

# VÍRUS DO EPSTEIN-BARR: INFECÇÃO, MANIFESTAÇÕES E ONCOGÊNESE

## EPSTEIN-BARR VIRUS: INFECTION, MANIFESTATIONS AND CARCINOGENESIS

Yane Ramos de Oliveira Cunha\*  
Luana Katlyn Batista Clementino Carneiro\*  
Tasciano dos Santos Santa Izabel\*\*  
Rodolfo Cruz Pimenta\*\*\*

### Unitermos:

### RESUMO

Epstein-Barr; Carcinogênese; Saúde Bucal; Herpesvirus Humano 4.

O Vírus Epsein-Barr (EBV) pertence à família Herpesviridae, estima-se que se manifeste de maneira latente de 90-95% da população adulta e 40% da população infantil, é um dos sete vírus oncogênicos conhecidos pela humanidade, tem a capacidade de induzir diversas de outras patologias. **Objetivos:** Discorrer sobre o vírus fazendo alusão às principais características deste, abrangendo desde sua morfologia ao tratamento das doenças por ele influenciadas ou causadas. **Metodologia:** Foi empregada como técnica de pesquisa o levantamento bibliográfico de caráter sistemático, os critérios de inclusão foram: publicações em português, inglês ou espanhol, publicadas entre os anos de 2010-2020, em sua versão íntegra. **Resultados:** O período de transmissibilidade oral é de 18 meses, se aloja principalmente na glândula parótida (75 a 92%). A infecção pode ocorrer mais cedo em países com menor desenvolvimento socioeconômico, sem diferenças entre os sexos ou etnia. É capaz de infectar uma grande variedade de células, como epiteliais, linfócitos B, células NK e linfócitos T, indicando forte tendência de indução a doenças autoimunes, possui relação com uma extensa gama de cânceres (principalmente do sistema linfático e de cabeça e pescoço), as 3 principais patologias causadas pelo EBV são a Mononucleose Infeciosa, a Encefalite e a Síndrome de Alice no País das Maravilhas. **Conclusão:** O EBV é transmitido por contato orossexual e relacionado a diversas patologias e possui uma notável disseminação mundial, este artigo reuniu informações sobre o tratamento, o diagnóstico, a doença e o patógeno, contribuindo com a disseminação de informações relevantes sobre a temática.

\* Graduada em Odontologia Unidade de Ensino de Feira de Santana

\*\* Doutorado em Botânica pela UEFS Unidade de Ensino de Feira de Santana

\*\*\* Doutorando em Saúde Coletiva pela UEFS. Mestre em Saúde Coletiva pela UEFS.

Epstein-Barr;  
 Carcinogenesis;  
 Oral Health;  
 Human Herpesvirus  
 4;

The Epstein-Barr Virus (EBV) belongs to the Herpesviridae family, this virus manifests itself in about 90-95% of adult population and 40% of child population, is one of the seven known carcinogenic virus and is able to induce many others pathologies. Purpose: Approach the main characteristics of the virus, since the morphology until the treatment of the diseases caused or related to it. Methods: As the research technic was used an systematic research, the criterion was: studies published in Portuguese, English or Spanish languages, between 2010-2020, in full version. Results: the oral transmission occurs until 18 months after the first infection, and lodges mainly at the parotid gland (75-92%). The first infection may happen earlier in less developed countries, without gender or ethnic differences. It's capable to infect a lot of cells types, for example the epithelial, B and T lymphocytes and Natural Killers Cells, what reveals an extended propensity to self-immune disorders, related to a several types of cancer (as the cancer of lymphatic system or head and neck), the 3 most common illnesses caused by EBV are Infectious Mononucleosis, Encephalitis and Alice in Wonderland Syndrome. Conclusion: This virus is transmitted by orosexual contact, related to many pathologies and a worldwide dissemination, this article contains data of the treatment, the diagnosis, the diseases and the pathogen, collaborating with dissemination of relevant information about the thematic.

## INTRODUÇÃO

A Herpes é uma doença infecciosa causada pela manifestação dos Herpes Vírus Humanos (HHV), a família Herpesviridae é composta por 8 tipos de vírus: o Vírus Herpes Simples (HSV/HHV 1 e 2), Vírus Varicela Zóster (VZV/HHV 3), Vírus Epstein-Barr (EBV/HHV 4), Citomegalovírus (CMV/HHV5), HHV 6, HHV 7 e HHV 8<sup>1</sup>. Descoberto em 1964, o Vírus Epstein-Barr é pertencente à subfamília *Gammaherpesvirinae* e gênero *Lymphocryptovirus*, seu material genético é DNA dupla hélice, sua cápsula é icosaédrica, seu ciclo de vida é inicialmente lisogênico e posteriormente lítico, mede entre 120 e 180 nanômetros, seguindo a principal característica de sua família o EVB também se mantém latente, é capaz de infectar muitos tipos de células<sup>2,3</sup>.

Ademais este vírus tem grande relação com o aparecimento de outras patologias graves, como: doenças neurológicas (Síndrome de Alice no País das Maravilhas e Encefalite), Mononucleose Infecciosa, Síndrome de Gianotti-Crosti/Acrodermatite papular, Autoimunidade, Paralisia do Nervo Facial, Síndrome de Guillain-Barré e Úlceras Genitais, sendo um dos sete vírus oncogênicos conhecidos pela ciência, está associado a diversos tipos de neoplasias, como: Linfoma de células T/NK, Linfoma de célula B facial, câncer Nasofaríngeo e Gástrico, linfoma de Hodgkin e de Burkitt, Leucoplasia Verrucosa Proliferativa.<sup>2,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14</sup>

Assim como os demais vírus da herpes, o Herpesvírus Humano tipo 4 (EBV/HHV4) possui uma notável disseminação mundial, estima-se que esse vírus se manifeste de maneira latente de 90 a 95% da população adulta e 40% da população infantil, alguns autores considerarem que a infecção primária ocorre com mais frequência na adolescência, outros estendem a faixa etária de 15 a 25 anos<sup>2,6,15,16,17</sup>. Sua transmissão pode ocorrer por meio do contato com secreções oronasais (principalmente a saliva) ou sangue do infectado, contato sexual, além do transplante de órgãos e de medula, do contágio durante o parto e da contaminação por via aérea, quando houver suspeita de contaminação o indivíduo deverá passar por exames que identifiquem a presença do vírus no sangue ou na saliva, a exemplo dos exames sorológicos e do PCR.<sup>3,14,16,17</sup>

Desta forma, o presente trabalho objetiva discorrer sobre o Vírus do Epstein-Barr (EBV/HHV4), fazendo alusão às principais características deste, abrangendo desde sua morfologia ao tratamento das doenças por ele influenciadas ou causadas.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi empregada como técnica de pesquisa o levantamento bibliográfico de caráter sistemático, elaborado através das bases de dados: Google

Acadêmico, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), além de sites de responsabilidade do Ministério da Saúde e da Organização Mundial da Saúde. Como aspecto geral, teceu-se alguns apontamentos acerca do Vírus Epstein-Barr e sua influência no desenvolvimento de patologias orais como sendo o problema clínico, a pergunta norteadora foi “Como este vírus age e se manifesta no corpo humano?”.

Os descritores utilizados foram previamente pesquisados no sistema DeCS - Descritores em Ciências da Saúde, assim como seus correspondentes em inglês e espanhol, foram: “Carcinogênese”, “Infecções por Vírus de Epstein-Barr”, “Herpesvirus Humano 4”, “Mononucleose Infecciosa”, “Epstein-Barr” e “Saúde Bucal”, e suas versões em inglês e espanhol. Os critérios de inclusão foram: publicações nas línguas anteriormente citadas,

publicadas preferencialmente entre os anos de 2010 e 2020 (devido à atualidade das informações), os quais fossem publicados em sua versão na íntegra. Os artigos anteriores a este período foram incluídos pelo critério de qualidade. A coleta de dados se deu entre o segundo maio e outubro de 2020. Os artigos com conteúdos incompletos, duplicados, que não se ativessem ao tema ou que foram realizados com animais foram excluídos. Os dados referentes à pesquisa com descritores e a seleção de artigos estão descritos na Tabela 1, a opção de busca avançada não estava disponível no site da BVS, por isso os descritores “Carcinogênese” e “Epstein-Barr” foram pesquisados na mesma barra, juntos. Ao todo foram selecionadas 30 fontes de pesquisa, destas, 26 eram artigos, das outras: 3 foram matérias no site da OMS e 1 foi o Guia de Bolso das Doenças Parasitárias do Ministério da Saúde. Como demonstram as tabelas a seguir:

**Tabela 1.** Quantidade de artigos encontrados em cada site de acordo com os filtros estabelecidos e descritores pesquisados.

Sites de Busca	Descritores	Intervalo de tempo	Idioma	Outros Filtros	Artigos
<b>Google Acadêmico</b>	Herpesvirus Humano 4	2010-2020			715
	Epstein-Barr + Saúde Bucal				696
	Infecções por Vírus de Epstein-Barr				3.040
	Mononucleose Infecciosa				1.230
	Carcinogênese + Epstein-Barr				980
<b>SCIELO</b>	Herpesvirus Humano 4	2010-2020	Português Inglês Espanhol		21
	Epstein-Barr + Saúde Bucal				0
	Epstein-Barr				182
	Infecções por Vírus de Epstein-Barr				14
	Mononucleose Infecciosa				4
Carcinogênese + Epstein-Barr	1				
<b>Biblioteca Nacional de Saúde (BVS)</b>	Herpesvirus Humano 4	2010-2020	Português Inglês Espanhol	Humanos  Texto Completo	3.005
	Epstein-Barr				3.933
	Infecções por Vírus de Epstein-Barr				2.851
	Mononucleose Infecciosa				314
	Carcinogênese Epstein-Barr				574

**Quadro 1.** Artigos selecionados por site de busca.

Quantidade de artigos selecionados	
Biblioteca Nacional de Saúde (BVS)	5
Google Acadêmico	8
SCIELO	13

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Vírus Epstein-Barr é capaz de infectar uma grande variedade de células, de acordo com Plata *et al.* (2018) o contágio ocorre a partir da saliva, e na orofaringe ele infecta as células epiteliais e os linfócitos B, suas diversas estruturas glicoproteicas, contidas na parte exterior de sua cápsula icosaédrica, são responsáveis pelo reconhecimento celular, se ligando às membranas plasmáticas das células do hospedeiro para que possam injetar o DNA viral dentro da célula, onde as proteínas virais se ligam com as da hospedeira, o DNA se une ao da célula para realizar seu ciclo de reprodução lítico e se disseminar pelo tecido, processo que também foi descrito por López-Valencia *et al.* (2019). Para inibir o sistema imune o Vírus de Epstein-Barr também impede a maturação das células dendríticas derivadas do cordão umbilical, ao interferir no fator GM-CSF e no IL-4 que atuam durante a maturação dos granulócitos dos macrófagos do cordão umbilical e sua diferenciação em monócitos, bem como em sua apoptose<sup>18</sup>.

### Transmissibilidade e Diagnóstico

Nakaoka *et al.* (2013) relataram que o período de transmissibilidade oral do vírus é de 18 meses, se alojando principalmente na glândula parótida (75 a 92%) sendo excretado juntamente à saliva do hospedeiro. Vários autores concordam que o Epstein-Barr infecta de maneira latente de 90 a 95% da população adulta e 40% da população infantil, porém a manifestação patogênica em geral ocorre principalmente na adolescência, apesar de alguns autores considerarem que a infecção primária é mais comum na adolescência e em adultos jovens, podendo ocorrer mais cedo em países com menor desenvolvimento socioeconômico, porém sem diferenças entre os sexos ou raças<sup>2,6,16,17,19</sup>. Tiguman *et al.* (2020) realizaram um estudo com pessoas de Manaus-AM, e a prevalência do vírus foi semelhante à mundial, apresentando 97,8% de prevalência. Giraldo-Ocampo *et al.* (2019) realizaram um levantamento epidemiológico do vírus na cidade colombiana Cali, que resultou em uma maior concentração do vírus em adolescentes e, assim como no estudo abordado anteriormente, não houve uma diferença significativa entre a contaminação de homens e mulheres, tendo um total de 45% de contaminação geral, muito menor do que a taxa mundial.

Yang *et al.* (2015) relatam os exames mais

comuns para identificação do EBV são os exames sorológicos, principalmente: os exames de IgA contra o antígeno do capsídio viral (VCA), o exame para identificar o antígeno nuclear do EBV (EBNA-1), IgG contra o transativador proteico do EBV, e o Ensaio Imunenzimático (ELISA). Plata *et al.* (2018) descrevem 3 principais métodos sorológicos que podem ser seguros para o diagnóstico do vírus no organismo: o Ensaio de Paul-Bunnell que detecta a presença de anticorpos que tiveram contato com o vírus (é efetivo de 60 a 80% dos testes); o exame de IgM e IgG, apesar de serem mais tardios, indicam em 90% dos casos se houve ou não o contato com o vírus e, caso houver, indica se está ativo ou latente; e o exame de anticorpos contra EBNA-1 que são possíveis após 3 meses do contágio, semelhante ao IgG. Nakaoka *et al.* (2016) atentam-se ao fato que o Aciclovir age evitando a replicação do vírus, logo não afeta a infecção latente. As demais manifestações devem ser tratadas de maneira específica.

### Infecção e Oncogênese

O vírus Epstein-Barr possui uma forte relação com uma extensa gama de cânceres, principalmente do sistema linfático e os cânceres de cabeça e pescoço, que são o sexto tipo de câncer mais frequente, e geraram 932 mil novos casos e 379 mil óbitos no ano de 2015<sup>22</sup>. Em sua obra Plata *et al.* (2018) citam a relação do vírus com o linfoma de Burkitt e com o Câncer Nasofaríngeo, na obra de Bolis *et al.* (2016) é dito que o EBV é responsável todos os anos por: 84 mil casos de carcinomas gástricos, 78 mil de Carcinoma Nasofaríngeo e 28 mil de linfoma de Hodgkin. De acordo com a OMS (2018), aproximadamente 15% dos cânceres diagnosticados no ano de 2012 foram causados por vírus oncogênicos, inclusive o EBV, relatando também que este vírus aumenta o risco de câncer infantil.

Para López-Valencia *et al.* (2019) a infecção pelo vírus pode ocorrer não somente nos linfócitos B, mas também nas células NK e nos linfócitos T, indicando a forte tendência de indução à doenças autoimunes, pois estas células ficam desreguladas, o vírus induz modificações na membrana plasmática das células B e age como agente imortalizador das células, por meio da inibição da interferência nos lisossomos causando a inibição da apoptose desta células<sup>20</sup>, esta

modificação também provoca a mudança do comportamento fisiológico dos linfócitos T reguladores e das citotoxinas, Plata *et al* (2018) abordam que a infecção dos linfócitos B ocorre ao circularem pela orofaringe, esta informação é confirmada por Faraji *et al.* (2017), em sua obra é descrito que para um vírus oncogênico alcançar a camada basal é necessário um ponto de abertura do epitélio, o que é encontrado nas tonsilas, pois para facilitar o acesso do sistema imune elas contém naturalmente uma descontinuidade do epitélio, permitindo mais facilmente o acesso à lâmina basal.

Estas alterações podem levar ao desenvolvimento do Linfoma De Hodgkin (câncer no sistema linfático), Burkitt (câncer especificamente nos linfócitos) ou a um Linfoma Difuso de Grandes Células B. O Linfoma de Burkitt (LB) é um tipo Linfoma Não-Hodgkin raro (sua maior ocorrência é no continente africano), onde as células afetadas são os linfócitos B, foi o primeiro câncer a ser associado ao HHV 4 que é encontrado em cerca de 15% dos casos endêmicos<sup>21</sup>. Assim como LB, o Linfoma de Difuso de Grandes Células B de localização facial é um subgrupo do Linfoma Não-Hodgkin, o mais comum representando cerca de 30% das manifestações, das quais cerca de 50% se relacionam ao Vírus do Epstein-Barr, este câncer é agressivo e progride rapidamente, tem um prognóstico global de recuperação de 50% e faz diagnóstico diferencial com o Linfoma de Burkitt e o Linfoma de Células T/NK<sup>12</sup>.

Ainda de acordo com Plata *et al* (2018), as células epiteliais mais infectadas pelo vírus são as nasofaríngeas, e lá ocorre a infecção primária, posteriormente o vírus migra para as glândulas salivares (e é secretado juntamente com a saliva para a região da orofaringe) e os tecidos linfoides. Quando coloniza células epiteliais não queratinizadas o EBV induz Cânceres de Cabeça e Pescoço, os vírus ao inserirem seu material genético no núcleo passam a ser chamados de episômos, estas estruturas fazem com que as enzimas do hospedeiro produzam poucas novas cópias do DNA viral (para que o sistema imune do hospedeiro não seja ativado), como consequência dessa replicação a célula expressa oncoproteínas responsáveis pela reprodução de células displásicas<sup>22</sup>.

Breda *et al.* (2010) abordaram o Carcinoma Nasofaríngeo em sua obra, definindo-o como um câncer que se desenvolve nas células não queratinizadas do tecido epitelial das estruturas nasofaríngeas, que apresenta baixa incidência

global, porém acentuada em países asiáticos (principalmente no Sul da China). Esta patologia tem 3 subgrupos, o EBV tem influência sobre o desenvolvimento do tipo II e III. Nos resultados do seu estudo Breda *et al.* (2010) relataram ter encontrado o DNA viral em células tumorais de Carcinoma Nasofaríngeo, chegando a 100% nos tumores avançados. Yang *et al.* (2015) afirmam que esta relação entre o vírus e o câncer é ainda mais forte no Carcinoma Nasofaríngeo Tipo II, chamando atenção para os elevadíssimos índices de anticorpos para o vírus em pacientes com este tipo de tumor, propondo que os antígenos relacionados ao EBV funcionem como marcadores biológicos para a detecção precoce do tumor.

### **Patologias comumente relacionadas ao vírus**

O presente estudo abordará três patologias de grande relevância causadas pelo EBV, são elas: a Mononucleose Infecciosa (que é a mais recorrente e de maior importância para o cirurgião dentista), a Encefalite (que sucede a Mononucleose infecciosa em relação a epidemiologia) e a Síndrome de Alice no País das Maravilhas (que se caracteriza como uma síndrome rara, e tem como uma das principais causas a infecção pelo Vírus do Epstein-Barr).

Segundo Nakaoka *et al.*, (2013) a mononucleose infecciosa (MI), comumente referida como "Doença do Beijo", é caracterizada por patologia infecciosa causada pela primeira infecção de Epstein-Barr (EBV). O Ministério da Saúde (2010) relata que o modo de transmissão se dá através do contato interpessoal próximo com secreções orais (saliva), raramente se espalha por meio de transfusão de sangue ou contato sexual. Silva (2010) relata que a MI é uma consequência da Infecção pelo vírus do Epstein-Barr em 30-50% dos casos, mas alguns autores, como Oliveira (2012) e Nakaoka *et al.*, (2013), relatam que o contágio ocorre na adolescência, entre 15 e 25 anos. Para Oliveira (2012), a MI é caracterizada por polimorfismos clínicos expressivos de condições assintomáticas a condições que podem evoluir para a morte dependendo de fatores relevantes, principalmente idade do indivíduo, estado imunológico e presença comorbidades. Nakaoka *et al.*, (2013) afirma que não há fármaco antiviral específico que atue adequadamente na terapêutica da MI, a doença pode evoluir para sintomas clínicos dentro de um a dois meses geralmente se recupera dentro de duas a quatro semanas e raramente se recupera após 120 dias, para pacientes com febre, desconforto e mialgia, o repouso é recomendado, embora haja pouco



suporte para esse comportamento na literatura científica quanto a prevenção não é necessário o isolamento do paciente na fase aguda, vacinas ainda estão em desenvolvimento, evitar contato com saliva de pessoas portadoras do EBV, durante o período de transmissibilidade.

O Ministério da Saúde (2010) relata que durante o tratamento sintomático pode fazer uso de corticoterapia no caso de complicações, como obstrução de vias aéreas por hipertrofia tonsilar, na trombocitopenia grave e na anemia hemolítica. Nakaoka (2013) informa que não é recomendado doar sangue para pacientes com histórico de MI por pelo menos seis meses, porque o vírus pode ser encontrado no sangue periférico por muitos meses após a recuperação da doença e que também não é recomendada a prática de exercícios físicos e a constante reavaliação dos exames físicos, para evitar danos ao baço.

Outra doença muito relatada em casos de infecção pelo EBV é a Encefalite, que para Bolis *et al.*, (2016) caracteriza-se como um quadro de inflamação do parênquima cerebral (massa cerebral) que pode ser resultante de um estímulo auto imunitário ou de infecções, e causa disfunção cerebral, não obstante é uma das consequências da infecção pelo EBV. Sua manifestação se dá a partir dos sintomas de: confusão, diminuição da consciência, febre e convulsões, quando causada pelo EBV pode ocorrer concomitantemente aos sintomas de Mononucleose Infeciosa, pode também abordar o seu prognóstico, que varia da completa recuperação ao óbito.<sup>6</sup>

De acordo, Costa e Sato (2020) explicam que a relação entre estas duas patologias, em sua obra eles mostraram que a maioria dos pacientes com encefalite por EBV não apresenta sintomas típicos de MI, caracterizando-a como causa da encefalite aguda em crianças, independente dos sintomas de

MI. Ambos os autores supracitados relataram a dificuldade de casos como este, onde deram uma ênfase maior na dificuldade de distinguir encefalite por EBV de outras encefalites virais, sendo diferenciada a partir de anormalidades focais que podem ser vistas nos gânglios basais da ressonância magnética cerebral e contribuem para o diagnóstico diferencial, e que os medicamentos mais indicados são Aciclovir e Ganciclovir, no entanto não há fortes evidências na literatura para apoiar essa abordagem.

Rocha *et al.* (2019) conceituam a Síndrome de Alice no País das Maravilhas (SAPM) é uma entidade rara, caracterizada por paroxístico, com diversos sintomas descritos pela literatura, sendo o primeiro a distorção da percepção da imagem corporal e posteriormente do tamanho, da cor e do movimento dos objetos e/ou pessoas, além da deformação da distância e da relação espacial entre os objetos, a persistência da imagem após a remoção do objeto e a orientação incorreta do objeto no espaço. Para Almeida & Valença (2017) a infecção pelo EBV é uma das causas mais relatadas dessa síndrome e embora seja uma doença sem manifestações de malignidade, faz-se necessário o tratamento para evitar que as alucinações que afetem o cotidiano, especialmente em pacientes pediátricos que não compreendem a complexidade de sua condição, podendo manifestar ataques de pânico, e é realizado através de fármacos antivirais e controle da epilepsia em casos relacionados à infecção através de anticonvulsivantes.

A Tabela a seguir explana os autores utilizados como base neste artigo, com o intuito de demonstrar a atualidade de suas pesquisas, o periódico de publicação, seus objetivos e suas conclusões:

**Tabela 2:** Artigos estudados, classificados em ordem alfabética, identificando o ano, o autor, o local de publicação, os objetivos e as conclusões.

ANO	AUTORES	PERIÓDICO	OBJETIVOS	CONCLUSÕES
2015	Abate <i>et al.</i>	PLoS Pathogens	Caracterizar a presença de outros potenciais agentes, definir o perfil de transcrição do EBV e associá-lo aos perfis mutacionais de novos e já relatados genes.	Para evitarem a evasão do tumor das terapias já existentes, é necessário identificar a multiplicidade de vias desreguladas das células neoplásicas e decrescer a sobrevivência e a proliferação tumoral.
2017	Almeida & Valença	Headache Medicine	Relatar o caso de uma paciente que sofre de migrânea e apresentou dois episódios de distorções na percepção do tempo concomitantemente aos episódios migranosos.	Na literatura existem poucos relatos de alterações na percepção do tempo, sendo um raro sintoma da síndrome de Alice no País das Maravilhas.

**Tabela 2:** Artigos estudados, classificados em ordem alfabética, identificando o ano, o autor, o local de publicação, os objetivos e as conclusões (continuação).

ANO	AUTORES	PERIÓDICO	OBJETIVOS	CONCLUSÕES
2015	Abate <i>et al.</i>	PLoS Pathogens	Caracterizar a presença de outros potenciais agentes, definir o perfil de transcrição do EBV e associá-lo aos perfis mutacionais de novos e já relatados genes.	Para evitarem a evasão do tumor das terapias já existentes, é necessário identificar a multiplicidade de vias desreguladas das células neoplásicas e decrescer a sobrevivência e a proliferação tumoral.
2017	Almeida & Valença	Headache Medicine	Relatar o caso de uma paciente que sofre de migrânea e apresentou dois episódios de distorções na percepção do tempo concomitantemente aos episódios migranosos.	Na literatura existem poucos relatos de alterações na percepção do tempo, sendo um raro sintoma da síndrome de Alice no País das Maravilhas.
2019	Alvares <i>et al.</i>	Revista Argentina de Dermatologia	Realizar uma resenha bibliográfica a partir de um caso clínico.	A Leucoplasia Verrucosa Proliferativa torna um desafio o diagnóstico precoce devido à sua etiologia incerta, infrequência e prognóstico ruim. Como pode apresentar um desenvolvimento diferente em áreas distintas da lesão, é preciso acompanhar os pacientes para observar as mudanças no aspecto da lesão e realizar biópsias preventivas.
2019	Alvares <i>et al.</i>	Revista Argentina de Dermatologia	Realizar uma resenha bibliográfica a partir de um caso clínico.	A Leucoplasia Verrucosa Proliferativa torna um desafio o diagnóstico precoce devido à sua etiologia incerta, infrequência e prognóstico ruim. Como pode apresentar um desenvolvimento diferente em áreas distintas da lesão, é preciso acompanhar os pacientes para observar as mudanças no aspecto da lesão e realizar biópsias preventivas.
2019	Aznar <i>et al.</i>	Revista de Pediatría Atención Primaria	Diagnosticar e tratar o caso de Acrodermatite Papulosa Infantil causada pelo EBV em um paciente pediátrico.	Quando há prurido é recomendada a prescrição de antibióticos orais ou corticoides sistêmicos (em casos graves). O prognóstico das lesões estima resolução progressiva entre 15-60 dias, sem cicatrizes.
2010	Bolis <i>et al.</i>	Jornal de Pediatría	Esclarecimento da frequência e dos mecanismos patofisiológicos das manifestações raras da infecção por vírus de Epstein-Barr.	É necessário que o EBV seja considerado como agente etiológico de infecções virais incomuns e ao encontrar situações clínicas semelhantes.
2016	Breda <i>et al.</i>	Brazilian Journal of Otorhinolaryngology	Consistiu na detecção de EBV em tecido tumoral da nasofaringe e sangue periférico de doentes com NPC e em indivíduos saudáveis.	Promover informações sobre os mecanismos biológicos do cancro da nasofaringe e da correlação destes tumores com a infecção por EBV numa área não-endêmica e de baixo risco.
2019	Castellanos & Porras	Acta Neurológica Colombiana	Um diagnóstico preciso, preciso devido à sua gravidade e anormalidades inespecíficas nas neuroimagens.	Não se deve subestimar o potencial da infecção por VEB para causar diversas complicações neurológicas, inclusive a encefalite aguda.
2020	Costa & Sato	Jornal de Pediatría	Revisar os critérios diagnósticos para encefalite e encefalopatia de etiologia infecciosa presumida, assim como a investigação diagnóstica para encefalite viral e suas abordagens terapêuticas.	Primeiro deve-se conhecer a melhor abordagem para coletar amostras e escolher a melhor técnica de identificação para cada vírus, já que existem diferenças entre eles. O diagnóstico diferencial de encefalite viral inclui outras infecções e distúrbios inflamatórios do sistema nervoso central imunomediados.
2017	Faraji <i>et al.</i>	Microbes and Infection	Demonstrar o mecanismo de indução do HPV ao Câncer de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço, examinando o contexto celular e molecular, com enfoque nas áreas onde hajam dados disponíveis e células escamosas cancerígenas da orofaringe.	O conhecimento acerca da carcinogênese do HPV nos cânceres de cabeça e pescoço concebidos ao longo dos anos, contribuirá para combater o a malignidade viral emergente e fundamentará o desenvolvimento de novas modalidades diagnósticas e terapêuticas.
2019	Giraldo-Ocampo <i>et al.</i>	Revista Infectio	Detectar o vírus do Epstein-Barr em estudantes secundários entre os 14 e 17 anos da cidade de Cali, Colômbia e sua possível associação com a idade, sexo e grade escolar.	A amostra revelou exposição do EBV na cavidade oral, o que demonstra a necessidade de ações de vigilância para prevenir e monitorar as implicações na saúde dos escolares.
2014	Gurbuz <i>et al.</i>	West Indian Med Journal	Apresentar os achados clínicos de um caso incomum de encefalite por EBV em um paciente pediátrico de 10 meses, que apresentava um quadro febril e convulsões.	Os profissionais de saúde devem ter o Epstein-Barr como possibilidade diagnóstica para uma variedade de doenças neurológicas, além de considerar os benefícios do tratamento com Aciclovir.

**Tabela 2:** Artigos estudados, classificados em ordem alfabética, identificando o ano, o autor, o local de publicação, os objetivos e as conclusões (**continuação**).

ANO	AUTO-RES	PERIÓDICO	OBJETIVOS	CONCLUSÕES
2020	Hansen <i>et al.</i>	Genome Research	No intuito de identificar o impacto da transformação no metiloma das células contaminadas com o EBV.	O EBV causa uma demetilação generalizada do genoma, levando à imortalização dos linfócitos B. Notam-se blocos hipometilados entre os linfócitos transformados pelo EBV o que também ocorrem em tumores de cólon, apesar das células terem fenótipos muito diferentes.
2019	López-Valencia <i>et al.</i>	Revista de la Facultad de Medicina	Caracterizar a associação entre o VEB e a Esclerose Múltipla (EM) descrita em a literatura atual.	É de fundamental importância o desenvolvimento de novas pesquisas para a melhor compreensão sobre a patogênese, as mudanças morfofisiológicas e as alterações neuro-imunológicas induzidas pela resposta imune do hospedeiro e favoráveis ao desenvolvimento da EM.
2016	Massarente <i>et al.</i>	Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica	Relatar o de paciente adolescente previamente hígido com infecção por vírus Epstein-Barr e evolução para icterícia, pericardite e lesões importantes em orofaringe e genitais.	Ainda que não haja um medicamento específico para o vírus, é recomendado o suporte clínico e manejo das complicações.
2019	Morate <i>et al.</i>	Revista de Pediatría Atención Primaria	Apresentar o caso de uma paciente pediátrica com sintomas de distúrbios psiquiátricos e mononucleose infecciosa por EBV confirmada sorologicamente.	A etiologia mais habitual da SAPM é a infecção pelo EBV, os dados clínicos associados da paciente confirmaram a infecção como etiologia da SAPM, com tratamento o quadro cedeu.
2013	Nakaoka <i>et al.</i>	Revista UNINGÁ Review	Explicar as definições dada a infecção de Etiopatogenia, apresentando as formas de tratamento, exames usado para diagnóstico e em caso de internamento qual o quadro clínico.	Apesar do cunho paliativo dos tratamentos atuais, espera-se que vacinas dirigidas à glicoproteína principal do EBV sejam desenvolvidas, oferecendo alternativas eficazes à essa morbidade.
2012	Oliveira <i>et al.</i>	Revista Brasileira de Clínica Médica	Descrever a interação entre o EBV e o <i>Homo sapiens sapiens</i> , no que diz respeito especialmente à MI.	A carcinogênese induzida pelo vírus tem trazido inúmeras dificuldades para a confecção de imunoprofilaxia efetiva.
2018	Plata <i>et al.</i>	Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud	Demonstrar o mecanismo de indução ao câncer e a latência do Vírus do Epstein-Barr.	Os pacientes com carcinoma nasofaríngeo costumam a buscar ajuda mais de seis meses após o início dos sintomas, o que dificulta o tratamento e piora o prognóstico, o diagnóstico é realizado com exames de cabeça e pescoço e a avaliação da função do nervo craniano.
2019	Rocha <i>et al.</i>	Revista Brasileira Neurologia	Apresenta-se um caso de SAPM associado a infecção a EBV.	A investigação da SAPM é necessária, para indiciar patologias graves, como lesão cerebral ou epilepsia focal.
2019	Rúa <i>et al.</i>	Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial	Com este caso pretendemos incidir na importância de ter em conta, de ante de lesões de cabeça e pescoço de rápido crescimento em pacientes sob tratamento com metotrexato [...], a possibilidade de encontrarmos diante de um processo linfoproliferativo que precise biopsia.	Quando mais cedo a lesão é identificada e diagnosticada mais favorável será o prognóstico do caso.
2012	Santos <i>et al.</i>	Revista Odontologia Clínico-Científica	Descrever os tipos de vírus da família Herpesviridae, mostrando suas características, abordando as manifestações orais mais comuns relacionadas a cada subtipo assim como o tratamento destas.	O conhecimento é o principal mecanismo na luta contra as infecções pelos herpesvírus e conseqüente manutenção da saúde populacional.
2010	Silva	Tese de Doutorado da Faculdade da USP	Foi avaliar comparativamente as condições bucais e a presença dos vírus HSV-1 e EBV na saliva de pacientes [...] através da técnica de PCR.	A detecção de vírus nos tecidos pode ser feita através de diversas técnicas como a PCR, hibridização in situ, imunohistoquímica, imunocitoquímica e microscopia eletrônica.
2020	Tiguman <i>et al.</i>	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	Avaliar a soroprevalência do citomegalovírus, fatores associados e co-infecção com o Vírus do Epstein-Barr nos residentes adultos de Manaus, Amazonas. Para melhorar o conhecimento, este foi o primeiro estudo a investigar a prevalência destas infecções na população desta região.	As soroprevalências do citomegalovírus e do Vírus do Epstein-Barr foram altas em Manaus, não foram observadas associações entre a infecção e características sociodemográficas devido ao baixo potencial da amostra.
2019	Villegas-Molina <i>et al.</i>	Iatreia	Ter em conta o enfoque clínico dos pacientes com adenopatias desde uma perspectiva integradora da imunologia, à clínica e os diagnósticos diferenciais.	O paciente com linfoma Hodgkin associado com o vírus de Epstein-Barr apresentava sintomas B e constitucionais, como antecedentes estão: o Diabetes Mellitus e o luto (estresse emocional), que podem determinar um estado de imunodepressão.



**Tabela 2:** Artigos estudados, classificados em ordem alfabética, identificando o ano, o autor, o local de publicação, os objetivos e as conclusões (continuação).

ANO	AUTORES	PERIÓDICO	OBJETIVOS	CONCLUSÕES
2012	Wang <i>et al.</i>	Brazilian Journal of Infectious Diseases	O Vírus do Epstein-Barr (EBV) é um onipresente vírus da $\gamma$ -herpes humana, o qual pode se adaptar e invadir o sistema imune de defesa do hospedeiro. As Células Dendríticas (DCs) desempenham um papel fundamental na iniciação e manutenção do ciclo de respostas imunes. Este estudo investigou os efeitos do EBV nas Células Dendríticas derivadas dos monócitos do cordão umbilical (CBDC).	O EBV é capaz de inibir o fenótipo da diferenciação do CBDC, e de induzir a apoptose CBDC em caspase-dependentes com envolvimento da via mitocondrial. O que corrobora com sua invasão do sistema imune do hospedeiro e para estabelecer a infecção crônica.
2015	Yang <i>et al.</i>	Cochrane Database of Systematic Reviews	Determinar a eficácia da sorologia em pacientes assintomáticos infectados pelo EBV e/ou nasofaringoscopia na redução mortalidade por câncer nasofaríngeo comparado aos não testados. Para avaliar o impacto na incidência, sobrevivência, efeitos adversos, custo efetivo e qualidade de vida de pacientes com câncer nasofaríngeo.	Nenhum estudo relatado na obra foi capaz de corresponder a todos os critérios de elegibilidade para investigar a eficácia do RCT ou CCT exames para o câncer nasofaríngeo.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A herpes é uma virose transmitida por contato oro-sexual e caracterizada pela presença de vesículas e úlceras. Dentre os vírus causadores da Herpes, o vírus Epstein-Barr (EBV/HHV 4) é capaz de infectar uma grande variedade de células e é um dos 7 tipos de vírus oncogênicos conhecidos pela ciência. A literatura o relaciona a diversos tipos de patologias, este artigo abordou como mais relevantes: a mononucleose infecciosa (30-50% dos casos de infecção primária) e a encefalite (que é frequentemente associada à MI); os cânceres nasofaríngeos, por serem ocasionados pelo vírus e pela mortalidade associada (o sexto tipo de câncer mais frequente, totalizando 932 mil novos casos e 379 mil óbitos no ano de 2015); e a Síndrome de Alice no País das Maravilhas, devido a pouca disseminação de conhecimento sobre esta síndrome.

Tendo em vista a notável disseminação mundial (90 a 95% da população adulta e 40% da população infantil), é necessário o tratamento adequado com Aciclovir, para evitar a replicação do vírus, as manifestações causadas por ele

devem ser tratadas especificamente, pois o medicamento não age na fase latente do vírus.

É necessário que os acadêmicos da área da saúde tenham ciência das características deste vírus, devido sua elevada epidemiologia em todo o mundo, este artigo reuniu informações sobre o tratamento, o diagnóstico, a doença e o patógeno, contribuindo com o ensino e a aprendizagem destes profissionais e estudantes.

## REFERÊNCIAS

1. Santos, M. P. M. et al. Herpesvírus Humano: Tipos, Manifestações Orais e Tratamento. Revista Odontologia Clínico-Científica (Online) vol.11 no.3 Recife Jul./Set. 2012. Disponível em: <[http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-38882012000300004](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-38882012000300004)>. Acesso em: 16/05/2020.
2. Plata, LMS; Oviedo, JFL e Rincón-Orozco, B (2018). Revisión sistemática: estrategias

- virales para la inducción de cáncer “virus de Epstein-Barr: latencia y mecanismos asociados a la oncogénesis viral”. Bucaramanga: Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud, v.50(3). Disponível em: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/8535/8645>. Acesso em: 07/07/2020.
3. López-Valencia, D; Medina-Ortega, Á; Hoyos-Samboní, DF; Saavedra-Torres, JS e Salgueiro, C (2019). Epstein-Barr virus infection as a predisposing factor for multiple sclerosis. An update from molecular biology, immunology and epidemiology. Revista de la Facultad de Medicina, 67(3), Bogotá July/Sept. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/336146463\\_Epstein-Barr\\_virus\\_infection\\_as\\_a\\_predisposing\\_factor\\_for\\_multiple\\_sclerosis\\_An\\_update\\_from\\_molecular\\_biology\\_immunology\\_and\\_epidemiology](https://www.researchgate.net/publication/336146463_Epstein-Barr_virus_infection_as_a_predisposing_factor_for_multiple_sclerosis_An_update_from_molecular_biology_immunology_and_epidemiology). Acesso em: 07/07/2020.
  4. Breda, E; Catarino, RJF; Azevedo, I; Lobão, M; Monteiro, E e Meideiros, R (2010). Detecção de Epstein-Barr vírus no carcinoma da nasofaringe - implicações numa área de baixo risco. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, (Impr.) vol.76 no.3 São Paulo May/June. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1808-86942010000300007](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942010000300007). Acesso em: 06/07/2020.
  5. Gurbuz, F; Gurbuz, B; Cayir, A e Terez, H (2014). Epstein-Barr Virus Encephalitis in Infancy. West Indian Med Journal; 63 (2): 206. Disponível em: <https://westindies.scielo.org/pdf/wimj/v63n2/2309-5830-wimj-63-02-0206.pdf>. Acesso em: 07/07/2020.
  6. Bolis, V; Karadedos, C; Chiotis, I; Chaliasos, N; Tsaouri, S (2016). Atypical manifestations of Epstein-Barr vírus in children: a diagnostic challenge. Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro, 92(2): 113-121. Disponível em: [https://www.scielo.br/pdf/jped/v92n2/pt\\_0021-7557-jped-92-02-0113.pdf](https://www.scielo.br/pdf/jped/v92n2/pt_0021-7557-jped-92-02-0113.pdf). Acesso em: 08/07/2020.
  7. Giraldo-Ocampo, S; Osório, JC; Fernández, A e Castillo, A (2019). Detección del virus Epstein Barr en escolares adolescentes en la ciudad de Cali, Colombia. Revista Infectio, 23(2):176-182. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/330935066\\_Deteccion\\_del\\_virus\\_Epstein\\_Barr\\_en\\_escolares\\_adolescentes\\_en\\_la\\_ciudad\\_de\\_Cali\\_Colombia](https://www.researchgate.net/publication/330935066_Deteccion_del_virus_Epstein_Barr_en_escolares_adolescentes_en_la_ciudad_de_Cali_Colombia). Acesso em: 12/07/2020
  8. Alvares, FM; Fortunato, LP; Bernal, GAB; Coto, MB; Castellano, LNB e Peralta, MI (2019). LEUCOPLASIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA: A PROPOSITO DE UN CASO. Revista Argentina de Dermatología, vol.100 no.4, Ciudad Autónoma de Buenos Aires dic. Disponível em: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1851-300X2019000400061&lang=pt](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2019000400061&lang=pt). Acesso em: 07/07/2020.
  9. Aznar, SL; Cano, MC e Biain, MRA. Acrodermatitis papulosa infantil tras infección por virus de Epstein-Barr (2019). Revista de Pediatría Atención Primaria, vol.21 no.81, Madrid, janeiro/março. 2019 e publicado em 14 de outubro. Disponível em: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322019000100012&lang=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322019000100012&lang=pt). Acesso em: 06/07/2020.
  10. Castellanos, IMP e Porras, JDS (2019). Encefalitis severa por el virus de Epstein-Barr en paciente inmunocompetente: reporte de caso. Acta Neurológica Colombiana, vol.35 no.1 Bogotá. Disponível em: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-87482019000100030&lang=pt](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482019000100030&lang=pt). Acesso em: 07/07/2020.
  11. Morate, FJV; González, MCS; López, FJG; Alonso, MEV (2019). Síndrome de Alicia en el País de las Maravillas e infección por virus de Epstein-Barr. Madrid: Pediatría Atención Primaria, v.21(82). Disponível em: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322019000200009&lang=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322019000200009&lang=pt). Acesso em: 07/07/2020.
  12. Rúa, L; Junquera, L-M; Fernández, S e De-Vicente, J-C (2019). Linfoma B de localización facial. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial, vol.41 no.1 Madrid ene./mar. Disponível em: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-)

- 05582019000100038&lang=pt. Acesso em: 07/07/2020.
13. Villegas-Molina, JP; Yarce-Prince, M; Ochoa-Hernández, JC; Cardona-Muñoz, SD; Orozco-Beltrán, LV; Ruiz-Hernández, E; Cárdenas-Cañas, C; Correa-Lodoño, LA; Atencia-Flórez, CJ e Velásquez-Lopera, M (2019). Enfoque del paciente con adenopatías generalizadas. Importancia de la estrategia didáctica del estudio de casos clínicos: a propósito de un paciente con linfoma de Hodgkin asociado a una infección por el virus de Epstein-Barr. *Medellín: Iatreia*, v.32(4). Disponível em: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-07932019000400328&lang=pt](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932019000400328&lang=pt). Acesso em: 07/07/2020.
14. Costa, BK e Sato, DK (2020). Encefalite viral: uma revisão prática sobre abordagem diagnóstica e tratamento. *Porto Alegre: Jornal de Pediatria*, 96(1) Apr. 2020. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572020000700012&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572020000700012&lng=en&nrm=iso&tlng=pt). Acesso em: 07/07/2020
15. Massarente, VL; Kameoka, VE; Rassian, Z e Klautau, GB (2016). Manifestação sistêmica atípica causada pelo vírus Epstein-Barr: Relato de caso. *Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 14(4):217-20. Disponível em: [http://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/12/827216/dezembro\\_217-220.pdf](http://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/12/827216/dezembro_217-220.pdf). Acesso em: 12/07/2020.
16. Silva, EM'AP (2010). Avaliação da saúde bucal e detecção do vírus HSV-1 e EBV na saliva de pacientes pediátricos, pré e pós-transplante renal. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Odontologia. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/23/23141/tde-22122010-153959/publico/ErikaMontalvernePereiraSilva.pdf>. Acesso em: 05/04/2020.
17. Nakaoka, VYES; Gutierrez, MM; Pereira, AMO e Kashiwabara, TGB (2013). MONONUCLEOSE INFECCIOSA - UMA REVISÃO DE LITERATURA. *Revista UNINGÁ Review*, 16(1):44-48. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20130929\\_161508.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20130929_161508.pdf). Acesso em: 08/07/2020.
18. Wang, J-J; Li, Y-F; Jin, Y-Y; Wang, X; Chen, T-X (2012). Effects of Epstein-Barr virus on the development of dendritic cells derived from cord blood monocytes: an essential role for apoptosis. *Salvador: Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 16(1). Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-86702012000100004&lang=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702012000100004&lang=pt). Acesso em: 12/07/2020
19. Tiguman, GMB; Poll, LB; Alves, CEC; Pontes; GS; Silva, MT e Galvao, TF (2020). Seroprevalence of cytomegalovirus and its coinfection with Epstein-Barr virus in adult residents from Manaus: a population-based study. *Uberaba: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, vol.53, publicado em Jan 27. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822020000100627&lang=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822020000100627&lang=pt). Acesso em: 12/07/2020
20. Hansen, DK; Sabunciyan, S; Langmead, B; Nagy, N; Curley, R; Klein, G; Klein, E; Salamon, D; Feinberg, AP. Large-scale hypomethylated blocks associated with Epstein-Barr virus-induced B-cell immortalization. *Genome Research*, Published by Cold Spring Harbor Laboratory Press, 24:177–184. Disponível em: <https://genome.cshlp.org/>. Acesso em: 08/10/2020.
21. Abate F; Ambrosio MR; Mundo L; Laginestra MA; Fuligni F; Rossi M; Zairis S; Gazaneo S; Falco G; Lazzi S; Bellan C; Rocca BJ; Amato T; Marasco E; Etebari M; Ogwang M; Calbi V; Ndede I; Patel K; Chumba D; Piccaluga PP; Pileri S; Leoncini L; Rabadan R (2015). Distinct Viral and Mutational Spectrum of Endemic Burkitt Lymphoma. *PLoS Pathogens*, v. 11(10): e1005158. Disponível em: <https://journals.plos.org/plospathogens/article/file?id=10.1371/journal.ppat.1005158&type=printable>. Acesso em: 01/10/2020
22. Faraji, F; Zaid, M; Fakhry, C e Gaykalova, DA (2017). Molecular mechanisms of human papillomavirus-related carcinogenesis in head and neck cancer. *Microbes and Infection*, 19

- 464-475. Acesso pelo acervo pessoal dos autores.
23. Almeida, LCA e Valença, MM (2017). "Um mundo em câmera lenta" como manifestação da Síndrome de Alice no País das Maravilhas. *Headache Medicine*, vol.8, nº4, p.: 134-137. Disponível em: <https://headachemedicine.com.br/materias/HM%204%202017%20-%20R%20Caso%20-%20Um%20mundo%20em%20camera%20lenta.pdf>. Acesso em: 08/07/2020.
  24. Oliveira, JL; Freitas, RT; Acuri, LJ; Gomes, AP; Vitorino, RR; Rodrigues, DC; Paula, SO; Santana, LA e Siqueira-Batista, R (2012). O Vírus Epstein-Barr e a Mononucleose Infecciosa. *Revista Brasileira de Clínica Médica*, São Paulo, nov-dez 10(6):535-43. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n6/a3190.pdf>. Acesso em: 07/07/2020
  25. Rocha, AP; Regala, J; Vieira, JP e Brito, MJ (2019). SÍNDROME DE ALICE NO PAÍS DAS MARAVILHAS E REATIVAÇÃO DE INFEÇÃO POR EPSTEIN-BARR. *Revista Brasileira Neurologia*, 55(1):35-37. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/04/994759/revista551v2-artigo5.pdf>. Acesso em: 08/07/2020.
  26. Yang, S; Wu, S; Zhou, J; Chen, XY (2015). Screening for nasopharyngeal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 11. Art. No.: CD008423. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008423.pub2/epdf/full>. Acesso em: 01/10/2020
  27. BRASIL, Ministério da Saúde. Doenças Infecciosas e Parasitárias - Guia de Bolso. Secretaria de Vigilância em Saúde: Departamento de Vigilância Epidemiológica. 8ª ed. Brasília, Distrito Federal, 2010. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas\\_infecciosas\\_parasitaria\\_gui\\_a\\_bolso.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_gui_a_bolso.pdf). Acesso em: 08/07/2020.
  29. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Cancer in Children. World Health Organization, 28 setembro de 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>. Acesso em: 08/10/2020
  30. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Cancer. World Health Organization, 12 setembro de 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em: 08/10/2020
  31. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Cancer Prevention. World Health Organization, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/cancer/prevention/en/>. Acesso em: 08/10/2020

#### Endereço para correspondência

**Yane Ramos de Oliveira Cunha**  
E-mail: yanecunha@gmail.com