-type: none"> ○ 192 casos de adenocarcinomas gástricos, dos quais 160 foram submetidos à técnica de RNA-hibridização <i>in situ</i> para deteção de EBV. ○ Média de idade: 61,5 (mín.23; máx.98) 	11 casos (6,9%) foram EBV-positivo, exibindo intensa marcação nuclear em células tumorais.
Dacrioadenite bilateral causada pelo vírus Epstein-Barr: relato de caso Moscovici et al, 2009	Paciente do sexo feminino com 27 anos. Visível aumento da glândula lacrimal bilateral.	Diagnóstico baseado em aspetos clínicos e exames complementares, como, pesquisa de anticorpos específicos anti VCA e EBNA.
Infeção pelo vírus Epstein-Barr e hepatite. Moreira et al, 2011	Criança do sexo feminino com nove anos internada com febre elevada, dor abdominal e odinofagia. Os exames auxiliares de diagnóstico foram compatíveis com hepatite vírica aguda com valores muito aumentados de transaminases.	O diagnóstico de infeção pelo EBV foi confirmado pela presença de anticorpos heterófilos e marcadores sorológicos. Na infeção pelo EBV, a lesão hepática apesar de frequente é habitualmente insignificante, com aumento leve e autolimitado das transaminases sendo raros os casos de hepatite clinicamente relevantes.
Macular Amyloidosis and Epstein-Barr Virus Nahidi et al, 2016	38 Doentes <ul style="list-style-type: none"> ○ 19 Masculinos ○ 19 Femininos (mín.19; máx.76)	PCR foi utilizado para detetar a presença do genoma do EBV: <ul style="list-style-type: none"> ○ 30 amostras positivas. ○ 8 amostras negativas.

<p>Infeção pelo vírus Epstein-Barr em pacientes com Lúpus eritematoso sistémico. Kosminsky et al, 2006</p>	<p>66 Doentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> o 22 com LES em atividade o 44 com doença inativa 	<p>A presença e o índice de avididade de anticorpos IgG anti-EBV foram determinados pela técnica ELISA.</p> <p>Teste de deteção de IgG para EBV:</p> <ul style="list-style-type: none"> o 61 (92,4%) dos 66 pacientes estudados apresentaram resultado positivo.
<p>Linfocitose hemofagocítica e colecistite aguda alitiásica como complicações da infeção por vírus Epstein-Barr. Fernandes et al, 2015</p>	<p>Adolescente de 14 anos, sexo feminino, com queixas de febre elevada, odinofagia, astenia, anorexia e náuseas. O quadro evoluiu para vómitos, agravamento da astenia, desidratação e escleróticas ictéricas. Palpável adenopatia cervical posterior e dolorosa palpação abdominal.</p>	<p>Hemograma com linfocitose e trombocitopenia, aumento das transaminases, hiperbilirrubinemia direta e monoteste positivo confirmou a associação ao vírus.</p>
<p>Cerebelite aguda causada por vírus Epstein-Barr. Relato de caso. Teive et al, 2001</p>	<p>Paciente de 21 anos com náuseas, vómitos, febre e rash cutâneo no tronco. Após internamento a sintomatologia progrediu para falta de equilíbrio e tremor cefálico.</p>	<p>O diagnóstico baseou-se no teste de Paul-Bunnell-Davidsohn e através de ensaios imunoenzimáticos.</p> <p>Os critérios para infeção recente basearam-se na deteção de anticorpos Anti-VCA do tipo IgM. O antígeno nuclear (EBNA) aumentou de forma lenta e tardiamente.</p>

Conclusão

A mononucleose infecciosa é transmitida principalmente pelo beijo e pelo contato com qualquer objeto que contenha saliva. Como os sintomas são muitas vezes inexistentes, ou idênticos a diversas infecções, a doença pode passar despercebida diversas vezes e é transmitida sem que ninguém se aperceba. Não existe um medicamento para a mononucleose infecciosa apenas medicamentos que combatam os sintomas da doença. A análise realizada aos diversos trabalhos de investigações demonstrou que o vírus está presente em variadas doenças principalmente nos linfomas de Hodgkin e não Hodgkin. Estudos relatam que a incidência anual de linfomas quase duplicou nos últimos 35 anos desconhecendo-se ainda a causa exata. Porém, a associação demonstrada entre o vírus Epstein-Barr e linfomas é de extrema importância visto 95% dos adultos terem o vírus em latência. Este trabalho de revisão bibliográfica confirma a associação do vírus a inúmeras doenças.

Bibliografia

- # Biomerieux.pt
- # Cardoso M, André S, Leal L, Araújo J, Santos M, 2010. Mononucleose infecciosa: estudo retrospectivo.
- # Faustino H.I.G, 2013. Síndrome de mononucleose no Centro Hospitalar Cova da Beira.
- # Fernandes A, Fernandes S, Jacinto T, Lima S, Esteves I, Oom P, 2015. Centro Hospitalar Beatriz Ângelo, Casos Clínicos.
- # Kosminsky S, Menezes R.C, Coelho M.R.C.D, 2006. Infecção pelo Vírus Epstein-Barr em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.
- # Lima M.A.P, Ferreira M.V.P, Barros M.A.P, Pardini M.I.M.C, Ferrasi A.C, Rabenhorst S.H.B, 2011. Detecção do vírus Epstein-Barr (EBV) em adenocarcinomas gástricos procedentes dos estados de Ceará e de São Paulo.
- # Lima, M.A.P, 2006. Estudo do vírus Epstein-Barr (EBV) em Adenocarcinoma gástrico: Frequência, associação clinicohistopatológica e relação com a expressão das proteínas BCL-2, BAX E C-MYC.
- # Loureiro M.M, Milito C.B, Portugal R.D, Pulcherl W, Spector N, 2004. Expressão do vírus Epstein-Barr em pacientes com doença de Hodgkin: relato de 64 casos do Rio de Janeiro.
- # Luporini S.M, Pizza M, Silva H.R.M, Borsato M.L, Castro H.C, Borges A.C.O, Paes R.A.P, Bruniera P, 2006. Linfoma de Hodgkin em baixa faixa etária-Relato de dois casos.
- # Monteiro, T.A.F, 2010. Detecção do genoma do vírus Epstein-barr (EBV) em tecidos de pacientes com doença de Hodgkin da Região Norte do Brasil.
- # Moreira E, Machado A, Machado L, Xavier C, Monteiro C, Cunha J, Garrido C, 2011. Infecção pelo vírus Epstein Barr e hepatite.
- # Moscovici B.K, Romero I.L, Filho J.V, Bison S.H.D.V.F, 2009. Dacrioadenite bilateral causada pelo vírus Epstein-Barr: relato de caso.
- # Nahidi Y, Meibodi N.T, Meshkat Z, Nazeri N, 2016. Macular Amyloidosis and Epstein-Barr Virus.
- # Nakaoka V.Y, Silva E, Gutierrez M. M, Pereira A.M.O, Kashiwabara T.G.B, 2013. Infectious mononucleosis.

- ✚ Odumade O.A, Hogquist K.A, Balfour H.H, 2011. Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein-Barr Virus Infections.
- ✚ Oliveira J.L, Freitas R.T, Arcuri L.J, Gomes R.R.V, Rodrigues D.C, Paula S.O, Santana L.A, Batista R.S, 2012. Epstein-Barr virus and infectious mononucleosis.
- ✚ Pinto M.T, 2003. Estudo comparativo da associação do vírus de Epstein-Barr com o Linfoma de Hodgkin Clássico em adultos. Estudo Imunohistoquímico e por Hibridização *in situ* de casos do Ceará (Brasil) e de diferentes regiões da França.
- ✚ Saldaña N.G, 2012. Clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus in Mexican children.
- ✚ Silva A.R, Zucoloto S, 2003. O papel do vírus Epstein-Barr na tumorigênese humana.
- ✚ Sousa J, Cabezuelo L, Almeida S, Filipe C, Simão A, Carvalho A, Costa J.M.N, 2011. Leucemia/Linfoma agressivo de células NK/T.
- ✚ Teive H.A.G, Zavala J.A.A, Iwamoto F.M, Filho D.B, Werneck L.C, 2001. Cerebelite Aguda causada por Vírus Epstein-Barr.
- ✚ Vaz A.J, Takei K, Bueno E.C, 2007. Imunoensaios: fundamentos e aplicações.
- ✚ Zellos A, 2013. Autoimmune hepatitis type- 2 and Epstein-Barr virus infection in a toddler; art of facts or an artifact.