

MONONUCLEOSE INFECCIOSA - UMA REVISÃO DE LITERATURA -

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS - A REVIEW OF LITERATURE -

VANESSA YURI **NAKAOKA** ELIAS DA SILVA^{1*}, MARCEL MILLANI **GUTIERREZ**², AMANDA MARIA ONOFRI **PEREIRA**³, TATILIANA GERALDA BACELAR **KASHIWABARA**⁴

1. Acadêmica, 9º período de Medicina, Graduada em Fisioterapia, Pós-Graduada em Saúde Pública/PSF; Mestre em Imunopatologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias, ex-docente das disciplinas de Citologia, Histologia, Patologia, Parasitologia e Genética e Embriologia - Faculdade Pitágoras; 2. Acadêmico, 9º período de Medicina, Graduada em Enfermagem; 3 Acadêmica, 9º período de Medicina; 4 Especialista em Alergia & Imunologia, Dermatologia, Imunopatologia das Doenças Infecto Parasitárias; Medicina do Trabalho; Medicina Ortomolecular; Medicina do Trânsito; Nutrologia; Pediatria. Diretora Clínica da CLIMEDI. Coordenadora do Programa RespirAR Adulto em Ipatinga - MG. Professora de Pediatria na Faculdade de Medicina de Ipatinga – MG. MS. em Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade; Doutoranda em Gestão pela UTAD; Supervisora do PEP em Ipatinga, MG.

* IMES (FAMEVAÇO) – Av. Marechal Cândido Rondon 850, Ipatinga Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-314. vasilva777@yahoo.com.br

Recebido em 11/09/2013. Aceito para publicação em 24/09/2013

RESUMO

A mononucleose infecciosa (MI), popularmente conhecida como “Doença do Beijo”, é uma doença transmissível, causada por infecção primária pelo Epstein-Barr (EBV) que afeta, principalmente jovens entre 15 e 25 anos de idade. As manifestações clínicas são benignas na maioria dos casos, apresenta bom prognóstico e possui extenso polimorfismo clínico. A MI é sindrômica e caracteriza-se pela tríade: febre (elevada), faringite ou amigdalite com exsudado e adenopatias (cervicais e com maior acometimento das cadeias posteriores). Pode cursar com *rash* cutâneo, hepatoesplenomegalia, linfonodomegalias, linfocitose com linfócitos atípicos, geralmente apresenta resolução espontânea. As complicações neurológicas são raras e incluem meningoencefalite, paresia de nervos cranianos, meningite, cerebelite aguda síndrome de Guillain-Barré e mielite transversa. O diagnóstico é presuntivo, devendo se basear na presença de sintomas clássicos associados à presença de linfócitos atípicos. A confirmação diagnóstica é realizada com testes sorológicos inespecíficos. Geralmente a doença é autolimitada e o tratamento é paliativo, incluindo repouso, antipiréticos e analgésicos. A terapia com corticosteroides e antivirais nos casos mais graves não se mostrou eficaz. O tratamento atual é de cunho paliativo, mas espera-se que os estudos acerca de vacinas dirigidas à glicoproteína principal do EBV progridam, oferecendo alternativas viáveis, seguras e eficazes à essa morbidade.

PALAVRAS-CHAVE: Mononucleose, vírus Epstein Barr, EBV, Doença do Beijo.

ABSTRACT

Infectious mononucleosis (IM), popularly known as "kissing disease", is a communicable disease caused by primary infection with

Epstein-Barr virus (EBV) that affects mainly young people between 15 and 25 years old. The clinical manifestations are benign in most cases, have a good prognosis and has extensive clinical polymorphism. The MI is syndromic and is characterized by the triad: fever (high), pharyngitis or tonsillitis with exudate and lymphadenopathy (cervical and greater involvement of the posterior chains. Might present with skin rash, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, lymphocytosis with atypical lymphocytes, usually presented with spontaneous resolution. neuro logical complications are rare and include meningoencephalitis, cranial nerve palsy, meningitis, cerebellitis acute Guillain-Barré syndrome and transverse myelitis. The diagnosis is presumptive and should be based on the presence of classic symptoms associated with the presence of atypical lymphocytes. The diagnosis is confirmed with serological tests nonspecific. Usually the disease is self-limiting and treatment is palliative, including rest, antipyretics and analgesics. The therapy with corticosteroids and antivirals in severe cases was not effective. The present treatment is imprint palliative, but it is hoped that studies evaluating vaccines directed to main EBV glycoprotein progress, offering a viable alternative, safe and effective for this morbidity.

KEYWORDS: Mononucleosis, Epstein Barr virus, EBV, kissing disease.

1. INTRODUÇÃO

A mononucleose infecciosa (MI), popularmente conhecida como “Doença do Beijo”, se caracteriza por uma patologia transmissível, causada por infecção primária pelo Epstein-Barr (EBV) que afeta, principalmente jovens entre 15 e 25 anos de idade. As manifestações clínicas são benignas na maioria dos casos, apresenta bom prognóstico e possui extenso polimorfismo clínico¹.

Contudo, há relatos de síndrome de MI em indivíduos cronicamente infectados que apresentam depleção de linfócito T com anticorpos monoclonais contra CD3².

O EBV possui infectividade, estima-se que mais de 90% da população já foi infectada ao longo da vida. É um vírus transmitido através de secreções orofaríngeas. A sintomatologia surge após período de incubação de quatro a oito semanas³.

A MI é sindrômica e caracteriza-se pela tríade: febre (elevada), faringite ou amigdalite com exsudado e adenopatias (cervicais e com maior acometimento das cadeias posteriores)⁴. Contudo, pode cursar também com *rash* cutâneo, hepatoesplenomegalia, linfonodomegalias, linfocitose com linfócitos atípicos, geralmente apresenta resolução espontânea. As complicações neurológicas da MI são raras, acometendo menos de 1% dos casos de infecção aguda e incluem meningoencefalite, paresia de nervos cranianos, meningite, cerebelite aguda síndrome de Guillain-Barré e mielite transversa⁵.

Dentre as complicações agudas graves, pode surgir: rotura esplênica, insuficiência hepática, obstrução das vias aéreas e síndrome hematófagocítico³. Também pode apresentar colestase com bilirrubina superior a 8mg/dl em 3% dos acometidos, contudo, seu mecanismo é desconhecido⁶.

Em infantes com menos de 5 anos, a infecção primária geralmente não apresenta alterações clínico-laboratoriais típicas da patologia^{5,7}.

O diagnóstico é presuntivo, devendo se basear na presença de sintomas clássicos associados à presença de linfócitos atípicos. A confirmação diagnóstica é realizada com testes sorológicos inespecíficos⁸.

Na maioria das vezes a doença é autolimitada e o tratamento é paliativo, incluindo repouso, antipiréticos e analgésicos. A terapia com corticosteróides e anti-virais nos casos mais graves não se mostrou eficaz⁷.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o presente estudo foram utilizadas as bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Google Acadêmico e NCBI *Pubmed*. A procura dos artigos foi limitada entre os anos de 1999 e 2013, usando-se como palavras-chave: mononucleose, vírus Epstein Barr, EBV, Doença do Beijo.

Ao final do levantamento bibliográfico, foram efetivamente utilizados 15 artigos, selecionados conforme a qualidade e relevância com o tema proposto.

3. RESULTADOS

O Epidemiologia

A MI possui distribuição universal, ocorre em ambos

os sexos, com pico de incidência 2 anos antes no gênero feminino. Afeta indivíduos em qualquer faixa etária, mas sua maior incidência sobrevém em crianças até cinco anos de idade. Há um número considerável também de jovens na faixa de 15 a 25 anos acometidos⁹.

Informações soroepidemiológicas estimam que 95% dos adultos do mundo são infectados pelo EBV. Em países industrializados 50% da população se infecta entre 1 a 5 anos e em torno dos 20 anos, uma grande parte da população restante contrai a doença⁷.

No Brasil, a maior prevalência é em criança, porém a suscetibilidade entre adultos e crianças é geral⁹.

De outra maneira, em países socioeconomicamente mais privilegiados, o contágio pelo EBV ocorre tardiamente, geralmente entre 10 e 30⁹.

Não existe preferência por raça ou etnia e também não existe sazonalidade⁸.

É uma patologia extremamente incomum após os 30 anos de idade, devendo ter uma investigação minuciosa quando ocorrer acima dos 40 anos de idade. Os escassos casos relatados em idosos se apresentam na maioria das vezes com sintomatologia inespecífica⁷.

Etiopatogenia

A Mononucleose clássica é causada pelo um vírus *Epstein-Barr* (EBV), da ampla família do Herpes vírus 1 (gamavírus DNA, Linfocriptovirus), na maior parte dos casos, com as características peculiares ao grupo, ou seja, a latência, a recorrência e/ou cronicidade. Em cerca de 21% dos casos, o citomegalovírus é o agente implicado^{1,10}.

A infecção na maioria das vezes é assintomática e pouco expressiva em crianças na primeira década de vida⁷. O período de incubação varia de dez a 60 dias, média de 30 a 50 dias. Adquire-se o vírus pela nasofaringe, justificando-se o potencial de contágio do beijo e contato com. O EBV pode ser encontrado em lavado de orofaringe (15% a 20% de indivíduos previamente infectados). O beijo e a contaminação pela saliva em fômites (xícaras e copos), além da má higiene, tem sido conjecturados. Da mesma forma, menciona-se a transmissão pelo ar e por transfusão sanguínea e placentária saliva^{11,12}.

A excreção oral do EBV pode estender-se em até 18 meses após o início da doença, com eliminação constante ou intermitente, derivando o baixo grau de infectividade e a ausência de epidemias. Após o contato com o vírus, há penetração no tecido linfóide do anel de *Waldeyer* da orofaringe, com viremia e agressão ao sistema linforreticular (fígado, baço, medula óssea - especificamente linfócitos B) e pulmões. O ciclo replicativo do vírus perpetua-se, sendo o EBV detectado na saliva (75% a 92%) e nas glândulas parótidas, um local de persistência permanente do EBV¹¹.

Quadro clínico

O pródromo se caracteriza por febrícula, calafrios, hiporexia, fadiga, mal-estar e sudorese, apatia, cefaleia, mialgia, odinofagia, linfadenopatia generalizada (90% dos casos, principalmente linfonodos cervicais, em particular os posteriores, e axilares e inguinais), além de hepatoesplenomegalia, (10 a 50%) e faringite com exsudato amigdaliano branco acinzentado, podendo ocorrer náuseas, vômitos e fotofobia, Exantema maculopapular (com aspecto de lixa fina) pode ocorrer em 3-8% dos acometidos, especialmente após uso de amoxicilina ou derivados^{7,12}.

A febre é o sinal predominante na doença, mais baixa em crianças e mais alta e prolongada em adultos (40,5° C), mas sem comprometimento do estado geral. O edema palpebral (sinal de *Hoagland*) pode estar presente em um terço dos casos. Em crianças com menos de cinco anos pode haver linfocitose atípica. A duração varia de 2 a 3 semanas em crianças¹¹.

Pode ocorrer a chamada “Síndrome da Fadiga Crônica”, em adolescentes¹³.

Diagnóstico

Exames Complementares

Hemograma: A característica essencial do exame hematológico na MI é a presença de leucocitose, usualmente 10.000-20.000 leucócitos/mm³. Existe um aumento no número de linfócitos circulantes com número superior a 50%, dos qual mais de 10% correspondem a formas atípicas. Essa linfocitose absoluta usualmente precede o aparecimento dos anticorpos heterófilos e costuma atingir um ápice em duas a três semanas de doença¹⁴.

Praticamente todos os pacientes que mostram linfocitose atípica de 40% ou mais têm sorologia compatível com MI. Nem sempre a soroconversão de um indivíduo com MI acompanha-se de resposta hematológica. De modo geral, os casos sub-clínicos mostram soroconversão, porém sem resposta heterófila e padrão hematológico característico¹¹.

Testes de função hepática: Os testes de função hepática estão discretamente alterados em mais de 80% dos casos, mesmo sem hepatomegalia, geralmente, entre a segunda e a terceira semanas de doença. As transaminases e a fosfatase alcalina sofrem um aumento discreto. As bilirrubinas raramente superam 5 mg%. Alguns doentes desenvolvem significativa elevação de globulina alfa 2. Hiperuricemia está presente em mais de

50% dos casos de MI¹¹.

Sorologia: O teste de Paul-Bunnell, o monoteste e o Spot teste, todos inespecíficos, detestam anticorpos heterófilos, os quais podem ser evidenciados a partir do nono dia de doença. A negatização se inicia a partir do 1° ou 2° mês após o início da doença. Tais testes são usados em crianças maiores e adultos, pois têm baixa especificidade e sensibilidade em lactentes e escolares¹⁴.

Para esses grupos são usados a IgM específica para o vírus Epstein-Barr e a IgG VCA-EBV (anticapsídeo viral) pela técnica de imunofluorescência (IFI) ou ELISA. Esses exames tornam-se positivos em uma a duas semanas do início da infecção. O IgM VCA-EBV persiste por 4 a 8 semanas e o IgG VCA-EBV persiste positivo por toda a vida¹⁴.

A reação de Paul-Bunnell pode dar falso-positivo. São relatadas na literatura reações falso-positivos na fase aguda da doença de Chagas, hepatite viral, febre tifóide, população geral, tripanossomíase africana, linfogranulomatose de Nicolas-Favre, malária, linfoma de Hodgkin e na vigência de terapêutica anticonvulsivante¹¹.

Tratamento

Não há tratamento farmacológico antiviral específico que atue adequadamente na terapêutica da MI. A enfermidade evolui para a resolução clínica em um a dois meses; a recuperação habitual ocorre em duas a quatro semanas e, mais raramente, após 120 dias. O repouso relativo por cerca de três semanas é recomendado; para evitar aumento de pressão intra-abdominal, por traumatismo, constipação intestinal ou excesso de palpação^{1,9}.

Em situação de grave comprometimento hepático, tratar como hepatite viral aguda, por aproximadamente um a dois meses. Em geral, nesse período deve haver regressão do quadro hepático¹¹.

O uso de terapia com corticóides não está indicada para os casos de MI não complicada, podendo, predispor à infecções secundárias. Tais medicamentos devem ser restritos aos casos mais complicados, os quais incluem 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. 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^{1,9}.

A Antibioticoterapia não está indicada para tratamento da MI sem infecção bacteriana secundária. Recentemente tem-se destacado as bactérias anaeróbias, suspeitas de manter a faringoamigdalite causada pelo

EBV e sobre o uso dos nitroimidazóis por seu efeito antibacteriano e efeito imunossupressor, podendo agir nos mecanismos imunológicos, interferindo no linfócito B^{1,9}.

A terapêutica com Aciclovir inibe replicação do EBV em células linfoblastoides em concentrações não tóxicas ao crescimento celular. Portanto, o aciclovir inibe a replicação dos genomas lineares (*in vitro*) e suspende a produção do vírus, mas não tem efeito na infecção celular latente. Entretanto, o aciclovir não altera a evolução clínica da doença, não apresenta eficácia comprovada e não gera redução significativa da duração dos sintomas da MI^{1,9}.

A MI é autolimitada na maioria dos casos. Pode ocorrer obstrução da via aérea superior por hipertrofia amígdalas palatinas; infecção bacteriana secundária podem sobreviver em alguns enfermos. As complicações neurológicas podem ocorrer na ausência das manifestações clássicas de mononucleose e incluem convulsões, ataxia, síndrome de meningite asséptica, paralisia de Bell, mielite transversa, encefalite e síndrome de Guillain-Barré. Anemia hemolítica ocorre em cerca de 2% dos casos, bem como trombocitopenia grave e síndrome hemofagocitária. Outras complicações raras são descritas, tais como hepatite fulminante, miocardite, pericardite com alterações eletrocardiográficas, pneumonia com derrame pleural, nefrite intersticial, ulcerações genitais, orquite, vasculite, pancreatite, parotidite e síndrome de Reye^{8,15}.

Prognóstico e complicações

A recuperação completa ocorre no intervalo de dois meses na maioria dos pacientes. As recorrências da MI são raras. Evolução para óbito estimada é 1 caso em 3.000 adoecimentos, destacando-se que os casos fatais são geralmente associados a complicações do sistema nervoso central. É relevante comentar que a infecção pelo EBV com complicações neurológicas pode não se apresentar com os sinais e sintomas clássicos da MI. A ruptura esplênica ocorre em 0,5% dos casos, por infiltração linfóide do órgão e distensão da cápsula, características que o tornam friável⁸.

O isolamento de pacientes com MI não é necessário, visto que a infecção pelo EBV é extremamente prevalente. Diferentes grupos de investigadores estão trabalhando no desenvolvimento de vacinas contra a EBV. Vacinas dirigidas à glicoproteína principal do EBV têm apresentado alguns resultados animadores em estudos realizados em animais, permanecendo como objeto de investigação. Uma vacina de EBV – com antígeno gp350 (recombinante) indutor de anticorpo neutralizantes – encontra-se em fase de testes. 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 vaci-

nal 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 sadio⁸.

Não se recomenda que pacientes com histórico de MI há pelo menos seis meses, doem sangue, pois o vírus pode ser encontrado no sangue periférico por muitos meses após a recuperação da doença¹¹. Deve-se limitar-se a prática de esportes e a repetição de exames físicos, para evitar o traumatismo do baço¹⁵.

4. CONCLUSÃO

Por ser uma doença reconhecidamente prevalente, tal afecção deve ser lembrada nos casos que cursarem com quadro clínico sugestivo, composto pela tríade: febre elevada, faringite ou amigdalite exsudativa e adenopatias cervicais, especialmente de acometimento das cadeias posteriores.

Apesar de raras, as complicações neurológicas da MI incluem quadros graves de meningoencefalite, paresia de nervos cranianos, meningite, cerebelite aguda síndrome de Guillain-Barré e mielite transversa. Complicações como rotura esplênica, insuficiência hepática, obstrução das vias aéreas e síndrome hemofagocítica também podem ocorrer, tornando o diagnóstico correto e instituição de cuidados imprescindíveis para se minimizar tais complicações.

O tratamento atual é de cunho paliativo, mas espera-se que os estudos acerca de vacinas dirigidas à glicoproteína principal do EBV progridam, oferecendo alternativas viáveis, seguras e eficazes à essa morbidade.

REFERÊNCIAS

- [1] Michelow P, *et al.* A review of the cytomorphology of Epstein-Barr virus-associated malignancies. *Acta Cytol.* Johannesburg, South Africa. 2012; 56(1):1-14. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22236740>. Acesso em: 13 jan 2013.
- [2] Winnie GB. Infectious mononucleosis and Epstein -Barr virus infection. *eMedicine online.* 2005. Disponível em: <http://www.emedicine>. Acesso em: 02 jan 2013.
- [3] Moreira E, *et al.* Infecção pelo vírus Epstein Barr e hepatite. *Nascer e Crescer, Porto.* 2011; 20(2):73-5. Disponível em: <http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/pdf/nas/v20n2/v20n2a03.pdf>. Acesso em: 13 jan 2013.
- [4] Crum NF. Epstein Barr virus hepatitis: case series and review. *South Med J.* 2006; 99:544 -7.
- [5] Helio AG, *et al.* Cerebelite Aguda Causada por Vírus Epstein-Barr: Relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr, Curitiba.* 2001; 59(3):616-18.
- [6] Barreales M, *et al.* Infección por el virus de Epstein -Barr y hepatitis aguda colestásica. *An Med Interna.* 2006; 23:483-6.
- [7] Saldaña NG, *et al.* Clinical and laboratory characteristics

of infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus in Mexican children. *Bio Med Central Research Notes*. Mexico City. 2012; 5:361. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1756-0500-5-361.pdf>. Acesso em: 03 jan 2013.

[8] Linhares JO, *et al.* O vírus Epstein-Barr e a mononucleose infecciosa. *Rev Bras Clin Med*. São Paulo. 2012; 10(6):535-43. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n6/a3190.pdf>. Acesso em: 08 jan 2013.

[9] Brasil. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 8. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://www.cremerj.org.br/publicacoes/145.PDF>. Acesso em: 15 jan 2013.

[10] Sendra LR, *et al.* Mononucleosis infecciosa y trombopenia grave. *An Pediatr (Barc)*. Valencia, España. 2012; 77(3):200-02. Disponível em: <http://www.elsevier.es/es/revistas/anales-pediatria-37/mononucleosis-infecciosa-trombopenia-grave-90152608-originales-breves-2012>. Acesso em: 14 jan 2013.

[11] Carvalho LHFR. Infectious mononucleosis. *J. Ped*, São Paulo. 1999; 75(Supl.1):115-25. Disponível em: http://www.jpmed.com.br/conteudo/99-75-S115/port_print.htm. Acesso em: 08 jan 2013.

[12] Guglielmo MC, *et al.* Descripción del caso presentado en el número anterior: Mononucleosis infecciosa. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(4):e88-e90. Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v109n4/v109n4a21.pdf>. Acesso em 13 jan 2013.

[13] Broderick G, *et al.* Cytokine expression profiles of immune imbalance in post-mononucleosis chronic fatigue. *Journal of Translational Medicine*, Canada. 2012; 10: 191- 212.

[14] Leão, E. et al. *Pediatria Ambulatorial*. 4ªed. Belo Horizonte: Coopmed Editora, 2005.

[15] Behrman RE, Kliegman RM. *Nelson: Princípios da Pediatria*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004.

