

BMJ Best Practice

Mononucleose infecciosa

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Oct 09, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	13
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	17
Opções de tratamento	18
Novidades	21
Acompanhamento	22
Recomendações	22
Complicações	22
Prognóstico	24
Recursos online	27
Referências	28
Aviso legal	35

Resumo

- ◇ Caracterizada pela tríade clássica composta de febre, faringite e linfadenopatias, juntamente com linfocitose atípica. Muitas vezes subclínica em crianças pequenas.
- ◇ O teste para anticorpos heterófilos e o teste sorológico para anticorpos contra EBV positivos geralmente são diagnósticos.
- ◇ Complicações raras, mas potencialmente fatais, incluem obstrução grave das vias aéreas superiores, ruptura esplênica, hepatite fulminante, encefalite, trombocitopenia grave e anemia hemolítica.
- ◇ O tratamento geralmente é sintomático.

Definição

A mononucleose infecciosa (MI), também conhecida como febre glandular, é uma síndrome clínica causada com mais frequência por infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV).^[1] Outras causas da síndrome de mononucleose são bem menos comuns. O diagnóstico 'mononucleose infecciosa' é usado principalmente quando a síndrome é causada por EBV; 'síndrome de mononucleose' deve ser usado quando a síndrome é causada por uma etiologia não EBV.

A MI geralmente manifesta-se em adolescentes e adultos jovens como uma doença febril com faringite e aumento dos linfonodos. É comum observar linfocitose atípica e teste positivo para anticorpos heterófilos. A doença geralmente é leve em crianças, mas mais intensa em adultos. A resolução da doença aguda geralmente é acompanhada por uma infecção latente vitalícia, com mais de 90% da população mundial adulta infectada.^[2]

A infecção por EBV pode ser assintomática e causar sintomas leves e inespecíficos ou MI com sintomas e fadiga que duram até 6 meses ou mais.

Epidemiologia

Dados históricos sugerem que a incidência de MI varia de 50 a 100 casos por 100,000 habitantes e atinge o pico entre os 15 e 19 anos de idade.^{[10] [11]} Dados obtidos na Escócia sugerem uma diminuição da incidência; a taxa anual de exames positivos diminuiu de 174 casos por 100,000 habitantes, em 1997, para 67 casos por 100,000 habitantes, em 2012.^[12]

Os exames de soroprevalência de diferentes países indicam consistentemente infecção prévia pelo vírus Epstein-Barr (EBV) em mais de 90% dos adultos até os 40 anos de idade.^{[13] [14] [15]} Um amplo estudo de crianças e adultos realizado na Inglaterra descobriu um aumento da soroprevalência de EBV de 39% em uma faixa etária de 5 a 14 anos para 90% em uma faixa etária de 35 a 40 anos.^[15] Em crianças e adolescentes, com idades entre os 6-19 anos nos EUA, a soroprevalência global foi de 66.5%, e a taxa aumentou com a idade de 54.1% em crianças de 6-8 anos para 82.9% em adolescentes de 18-19 anos.^[16]

Em países em desenvolvimento, a maioria das crianças adquire o EBV em torno dos 4 anos de idade.^[17] Em países desenvolvidos, infecções primárias por EBV tendem a ocorrer mais tarde, e entre 25% a 75% das pessoas infectadas por EBV desenvolvem MI.^{[18] [19]} Dados epidemiológicos de países desenvolvidos e de alguns países em desenvolvimento indicam um contínuo deslocamento da infecção primária por EBV para pacientes mais velhos, causando taxas mais elevadas de infecção grave em adolescentes e adultos.^[20]

Surtos de MI não são comuns, provavelmente em função da baixa eficiência de transmissão do EBV. O período de incubação da MI é estimado em 30 a 50 dias, mas provavelmente é mais curto em crianças pequenas. Não existe forte predileção por sexo ou raça. Nenhuma sazonalidade na incidência de MI tem sido demonstrada.

Etiologia

O vírus Epstein-Barr (EBV), também conhecido como herpesvírus humano do tipo 4, é o agente etiológico em aproximadamente 80% a 90% dos casos de mononucleose infecciosa (MI).^{[1] [21]} Nos casos restantes de EBV negativo, a síndrome de mononucleose pode ser causada por herpesvírus humano do tipo 6 (9%), citomegalovírus (CMV) (5% a 7%), vírus do herpes simples (HSV)-1 (6%) e, raramente, por

Streptococcus pyogenes, *Toxoplasma gondii*, vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1), adenovírus, além de *Corynebacterium diphtheriae*, *Francisella tularensis*, vírus da hepatite A e B, rubéola ou enterovírus. Essa síndrome também pode ser causada por doenças do tecido conjuntivo, neoplasias malignas e reações a medicamentos.[22] [5] [23] Frequentemente, a etiologia de casos de MI com EBV negativo permanece desconhecida.[22]

O EBV é mais comumente transmitido pela saliva, por isso o nome doença do "beijo". Em um estudo, todos os pacientes com mononucleose infecciosa (MI) causada pelo EBV liberaram vírus da orofaringe por 6 meses após o início da doença.[24] Em um estudo prospectivo, 22 de 24 indivíduos saudáveis com história prévia de infecção por EBV liberaram o vírus pela saliva por 15 meses.[25] Também há evidências de transmissão sexual do EBV.[26] [27] Foi demonstrado que, em mulheres jovens, o risco de soroconversão do EBV aumenta com o número de parceiros sexuais.[28] Em um estudo, o risco de adquirir o EBV foi menor entre estudantes universitários que sempre usaram preservativo que entre aqueles que tiveram relação sexual sem usá-lo.[26] Como há níveis consideravelmente menores de EBV nas secreções genitais em comparação à saliva, a relação sexual provavelmente não é a rota mais importante de transmissão.[27] Entretanto, as secreções salivares e genitais são consideradas meios ineficientes de transmissão. Casos raros de transmissão do EBV por hemoderivados, transplante de órgãos e transmissão intrauterina têm sido relatados. O risco de adquirir infecção por EBV de uma transfusão sanguínea é extremamente baixo. Os seres humanos, e possivelmente os primatas, são a única reserva conhecida de EBV. É impossível identificar fatores de risco claros devido à alta prevalência da infecção (mais de 90% dos seres humanos são infectados até a idade adulta).

Fisiopatologia

O vírus Epstein-Barr (EBV) tem ciclos de vida líticos e latentes. A infecção primária precoce (lítica) provavelmente ocorre nas células B orofaríngeas quando o EBV acessa diretamente essas células via criptas tonsilares. Em seguida, as células B circulantes disseminam a infecção para o fígado, baço e linfonodos periféricos, estimulando respostas imunes celulares e humorais para o vírus.[2] Os anticorpos produzidos em resposta à infecção são direcionados contra as proteínas estruturais do EBV, como antígenos do capsídeo viral (VCAs), antígenos precoces (APs) e antígeno nuclear de EBV (EBNA); esses anticorpos são usados para o diagnóstico sorológico da infecção por EBV. Uma resposta celular rápida por células T é crucial para a supressão da infecção primária por EBV e determina a expressão clínica da infecção por EBV. A infecção primária sintomática por EBV geralmente é seguida por um estágio latente. A infecção latente é estabelecida pelo ácido nucleico extracromossômico autorreplicante, os episômas. Em latência, o EBV imortaliza os linfócitos infectados; ou seja, ele faz com que os linfócitos humanos normais com expectativa de vida limitada in vitro formem linhas celulares contínuas. Em um adulto saudável soropositivo para EBV, aproximadamente 0.005% das células B circulantes estão infectadas com EBV.[29] É provável que, em latência, existam baixos níveis de replicação viral e de infecção de células B nos tecidos linfoides e tonsilares controladas pelas populações residuais de células T específicas para EBV. Um estudo observacional em pacientes com infecção primária assintomática sugere que os sintomas podem surgir de uma resposta imunológica hiperativa em vez de uma infecção viral em si.[30]

Prevenção primária

Não há medidas preventivas comumente aceitas porque a infecção não é altamente contagiosa e é generalizada. Nenhuma vacina contra vírus Epstein-Barr (EBV) existe no momento.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma estudante de 16 anos de idade se apresenta com febre, faringite e fadiga. Ela começou a se sentir doente há 1 semana. Os sintomas estão piorando gradualmente e ela tem dificuldade de deglutição. Teve febre todos os dias e mal podia sair da cama esta manhã. Ela não se lembra de ter sido exposta a alguém com doença semelhante recentemente. No exame físico, ela está febril e parece indisposta. São observados linfonodos cervicais aumentados, faringite exsudativa com petéquias no palato mole e erupção cutânea macular eritematosa leve no tronco e nos braços.

Outras apresentações

O diagnóstico da mononucleose infecciosa (MI) não é incomum em viajantes febris, e uma maior proporção da síndrome de mononucleose negativa para o vírus Epstein-Barr (EBV) tem sido observada neste grupo.[3] A ruptura esplênica tem sido relatada em pacientes com MI na apresentação inicial ou antes do desenvolvimento dos sintomas típicos.[4] Adultos mais velhos podem apresentar hepatite ou febre de origem desconhecida.[5] [6] Os pacientes podem apresentar um distúrbio neurológico sem os sinais típicos de MI concomitantes. Em alguns casos, um distúrbio neurológico (por exemplo, paralisia do nervo facial, síndrome de Guillain-Barré, encefalite) pode ser a única manifestação de infecção por EBV em crianças.[7] [8] Outras manifestações raras em crianças incluem dacriocistite aguda, obstrução das vias aéreas superiores, pneumonia, miocardite aguda, anemia aplásica, agranulocitose, disfunção renal, ulceração genital, hepatite, colecistite, insuficiência hepática aguda, episódios psicóticos, depressão, alergias, linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt e outras neoplasias.[9]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A MI pode se desenvolver em pessoas com uma infecção primária pelo vírus Epstein-Barr (EBV), mas isso não é universal e depende da idade da aquisição e de outros fatores do hospedeiro.

História e exame físico

Em países desenvolvidos, deve-se suspeitar de MI em pacientes com idade entre os 10 e os 30 anos que apresentem febre, fadiga, mal-estar, faringite e linfadenopatias cervicais ou generalizadas. É típico um desenvolvimento gradual da doença, mas em alguns pacientes o início pode ser abrupto. Crianças pequenas podem apresentar sintomas semelhantes aos dos adultos, mas geralmente a infecção é subclínica ou leve, com sintomas inespecíficos. Os sintomas da síndrome de mononucleose não-EBV geralmente são menos pronunciados. O pródrómo leve que dura alguns dias e inclui mal-estar, fadiga e, às vezes, febre, evolui para a fase aguda. O quadro clínico da MI em crianças e adultos imunocomprometidos pode ser semelhante à apresentação da doença em pessoas imunocompetentes. Os sintomas da MI podem remitir dentro de dias ou persistir por até 3 a 4 semanas (até 8 semanas em alguns casos). Ocasionalmente, uma doença bifásica pode ocorrer, com agravamento dos sintomas após uma melhora inicial. A resolução completa de alguns sintomas de MI, como fadiga, pode levar vários meses.

Monitorar continuamente os pacientes com MI quanto ao desenvolvimento de possíveis complicações, como obstrução das vias aéreas, anemia hemolítica e trombocitopenia.

Avaliação laboratorial

Achados de linfocitose de pelo menos 50% e linfocitose atípica de 10%, ou mais, no hemograma completo são característicos.[31] [32] Anemia e reticulocitose indicam o desenvolvimento de anemia hemolítica secundária à infecção por EBV.

Geralmente, a MI é confirmada por um teste de aglutinação positivo, como o Monospot, que demonstra a existência de anticorpos heterófilos e está prontamente disponível na maioria dos laboratórios. Numa avaliação multicêntrica de 6 testes comerciais diferentes para anticorpos heterófilos, as sensibilidades variaram de 81% a 95%, e as especificidades variaram de 98% a 100%.[33] Na prática, esses testes podem ser menos sensíveis na fase inicial da MI em adultos. A taxa de falso-negativos pode chegar a 25% na primeira semana e variar de 5% a 10% nas segunda e terceira semanas da doença.[31] [34] Quase 10% dos pacientes adultos com mononucleose infecciosa (MI) terão anticorpo heterófilo persistentemente negativo. O teste também pode ser negativo em crianças com menos de 4 anos de idade.[35] Resultados falso-positivos podem ser observados em pessoas com doenças autoimunes, CMV, toxoplasmose, rubéola e linfoma, bem como síndrome retroviral aguda decorrente de uma infecção por HIV em estágio inicial.

O teste mais preciso para diagnóstico da MI é um teste sorológico para detecção de anticorpos específicos para o EBV direcionados contra os antígenos virais, como o antígeno do capsídeo viral (ACV) e o antígeno nuclear de EBV (EBNA). Frequentemente ele é positivo em crianças pequenas com doença assintomática.

Os antígenos específicos são importantes para distinguir entre infecção aguda e infecção pregressa. Na maioria dos pacientes, a imunoglobulina M (IgM) anti-ACV é detectável com o início dos sintomas, atinge a intensidade máxima em 2 a 3 semanas e deixa de ser detectada em torno de 4 meses. A imunoglobulina G (IgG) anti-ACV atinge a intensidade máxima em 2 a 3 meses e persiste por toda a vida. Os anticorpos para antígenos precoces (AP) aumentam no estágio agudo, deixam de ser detectados em 3 a 4 meses e podem reaparecer com a reativação da infecção por EBV. Os anticorpos contra AP também são detectáveis em algumas pessoas clinicamente saudáveis. Os anticorpos para EBNA aumentam na fase de resolução e permanecem detectáveis por toda a vida.[35] Esses anticorpos desenvolvem-se após 6 a 8 semanas e podem ser usados para identificar infecção pregressa, ou como evidência para excluir infecção aguda por EBV.[36]

A reação em cadeia da polimerase em tempo real (o ácido desoxirribonucleico [DNA] amplificado é detectado à medida que a reação evolui em tempo real) tem sensibilidade e especificidade elevadas, mas é dispendiosa e pouco usada na prática clínica. Ela pode ser útil no diagnóstico de infecções por EBV sorologicamente indeterminadas.[37]

Se os resultados não confirmarem o EBV como causa dos sintomas, deve-se pesquisar um diagnóstico alternativo.

Exames por imagem

A ultrassonografia do abdome não é uma investigação de rotina, mas pode ajudar a detectar a esplenomegalia quando não está evidente no exame físico. Se os exames laboratoriais específicos do EBV forem negativos em um paciente com esplenomegalia, um diagnóstico diferente deve ser

pesquisado para explicar a esplenomegalia. A ultrassonografia pode ser usada para monitorar o tamanho do baço e para verificar se ele voltou a um tamanho normal antes de permitir que um paciente participe de esportes de contato.

[**VIDEO: Venopunção e flebotomia – Vídeo de demonstração**]

Fatores de risco

Fracos

beijar

- O vírus Epstein-Barr (EBV) é mais comumente transmitido pela saliva, por isso o nome doença do "beijo". Em um estudo, todos os pacientes com mononucleose infecciosa (MI) causada pelo EBV liberaram vírus da orofaringe por 6 meses após o início da doença.[24] Em um estudo prospectivo, 22 de 24 indivíduos saudáveis com história prévia de infecção por EBV liberaram o vírus pela saliva por 15 meses.[25]

comportamento sexual

- O risco de infecção pelo EBV em mulheres jovens aumenta na relação sexual com penetração e com o número de parceiros sexuais.[18] [28]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco incluem atividade sexual e beijo.

linfadenopatia cervical ou generalizada (comum)

- Gânglios geralmente sensíveis, não eritematosos e distintos.
- Mais proeminentes após a segunda semana da doença.
- Ocorre em 94% dos casos.[38]

faringite (comum)

- Pode ser exsudativa ou não exsudativa.
- Muitas vezes, assemelha-se à faringite por *Streptococcus pyogenes*.
- Diminui em torno da segunda semana.
- Petéquias podem estar presentes no palato mole.
- Ocorre em 84% dos pacientes.[38]

mal-estar (comum)

- Ocorre em 82% dos casos.[38]

febre (comum)

- Varia de 37.8 °C (100 °F) a 41.1 °C (106 °F); geralmente <38.9 °C (102 °F).
- Dura de 1 a 2 semanas; raramente até 5 semanas.

- Ocorre em 76% dos casos.[38]

Outros fatores de diagnóstico

esplenomegalia (comum)

- O aumento começa na primeira semana.
- Dura de 3 a 4 semanas.
- Ocorre em 52% dos casos.[38]

hepatomegalia (incomum)

- Mais comum em crianças pequenas.
- Aminotransferases elevadas são mais comuns que a hepatomegalia detectável.
- Ocorre em 12% dos casos.[38]

erupção cutânea (incomum)

- Ocorre em 10% dos casos, mas está presente em até um terço dos pacientes pediátricos.[38]
- Aparece nos primeiros dias da doença; dura por 1 semana. Pode ser eritematosa, macular, papular ou morbiliforme.
- Uma erupção cutânea pruriginosa maculopapular geralmente é observada em adultos com mononucleose infecciosa (MI) após o início do tratamento com ampicilina, amoxicilina ou antibióticos betalactâmicos para faringite.
- Erupção em mucosas e edemas palpebrais são mais comuns em adultos.

icterícia (incomum)

- Adultos são menos propensos a ter faringite e linfadenopatia; porém, mais propensos a ter hepatomegalia e icterícia (devido à hepatite).[31] O envolvimento do fígado na infecção aguda por vírus Epstein-Barr (EBV) representa hepatite leve com características predominantemente colestáticas, mas nem sempre se manifesta com icterícia clínica.[39] A frequência global de icterícia em adolescentes e adultos é de cerca de 9%.[38]

mialgia (incomum)

- Observada em 28% dos pacientes no momento da apresentação inicial.[40]

Exames diagnósticos

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Linfocitose com mais de 50% de linfócitos observada em 70% dos casos.[38] Mais elevada na segunda e na terceira semanas.[41] • Linfocitose atípica com mais de 10% é observada em até 90% dos casos, mas não é específica para o vírus Epstein-Barr (EBV).[38] • Anemia e reticulocitose também podem identificar pacientes com anemia hemolítica secundária à infecção por EBV. • Anormalidades hematológicas podem estar ausentes em crianças pequenas. • A sensibilidade deste exame é moderada.[34] 	linfocitose, linfocitose atípica

Exame	Resultado
<p>anticorpos heterófilos</p> <ul style="list-style-type: none"> Inespecífico para infecção pelo EBV. Os anticorpos de imunoglobulina M (IgM) aglutinam eritrócitos de outras espécies (carneiro, cavalo, cabra, bovino). O teste Monospot comumente usado é um teste de aglutinação em lâmina qualitativo e rápido que utiliza eritrócitos bovinos ou de cavalos. A prevalência na fase aguda varia de 50% a 85% dependendo da idade.[35] Depois de detectados, podem persistir durante 6 a 12 meses. Em 6 diferentes testes comerciais para anticorpos heterófilos, as sensibilidades variaram de 81% a 95%, e as especificidades variaram de 98% a 100%.[33] No entanto, esses testes podem ser menos sensíveis na fase inicial da doença em adultos. Taxas de falso-negativo de 25% são encontradas na primeira semana e de 5% a 10% na segunda e na terceira semanas.[31] [34] Quase 10% dos pacientes adultos com mononucleose infecciosa (MI) terão anticorpo heterófilo persistentemente negativo. O teste também pode ser negativo em crianças com menos de 4 anos de idade.[35] Testes falso-positivos são possíveis em pacientes com doenças autoimunes, citomegalovírus (CMV), toxoplasmose, rubéola e linfoma. O teste falso-positivo também é possível em pacientes com síndrome retroviral aguda (SRA) decorrente de uma infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) em estágio inicial. Em pacientes com sintomas de MI e linfocitose, mas anticorpos heterófilos negativos, o teste para anticorpos específicos para o EBV é indicado. 	<p>anticorpos heterófilos positivos</p>
<p>anticorpos específicos para o EBV</p> <ul style="list-style-type: none"> Este teste tem sensibilidade e especificidade elevadas e é mais sensível que o teste de anticorpos heterófilos; a sensibilidade de 6 testes comerciais variou de 95% a 99% e a especificidade, de 86% a 100%.[33] [31] [34] Frequentemente ele é positivo em crianças pequenas com doença assintomática. Os antígenos específicos são importantes para distinguir entre infecção aguda e infecção pregressa. Na maioria dos pacientes, a imunoglobulina M (IgM) anti-ACV é detectável com o início dos sintomas; atinge a intensidade máxima em 2 a 3 semanas; deixa de ser detectada em torno de 4 meses. A IgG anti-ACV atinge a intensidade máxima em 2 a 3 meses; persiste por toda a vida. Os anticorpos contra AP aumentam no estágio agudo; deixam de ser detectados em 3 a 4 meses; podem reaparecer com a reativação da infecção por EBV. Os anticorpos contra AP também são detectáveis em algumas pessoas clinicamente saudáveis. Os anticorpos para o antígeno nuclear (EBNA) aumentam na fase de resolução e permanecem detectáveis por toda a vida.[35] Esses anticorpos desenvolvem-se após 6 a 8 semanas e podem ser usados para identificar infecção pregressa, ou como evidência para excluir infecção aguda por EBV.[36] A detecção de anticorpos EBV (vírus Epstein-Barr), imunoglobulina G para o antígeno do capsídeo viral (ACV-IgG), imunoglobulina M para o antígeno do capsídeo viral (ACV-IgM) e anticorpo nuclear de Epstein-Barr (EBNA) é possível em líquido cefalorraquidiano de pacientes com encefalite por EBV.[42] 	<p>positiva para anticorpos específicos para o EBV: imunoglobulina M [IgM] de antígeno do capsídeo viral [ACV], ACV-IgG, antígeno precoce [AP], anticorpo nuclear de Epstein-Barr [EBNA].</p>

Exame	Resultado
reação em cadeia da polimerase em tempo real <ul style="list-style-type: none"> A reação em cadeia da polimerase em tempo real ocorre quando o DNA amplificado é detectado à medida que a reação evolui em tempo real. O teste tem sensibilidade de 95% e especificidade de 97% para infecção primária por EBV.[43] A metanálise constatou que a sensibilidade agrupada para detectar o DNA do EBV por reação em cadeia da polimerase era de 77% e a especificidade agrupada era de 98%.[44] Trata-se de um teste caro e não é usado comumente na prática clínica. O teste pode ser útil no diagnóstico de infecções por EBV sorologicamente indeterminadas.[37] O teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) é útil para detectar EBV no líquido cefalorraquidiano de pacientes com encefalite por EBV.[42] 	deteção de ácido desoxirribonucleico (DNA) do EBV

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) do abdome <ul style="list-style-type: none"> Realizada em um paciente hemodinamicamente estável quando há suspeita de ruptura esplênica. 	ruptura esplênica
ultrassonografia do abdome <ul style="list-style-type: none"> Esta não é uma investigação de rotina, mas pode ajudar a detectar a esplenomegalia quando não está evidente no exame físico. Se os exames laboratoriais específicos do EBV forem negativos em um paciente com esplenomegalia, um diagnóstico diferente deve ser pesquisado para explicar a esplenomegalia. Ela pode ser usada para monitorar o tamanho do baço e para verificar se ele voltou a um tamanho normal antes de permitir que um paciente participe de esportes de contato. 	esplenomegalia

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Faringite por estreptococo do grupo A	<ul style="list-style-type: none"> A faringite por vírus Epstein-Barr (EBV) pode ser clinicamente indistinguível da faringite estreptocócica. 	<ul style="list-style-type: none"> A cultura de secreção faríngea para estreptococo do grupo A é positiva. Entretanto, 3% a 30% dos pacientes com mononucleose infecciosa (MI) podem ter cultura faríngea positiva para estreptococo do grupo A, e diferenciar o portador assintomático da verdadeira infecção por estreptococos em pacientes com MI pode ser desafiador.^{[45] [46]} Se houver alta suspeita de EBV, a cultura de secreção faríngea de rotina não é necessária. Antibióticos devem ser usados somente para casos incomuns de verdadeira infecção por estreptococos concomitante, após a confirmação por cultura faríngea de estreptococos do grupo A. O uso desnecessário de ampicilina, amoxicilina ou outros betalactâmicos frequentemente resulta em erupção cutânea em pacientes com MI.
Hepatite A	<ul style="list-style-type: none"> Apresenta-se com febre, dor abdominal, icterícia e mal-estar. A hepatomegalia é comum. Edemas palpebrais, faringite, adenopatia, esplenomegalia e linfocitose atípica geralmente estão ausentes na hepatite A. 	<ul style="list-style-type: none"> Aminotransferases (alanina aminotransferase [ALT]/ aspartato transaminase [AST]) elevadas em 10 vezes ou mais. Sorologia para hepatite A positiva. Anticorpos heterófilos negativos.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) aguda	<ul style="list-style-type: none"> A infecção por HIV em estágio inicial pode causar uma doença aguda com febre, mal-estar, linfadenopatia e erupção cutânea maculopapular esbranquiçada. Faringite menos proeminente; erupção cutânea mais frequente; presença de diarreia nos casos de HIV. 	<ul style="list-style-type: none"> O exame da carga viral (PVL) é positivo. O teste de HIV por ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) pode ser positivo. No entanto, geralmente é negativo na infecção aguda, e a MI pode causar resultado falso-positivo.
Adenovírus	<ul style="list-style-type: none"> Coriza, tosse, pneumonia, conjuntivite, diarreia geralmente estão presentes na infecção por adenovírus. 	<ul style="list-style-type: none"> O swab nasofaríngeo para cultura de vírus respiratórios é positiva para adenovírus.
Herpes-vírus humano tipo 6	<ul style="list-style-type: none"> Doença febril comum na primeira infância; a evolução da doença é caracterizada por 3 a 5 dias de febre seguida por um exantema típico de máculas e pápulas róseas no tronco, pescoço, membros proximais e ocasionalmente na face, que aparecem com a defervescência. Síndrome de mononucleose febril prolongada em adultos. 	<ul style="list-style-type: none"> Imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG) anti-herpesvírus humano tipo 6 (anti-HHV-6) positivas.
Infecção por CMV	<ul style="list-style-type: none"> A infecção por citomegalovírus (CMV) em indivíduos saudáveis pode ser assintomática, ou os sintomas podem lembrar a síndrome de mononucleose (febre, mal-estar, faringite). O exame físico pode revelar linfadenopatia e esplenomegalia. 	<ul style="list-style-type: none"> As aminotransferases ou a fosfatase alcalina geralmente estão elevadas. A sorologia para CMV é o exame mais acessível no cenário comunitário e, geralmente, suficiente para o diagnóstico em indivíduos imunocompetentes. Cultura viral, reação em cadeia da polimerase ou detecção do antígeno pp65 podem ser usadas, se disponível.
Vírus do herpes simples 1	<ul style="list-style-type: none"> Faringite exsudativa, gengivostomatite, odinofagia. 	<ul style="list-style-type: none"> A cultura viral de secreção faríngea e a reação em cadeia da polimerase são positivas para o vírus do herpes simples-1.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	<ul style="list-style-type: none">• Temporada ou surto documentado de gripe (influenza).• Normalmente, apresenta início agudo dos sintomas e febre alta, mialgia, artralgia e tosse.• Os sintomas geralmente duram <2 semanas.• Ausência de linfadenopatia cervical posterior característica.	<ul style="list-style-type: none">• O teste Monospot é negativo para anticorpos heterófilos.• A sorologia é negativa para anticorpos específicos para o vírus Epstein-Barr.

Abordagem passo a passo do tratamento

Geralmente, a MI é uma condição autolimitada, sem tratamento específico. A base da terapia são os cuidados de suporte.

Os cuidados de suporte incluem boa hidratação, antipiréticos e analgésicos, como paracetamol, e medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais. A aspirina não deve ser administrada em crianças por causa da possibilidade da síndrome de Reye.

O repouso permanece como uma recomendação frequente, mas sua real utilidade no tratamento da mononucleose infecciosa (MI) é desconhecida. Recomenda-se também que o paciente evite atividades físicas vigorosas e esportes de contato nas primeiras 3 a 4 semanas (até 8 semanas, em alguns pacientes) da doença devido à possibilidade de ruptura esplênica.

O aciclovir reduz temporariamente a liberação viral na orofaringe, mas não apresenta benefícios quanto à remissão dos sintomas da doença ou redução da taxa de complicações. Portanto, o aciclovir e agentes antivirais semelhantes não são indicados.^[47]

Doença grave

Pacientes com sintomas sistêmicos graves de MI e suas complicações devem ser internados em hospital.

Corticosteroides sistêmicos devem ser reservados para pacientes com obstrução intensa das vias aéreas, trombocitopenia intensa (<20,000 plaquetas/mm³) ou anemia hemolítica.^[48] Essas complicações de curto prazo raramente ocorrem, mas necessitam de manejo imediato.

A obstrução grave das vias aéreas, que ocorre em 1% a 5% dos pacientes, é causada pelo aumento das amígdalas e dos linfonodos na orofaringe.^[49] Os corticosteroides sistêmicos podem melhorar os sintomas de obstrução, mas intubação, traqueotomia ou tonsilectomia podem ser necessárias em casos extremos.

A trombocitopenia intensa ocorre em menos de 1% dos casos, embora a trombocitopenia leve seja comum. Na maioria dos pacientes, ela remite em 4 a 6 semanas e provavelmente é o resultado da destruição das plaquetas no baço aumentado ou por anticorpos antiplaquetários. Não há nenhuma relação clara entre a intensidade clínica da MI e a contagem plaquetária.^[50] Os corticosteroides sistêmicos podem ser úteis e na trombocitopenia imune, a imunoglobulina intravenosa (IGIV) tem tido sucesso.

A anemia hemolítica ocorre em 1% a 3% dos casos e provavelmente é o resultado da produção de anticorpos contra eritrócitos. Geralmente ela ocorre durante a segunda e terceira semanas da doença e remite em cerca de 2 semanas.^[49] Os corticosteroides sistêmicos podem acelerar a resolução.

Enquanto os corticosteroides geralmente são reservados para complicações graves, alguns médicos tratam os pacientes com MI com corticosteroides para alívio dos sintomas. Em um estudo, o tratamento com corticosteroide proporcionou alívio da faringite em curto prazo (cerca de 12 horas), mas esse benefício terminou em 24, 48 e 72 horas.^[51] Até o momento, as evidências são insuficientes para recomendar o tratamento com corticosteroides para controle dos sintomas na MI. Os ensaios clínicos de tratamento com corticosteroide são poucos, heterogêneos e alguns têm qualidade baixa. Além

disso, há falta de pesquisa sobre os efeitos colaterais, os possíveis efeitos adversos ou complicações, principalmente em longo prazo.^[52]

[VIDEO: Canulação venosa periférica – Vídeo de demonstração]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo (resumo)		
todos os pacientes		
■ com obstrução das vias aéreas superiores ou anemia hemolítica	1a mais	cuidados de suporte corticosteroides
■ com trombocitopenia	mais	corticosteroides ou imunoglobulina intravenosa

Opções de tratamento

Agudo

todos os pacientes

todos os pacientes

1a

cuidados de suporte

Opções primárias

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia
-e/ou-

OU

» **ibuprofeno**: crianças: 5-10 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 40 mg/kg/dia; adultos: 200-400 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

» Incluem boa hidratação, antipiréticos e analgésicos, como paracetamol, e medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais. A aspirina não deve ser administrada em crianças por causa da possibilidade da síndrome de Reye.

» O repouso permanece como uma recomendação frequente, mas sua real utilidade no tratamento da mononucleose infecciosa (MI) é desconhecida. Recomenda-se também que o paciente evite atividades físicas vigorosas e esportes de contato nas primeiras 3 a 4 semanas (até 8 semanas, em alguns pacientes) da doença devido à possibilidade de ruptura esplênica.

■ **com obstrução das vias aéreas superiores ou anemia hemolítica**

mais

corticosteroides

Opções primárias

» **prednisolona**: crianças: 1-2 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas por 5-7 dias; adultos: 30-60 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas por 5-7 dias; uma dose equivalente de corticosteroide intravenoso pode ser usada nos primeiros dias da terapia

» O paciente deve ser internado.

» Corticosteroides podem aliviar a obstrução das vias aéreas superiores diminuindo o tamanho das amígdalas aumentadas e dos linfonodos na

Agudo

■ com trombocitopenia

mais

orofaringe.[51] Os corticosteroides sistêmicos podem melhorar os sintomas de obstrução, mas intubação, traqueotomia ou tonsilectomia podem ser necessárias em casos extremos.

» Os corticosteroides modificam a resposta imune e, portanto, podem ser úteis no tratamento da anemia hemolítica, pois podem acelerar a resolução.

corticosteroides ou imunoglobulina intravenosa

Opções primárias

» **prednisolona**: crianças: 1-2 mg/kg/dia por via oral por um período máximo de 14 dias, ou 4 mg/kg/dia por via oral por 3-4 dias; adultos: 0.5 a 2 mg/kg/dia por via oral por 2-4 semanas

OU

» **metilprednisolona**: adultos: 30 mg/kg/dia por via intravenosa por 7 dias

OU

» **dexametasona**: adultos: 40 mg por via oral uma vez ao dia por 4 dias a cada 2-4 semanas por 1-4 ciclos

OU

» **imunoglobulina humana normal**: crianças: 0.8 a 1 g/kg por via intravenosa em dose única; 0.4 g/kg/dia por via intravenosa por 5 dias ou 1 g/kg/dia por via intravenosa por 1-2 dias

» O paciente deve ser internado.

» Os corticosteroides modificam a resposta imune e, portanto, podem ser úteis no tratamento da trombocitopenia imune.

» A imunoglobulina intravenosa (IGIV) modula a resposta do sistema imunológico em pacientes com trombocitopenia imune associada à mononucleose infecciosa (MI).

» A IGIV deve ser considerada como opção de tratamento inicial para pacientes que têm sangramento ativo.[54] Não há consenso ainda sobre esquemas ou combinações ideais de corticosteroides e IGIV. A administração isolada ou em combinação depende da opinião de especialistas e da preferência do médico.[55]

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Oct 09, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Novidades

Antivirais

O maribavir é um medicamento antiviral ativo contra o vírus Epstein-Barr (EBV) in vitro, mas nenhum ensaio humano direcionado ao EBV foi conduzido.[21] Há outros estudos menores e relatos de casos de sucesso no tratamento da mononucleose infecciosa (MI) aguda grave com o foscarnet combinado com prednisolona e imunoglobulina intravenosa,[56] valaciclovir,[57] ganciclovir,[58] valganciclovir[59] e anticorpo monoclonal anti-CD20 tendo como alvo as células B.[60] Uma revisão Cochrane, que incluiu 7 ensaios clínicos randomizados e controlados e 333 pacientes, constatou que a eficácia dos medicamentos antivirais (por exemplo, aciclovir, valaciclovir) na MI é incerta e que a qualidade das evidências é muito baixa. Uma melhora no prazo de recuperação (de 5 dias) ocorreu em pacientes que receberam tratamento antiviral, mas o resultado não foi preciso, e a medição da melhora não foi claramente definida.[61] Embora a função dos antivirais no manejo de infecções graves por EBV seja discutível, os médicos podem considerar o uso de agentes antivirais em manifestações intensas de infecções por EBV em pacientes imunocompetentes, como adjuvante ao tratamento com corticosteroides.[37] [62]

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes devem ser acompanhados por 1 a 2 meses para garantir que os sintomas estejam remitindo.

Instruções ao paciente

Não existe nenhuma diretriz específica sobre quando recomendar o retorno de um atleta à atividade esportiva. A recomendação normal para evitar atividade física vigorosa por 3 a 4 semanas (até 8 semanas, em alguns pacientes) até que os sintomas remitam também se aplica a atletas. Após esse período, os atletas, especialmente aqueles que voltam à atividade esportiva de contato ou colisão, podem precisar de avaliação do baço por ultrassonografia.^[84] Se não for detectada esplenomegalia, um retorno ao esporte pode ser permitido com atividade reduzida por pelo menos 1 semana, e após esse período, à atividade completa, se bem tolerada.

Deve-se observar que pessoas com doença recente não devem doar sangue nem órgãos sólidos.

[Centers for Disease Control and Prevention: Epstein-Barr virus and infectious mononucleosis]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
rash induzido por antibióticos	curto prazo	alta
<p>Desenvolve-se em quase todos os adultos (menos comum em crianças) 5 a 10 dias após o início do tratamento com ampicilina, amoxicilina ou outros antibióticos betalactâmicos. Foi também associado à azitromicina. Uma revisão recente sugere que a incidência não é tão elevada quanto se pensava.^[68]</p> <p>Embora esteja associada a penicilinas, esta erupção cutânea não representa uma alergia real à penicilina.</p> <p>A erupção cutânea geralmente é maculopapular e pruriginosa.</p> <p>Ela remite em poucos dias após interrupção dos antibióticos.</p>		
ruptura esplênica	curto prazo	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Ocorre em 0.1% a 0.5% dos casos por causa de infiltração maciça com linfócitos. As taxas de mortalidade chegam a 30%.^[69]</p> <p>A maioria dos pacientes é do sexo masculino, com idade média de 22 anos. O tempo médio entre o início dos sintomas e a ruptura é de 14 dias (varia até 8 semanas).^[70]</p> <p>O baço pode aumentar drasticamente e tornar-se vulnerável à ruptura espontânea ou ruptura por trauma menor, como tosse, vômitos, evacuação ou simplesmente mudança de posição no leito. Entretanto, uma história precedente de trauma foi identificada em apenas 14% dos pacientes.^[70]</p> <p>Os sintomas manifestos mais comuns são dor abdominal, identificada em 88% dos pacientes.^[70]</p> <p>Embora a esplenectomia geralmente seja realizada na maioria dos pacientes, pode-se considerar uma observação seriada cuidadosa ou a realização de intervenções poupadoras do baço.^[71] Observação e cuidados de suporte podem ser suficientes ocasionalmente em pacientes hemodinamicamente estáveis.</p> <p>Há relatos de infarto esplênico.^[72]</p>		
complicações neurológicas	curto prazo	baixa
<p>A encefalite ocorre em geral em 1% dos casos de mononucleose infecciosa (MI) em adolescentes e adultos, geralmente durante as primeiras 2 semanas de infecção.^[38]</p> <p>Em um estudo etiológico de encefalite em crianças, até 6% dos casos tiveram forte evidência de infecção atual por vírus Epstein-Barr (EBV).^[7]</p> <p>Outras possíveis complicações incluem meningite asséptica, síndrome de Guillain-Barré, paralisias de nervos cranianos, mielite transversa, panencefalite esclerosante subaguda, ataxia cerebelar aguda e psicose.^{[8] [73]}</p>		
infecção crônica ativa por EBV	longo prazo	baixa
<p>Muito raramente, os pacientes desenvolvem doença crônica ativa, que apresenta um prognóstico desfavorável com alta mortalidade.</p> <p>Caracterizada por sintomas intermitentes ou contínuos de febre, hepatoesplenomegalia, mal-estar e fadiga, testes de função hepática anormais e citopenias por mais de 6 meses.</p> <p>A morte geralmente é resultado de linfoma, síndrome hemofagocítica ou hepatite fulminante.^[74]</p>		
doenças autoimunes, não hematológicas	longo prazo	baixa
<p>Estudos sugerem uma associação entre o EBV e doenças autoimunes, como esclerose múltipla e lúpus eritematoso sistêmico (LES). ^{[75] [76]}</p>		
neoplasia maligna	longo prazo	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>A infecção por EBV tem sido associada a várias malignidades diferentes de origem linfóide e epitelial e é responsável por 1.8% de todas as mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo.[77]</p> <p>A infecção por EBV está associada a subsequentes carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt e doença de Hodgkin em pacientes nos países em desenvolvimento.[78]</p> <p>Os pacientes com imunodeficiência, ou aqueles imunossuprimidos por transplante de órgãos, apresentam aumento do risco de doenças linfoproliferativas relacionadas ao EBV e potencialmente fatais, como doença linfoproliferativa pós-transplante e linfomas de células B.[79]</p>		
fadiga	variável	média
<p>Há evidências de uma síndrome de fadiga distinta 6 meses após o diagnóstico,[80] que, em um estudo, afetou 9% a 22% dos pacientes, em comparação com 0% a 6% após uma infecção do trato respiratório superior (ITRS) comum.[81]</p> <p>Um estudo prospectivo de pacientes com MI por EBV descobriu que os pacientes precisavam de quase 2 meses para atingir o estado funcional pré-doença.[40]</p> <p>Sexo feminino e transtornos do humor pré-mórbidos são marcadores de risco para fadiga pós-MI.</p> <p>A fadiga crônica deve estar presente por pelo menos 6 meses para um diagnóstico de síndrome da fadiga crônica; a fadiga pós-MI pode ter duração menor.</p>		
colecistite acalculosa aguda	variável	baixa
<p>Casos raros de colecistite acalculosa aguda (CAA) foram descritos durante o ciclo de infecção por EBV aguda. A CAA também pode ser um quadro clínico atípico de infecção por EBV primária.[82]</p>		
complicações renais	variável	baixa
<p>Há relatos de nefrite intersticial, lesão renal aguda associada a miosite, síndrome hemolítico-urêmica e nefropatia associada a icterícia em pacientes com MI sintomática aguda. Embora rara, o resultado é potencialmente fatal, podendo ser necessária uma terapia renal substitutiva.[83]</p>		

Prognóstico

O prognóstico para pessoas saudáveis com mononucleose infecciosa (MI) é muito bom. A morte ocorre raramente e geralmente é causada por obstrução das vias aéreas, ruptura esplênica, complicações neurológicas, hemorragia ou infecção secundária.

Síndrome da fadiga crônica pós-infecciosa

A frequência relatada desta síndrome em pacientes com história de MI varia nas diferentes fontes, mas em geral ela não é considerada muito comum. Vários estudos menores levantaram a possibilidade de que o vírus Epstein-Barr (EBV) possa ter alguma função na patogênese da SFC em subconjuntos desses pacientes.[63] [64] [65] Até o momento, não existem dados confiáveis para implicar rotineiramente o EBV como um agente etiológico desta síndrome amplamente difundida.[41] Em vez disso, novas evidências

sugerem que a SFC pós-infecciosa representa um desfecho comum e estereotipado de diversas infecções virais e não virais.[66]

Em um estudo de coorte longitudinal, cerca de metade dos pacientes jovens com SFC após MI e com incapacidade em longo prazo para trabalhar, apresentou uma melhora acentuada, incluindo trabalhos a tempo parcial ou tempo integral, mostrando desta forma desfechos melhores que o esperado.[67]

Recursos online

1. [Centers for Disease Control and Prevention: Epstein-Barr virus and infectious mononucleosis](#) (*external link*)
-

Artigos principais

- Bottieau E, Clerinx J, Van den Enden E, et al. Infectious mononucleosis-like syndromes in febrile travelers returning from the tropics. *J Travel Med.* 2006;13:191-197.
- Heath CW, Brodsky AL, Potolsky AI. Infectious mononucleosis in a general population. *Am J Epidemiol.* 1972;95:46-52.
- Pereira MS, Blake JM, Macrae AD. EB virus antibody at different ages. *Br Med J.* 1969;4:526-527. [Texto completo](#)
- Niederman JC, Evans AS, Subrahmanyam L, et al. Prevalence, incidence and persistence of EB virus antibody in young adults. *N Engl J Med.* 1970;282:361-365.
- Vetsika EK, Callan M. Infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus. *Expert Rev Mol Med.* 2004;6:1-16.
- 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;14:234-242. [Texto completo](#)
- Katz BZ. Update on chronic fatigue syndrome and Epstein-Barr virus. *Pediatr Ann.* 2002;31:741-744.
- Ganzel TM, Goldman JL, Padhya TA. Otolaryngologic clinical patterns in pediatric infectious mononucleosis. *Am J Otolaryngol.* 1996;17:397-400.
- De Paor M, O'Brien K, Fahey T, et al. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Dec 8;12:CD011487. [Texto completo](#)
- White PD, Thomas JM, Amess J, et al. Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. *Br J Psychiatry.* 1998;173:475-481.

Referências

1. Lajo A, Borque C, Del Castillo F, et al. Mononucleosis caused by Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in children: a comparative study of 124 cases. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13:56-60.
2. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med.* 2000;343:481-492.
3. Bottieau E, Clerinx J, Van den Enden E, et al. Infectious mononucleosis-like syndromes in febrile travelers returning from the tropics. *J Travel Med.* 2006;13:191-197.
4. Chapman AL, Watkin R, Ellis CJ. Abdominal pain in acute infectious mononucleosis. *BMJ.* 2002;324:660-661.
5. Auwaerter PG. Infectious mononucleosis in middle age. *JAMA.* 1999;281:454-459.

6. Drebber U, Kasper HU, Krupacz J, et al. The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis. *J Hepatol*. 2006;44:879-885.
7. Doja A, Bitnun A, Ford Jones EL, et al. Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review. *J Child Neurol*. 2006;21:384-391.
8. Connelly KP, DeWitt LD. Neurologic complications of infectious mononucleosis. *Pediatr Neurol*. 1994;10:181-184.
9. Bolis V, Karadedos C, Chiotis I, et al. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge. *J Pediatr (Rio J)*. 2016 Mar-Apr;92(2):113-21. [Texto completo](#)
10. Heath CW, Brodsky AL, Potolsky AI. Infectious mononucleosis in a general population. *Am J Epidemiol*. 1972;95:46-52.
11. Henke CE, Kurland LT, Elveback LR. Infectious mononucleosis in Rochester, Minnesota, 1950 through 1969. *Am J Epidemiol*. 1973;98:483-490.
12. Visser E, Milne D, Collacott I, et al. The epidemiology of infectious mononucleosis in Northern Scotland: a decreasing incidence and winter peak. *BMC Infect Dis*. 2014 Mar 20;14:151. [Texto completo](#)
13. Pariente M, Bartolome J, Lorente S, et al. Age distribution of serological profiles of Epstein-Barr virus infection: review of results from a diagnostic laboratory [in Spanish]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:108-110.
14. Ternak G, Uj M, Szucs G, et al. Sero-epidemiologic study of Epstein-Barr virus markers in patients without mononucleosis at a department for infectious diseases. *Orv Hetil*. 1995;136:2727-2730.
15. Pereira MS, Blake JM, Macrae AD. EB virus antibody at different ages. *Br Med J*. 1969;4:526-527. [Texto completo](#)
16. Dowd JB, Palermo T, Brite J, et al. Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in U.S. children ages 6-19, 2003-2010. *PLoS One*. 2013 May 22;8(5):e64921. [Texto completo](#)
17. Schuster V, Kreth HW. Epstein-Barr virus infection and associated diseases in children. I. Pathogenesis, epidemiology and clinical aspects. *Eur J Pediatr*. 1992;151:718-725.
18. Crawford DH, Macsween KF, Higgins CD, et al. A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis. *Clin Infect Dis*. 2006;43:276-282.
19. Niederman JC, Evans AS, Subrahmanyam L, et al. Prevalence, incidence and persistence of EB virus antibody in young adults. *N Engl J Med*. 1970;282:361-365.
20. Takeuchi K, Tanaka-Taya K, Kazuyama Y, et al. Prevalence of Epstein Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathol Int*. 2006;56:112-116.

21. Gershburg E, Pagano JS. Epstein-Barr virus infections: prospects for treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:277-281. [Texto completo](#)
22. Naito T, Kudo N, Inui A, et al. Causes of infectious mononucleosis-like syndrome in adult patients. *Intern Med.* 2006;45:833-834.
23. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illness. *Am J Med.* 2007;120:e1-e8.
24. Fafi-Kremer S, Morand P, Brion JP, et al. Long-term shedding of infectious Epstein-Barr virus after infectious mononucleosis. *J Infect Dis.* 2005;191:985-989.
25. Yao QY, Rickinson AB, Epstein MA. A re-examination of the Epstein-Barr virus carrier state in healthy seropositive individuals. *Int J Cancer.* 1985;35:35-42.
26. Higgins CD, Swerdlow AJ, Macsween KF, et al. A study of risk factors for acquisition of Epstein-Barr virus and its subtypes. *J Infect Dis.* 2007;195:474-482.
27. Thomas R, Macsween KF, McAulay K, et al. Evidence of shared Epstein-Barr viral isolates between sexual partners, and low level EBV in genital secretions. *J Med Virol.* 2006;78:1204-1209.
28. Woodman CB, Collins SI, Vavrusova N, et al. Role of sexual behavior in the acquisition of asymptomatic Epstein-Barr virus infection: a longitudinal study. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:498-502.
29. Vetsika EK, Callan M. Infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus. *Expert Rev Mol Med.* 2004;6:1-16.
30. Abbott RJ, Pachnio A, Pedroza-Pacheco I, et al. Asymptomatic primary infection with Epstein-Barr virus: observations on young adult cases. *J Virol.* 2017 Oct 13;91(21). [Texto completo](#)
31. Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician.* 2004;70:1279-1287. [Texto completo](#)
32. Ebell MH, Call M, Shinholser J, et al. Does this patient have infectious mononucleosis?: the rational clinical examination systematic review. *JAMA.* 2016;315:1502-1509.
33. Bruu AL, Hjetland R, Holter E, et al. Evaluation of 12 commercial tests for detection of Epstein-Barr virus-specific and heterophile antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000;7:451-456. [Texto completo](#)
34. Bell AT, Fortune B, Sheeler R. Clinical inquiries. What test is the best for diagnosing infectious mononucleosis? *J Fam Pract.* 2006;55:799-802.
35. Hess RD. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3381-3387. [Texto completo](#)
36. Smellie WSA, Forth J, Smart SRS, et al. Best practice in primary care pathology: review 7. *J Clin Pathol.* 2007;60:458-465.
37. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas ME. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. *Curr Opin Hematol.* 2012;19:14-20.

38. Auwaerter PG. Recent advances in the understanding of infectious mononucleosis: are prospects improved for treatment or control? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006;4:1039-1049.
39. Kofteridis DP, Koulentaki M, Valachis A, et al. Epstein Barr virus hepatitis. *Eur J Intern Med.* 2011;22:73-76.
40. 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;14:234-242. [Texto completo](#)
41. Katz BZ. Update on chronic fatigue syndrome and Epstein-Barr virus. *Pediatr Ann.* 2002;31:741-744.
42. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis.* 2013;57:e22-e121. [Texto completo](#)
43. Jiang SY, Yang JW, Shao JB, et al. Real-time polymerase chain reaction for diagnosing infectious mononucleosis in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2016 May;88(5):871-6.
44. Bauer CC, Aberle SW, Popow-Kraupp T, et al. Serum Epstein-Barr virus DNA load in primary Epstein-Barr virus infection. *J Med Virol.* 2005;75:54-58.
45. Merriam SC, Keeling RP. Beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: uncommon in infectious mononucleosis. *South Med J.* 1983;76:575-576.
46. Hoagland RJ. Infectious mononucleosis. *Prim Care.* 1975;2:295-307.
47. Torre D, Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis.* 1999;31:543-547.
48. Ganzel TM, Goldman JL, Padhya TA. Otolaryngologic clinical patterns in pediatric infectious mononucleosis. *Am J Otolaryngol.* 1996;17:397-400.
49. Leach TC, Sumaya CV. Epstein-Barr virus. In: Feigin RD, Cherry J, Demmel G, et al., eds. *Textbook of pediatric infectious diseases.* 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2003:1932-1948.
50. Walter RB, Hong TC, Bachli EB. Life-threatening thrombocytopenia associated with acute Epstein-Barr virus infection in an older adult. *Ann Hematol.* 2002;81:672-675.
51. Roy M, Bailey B, Amre DK, et al. Dexamethasone for the treatment of sore throat in children with suspected infectious mononucleosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:250-254. [Texto completo](#)
52. Rezk E, Nofal YH, Hamzeh A, et al. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD004402. [Texto completo](#)

53. Webster J, Osborne S, Rickard CM, et al. Clinically-indicated replacement versus routine replacement of peripheral venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 14;(8):CD007798. [Texto completo](#)
54. Cyran EM, Rowe JM, Bloom RE. Intravenous gammaglobulin treatment for immune thrombocytopenia associated with infectious mononucleosis. *Am J Hematol*. 1991;38:124-129.
55. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168-186. [Texto completo](#)
56. Ma C, Wong KC, Wong BCK, et al. Cytokine responses in a severe case of glandular fever treated successfully with foscarnet combined with prednisolone and intravenous immunoglobulin. *J Med Virol*. 2009;81:99-105.
57. Balfour HH, Hokanson KM, Schacherer RM, et al. A virologic pilot study of valacyclovir in infectious mononucleosis. *J Clin Virol*. 2007;39:16-21.
58. Adams LA, Deboer B, Jeffrey G, et al. Gancyclovir and the treatment of Epstein-Barr virus hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:1758-1760.
59. Yager JE, Magaret AS, Kuntz SR, et al. Valganciclovir for the suppression of Epstein-Barr virus replication. *J Infect Dis*. 2017 Jul 15;216(2):198-202. [Texto completo](#)
60. Milone MC, Tsai DE, Hodinka RL, et al. Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell directed therapy. *Blood*. 2005;105:994-996. [Texto completo](#)
61. De Paor M, O'Brien K, Fahey T, et al. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 8;12:CD011487. [Texto completo](#)
62. Rafailidis PIM. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. *J Clin Virol*. 2010;49:151-157.
63. Zhang L, Goudth J, Christmas D, et al. Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Clin Pathol*. 2010;63:156-164.
64. Lerner AM, Beqaj SH, Deeter RG, et al. Valacyclovir treatment in Epstein-Barr virus subset chronic fatigue syndrome: thirty-six months follow-up. *In Vivo*. 2007;21:707-713.
65. Kogelnik AM, Loomis K, Hoegh-Peterson M, et al. Use of valganciclovir with elevated antibody titers against Human herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue. *J Clin Virol*. 2006;37(suppl 1):S33-S38.
66. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*. 2006;333:575. [Texto completo](#)
67. Nyland M, Naess H, Birkeland JS, et al. Longitudinal follow-up of employment status in patients with chronic fatigue syndrome after mononucleosis. *BMJ Open*. 2014;4:e005798. [Texto completo](#)

68. Thompson DF, Ramos CL. Antibiotic-induced rash in patients with infectious mononucleosis. *Ann Pharmacother*. 2017 Feb;51(2):154-162. [Texto completo](#)
69. Farley DR, Zietlow SP, Bannon MP, et al. Spontaneous rupture of the spleen due to infectious mononucleosis. *Mayo Clin Proc*. 1992;67:846-853.
70. Bartlett A, Williams R, Hilton M. Splenic rupture in infectious mononucleosis: a systematic review of published case reports. *Injury*. 2016 Mar;47(3):531-8.
71. Stephenson JT, DuBois JJ. Nonoperative management of spontaneous splenic rupture in infectious mononucleosis: a case report and review of the literature. *Pediatrics*. 2007;120:e432-e435. [Texto completo](#)
72. Heo DH, Baek DY, Oh SM, et al. Splenic infarction associated with acute infectious mononucleosis due to Epstein-Barr virus infection. *J Med Virol*. 2017 Feb;89(2):332-336. [Texto completo](#)
73. Ali K, Lawthom C. Epstein-Barr virus-associated cerebellar ataxia. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. [Texto completo](#)
74. Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood*. 2001;15:280-286. [Texto completo](#)
75. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol*. 2006;59:499-503.
76. Sheik-Ali S. Infectious mononucleosis and multiple sclerosis - updated review on associated risk. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 May;14:56-59.
77. Khan G, Hashim MJ. Global burden of deaths from Epstein-Barr virus attributable malignancies 1990-2010. *Infect Agent Cancer*. 2014 Nov 17;9(1):38. [Texto completo](#)
78. Tao Q, Young LS, Woodman CB, et al. Epstein-Barr virus (EBV) and its associated human cancers - genetics, epigenetics, pathobiology and novel therapeutics. *Front Biosci*. 2006;11:2672-2713.
79. Green M, Michaels MG. Epstein-Barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*. 2013;13(suppl 3):41-54. [Texto completo](#)
80. Candy B, Chalder T, Cleare AJ, et al. Recovery from infectious mononucleosis: a case for more than symptomatic therapy? A systematic review. *Br J Gen Pract*. 2002;52:844-851. [Texto completo](#)
81. White PD, Thomas JM, Amess J, et al. Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. *Br J Psychiatry*. 1998;173:475-481.
82. Kim A, Yang HR, Moon JS, et al. Epstein-Barr virus infection with acute acalculous cholecystitis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014;17:57-60. [Texto completo](#)
83. Moretti M, Lava SAG, Zraggen L, et al. Acute kidney injury in symptomatic primary Epstein-Barr virus infectious mononucleosis: systematic review. *J Clin Virol*. 2017 Jun;91:12-17.

84. Sevier TL. Infectious disease in athletes. Med Clin North Am. 1994;78:389-412.

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Oct 09, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

George Turabelidze, MD, PhD

Medical Epidemiologist

Missouri Department of Health and Senior Services, Adjunct Assistant Professor of Clinical Pediatrics, Washington University School of Medicine, Adjunct Associate Professor of Pediatrics, Child Health Department, University of Missouri, St Louis, MO

DIVULGAÇÕES: GT declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Linda Kalilani, MBBS, MPhil, PhD

Epidemiologist

College of Medicine, University of Malawi, Zomba, Malawi

DIVULGAÇÕES: LK declares that she has no competing interests.

Paul G. Auwaerter, MD, MBA, FACP, FIDSA

Clinical Director

Division of Infectious Diseases, Associate Professor of Medicine, Divisions of Infectious Diseases and General Internal Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: PGA declares that he has no competing interests.