

**UNIVERSIDADE FEDERAL PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINATROPICAL**

**PERFIL SOROEPIDEMIOLÓGICO PARA INFECÇÃO PELO  
VÍRUS EPSTEIN-BARR EM CRIANÇAS ATENDIDAS NO  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE**

**PATRICIA DE BARROS GUIMARÃES**

**RECIFE  
2003**

**Patrícia de Barros Guimarães**

**PERFIL SOROEPIDEMIOLÓGICO PARA INFECÇÃO PELO  
VÍRUS EPSTEIN-BARR EM CRIANÇAS ATENDIDAS NO  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção de título de Mestre.

Orientadora: Professora Dra. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho.

**Recife**

**2003**

Guimarães, Patrícia de Barros

Perfil soroepidemiológico para infecção pelo vírus Epstein-Barr em crianças atendidas no Hospital das Clínicas da UFPE / Patrícia de Barros Guimarães. – Recife : O Autor, 2003.

81 folhas : il., tab., fig., graf.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2003.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Medicina tropical – Levantamento soepidemiológico. 2. Vírus Epstein-Barr – Estudo sorológico em crianças. I. Título.

57.083  
616.0194

CDU (2.ed.)  
CDD(20.ed.)

UFPE  
BC2004-303



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MESTRADO E DOUTORADO EM MEDICINA TROPICAL

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA TESE DA MESTRANDA  
PATRÍCIA DE BARROS GUIMARÃES

No dia 30 de dezembro do de 2003, às 14:00 horas, na Sala 12 ( Auditório) do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco – CCB/UFPE, os Professores: **Profª Drª VERA MAGALHÃES DA SILVEIRA** ( Deptº de Medicina Tropical-CCS/UFPE), **Profª Drª MARIA AMÉLIA VIEIRA MACIEL** ( Deptº de Medicina Tropical-CCS/UFPE) e **Profª EMÍLIA PESSOA PEREZ** ( Deptº de Medicina Clínica-CCS/UFPE), componentes da Banca Examinadora , em sessão pública, argüiram a Mestranda **PATRÍCIA DE BARROS GUIMARÃES** sobre a sua Tese intitulada “**PERFIL-SORO EPIDEMIOLÓGICO PARA INFECÇÃO PELO VÍRUS EPSTEIN-BARR EM CRIANÇAS ATENDIDAS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS – UFPE**”. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da Mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Profª Drª Vera Magalhães da Silveira

Aprovada

Profª Drª Maria Amélia Vieira Maciel

APROVADA

Profª Drª Emília Pessoa Perez

Aprovada

Vera Magalhães da Silveira  
Profª Drª Vera Magalhães da Silveira

Maria Amélia Vieira Maciel  
Profª Drª maria Amélia Vieira Maciel

Emília Pessoa Perez  
Profª Drª Emília Pessoa Perez

Dedico este trabalho a todos os pacientes e seus responsáveis que voluntariamente colaboraram com esta pesquisa. Além desses, dedico também a todos os pacientes que contribuíram e contribuem até hoje com a minha formação médica.

## AGRADECIMENTOS

Foram tantos que colaboraram, tantas ajudas preciosas, tantas disponibilidades.

A Deus, fonte de sabedoria, que me concedeu a graça e a oportunidade de ter percorrido o caminho que escolhi...

Aos meus pais, Luiza e Luiz, que, cada um, ao seu modo, soube me amar e me preparar para a vida. Em especial para minha mãe, que muitas vezes foi minha digitadora, pesquisadora, revisora, bibliotecária, orientadora, co-orientadora e sobretudo MÃE.

A Heldinho, o melhor irmão do planeta, que amo tanto e que de todas as formas me ajudou.

A Micheline, cuide bem dele...amo você também.

Se minha avó Almerinda estivesse presente estaria feliz. Junto a Deus está muito mais. Jamais esquecerei seu olhar de alegria e ternura e suas palavras encorajadoras.

Dalva, Darcie e Kelly obrigada também. Como são muitos os Barros vocês são uma representação legal.

A Dra. Rosângela Coêlho, que sem projetos fui encontrá-la e a mesma com grande habilidade, dedicação e conhecimento, desde o início, me orientou.

A todos os meus mestres, em especial: “Tia Dulce”, “Tia Lúcia”, “Tia Graça”, “Tetê” (Terezinha Gomes), Marlêde Almeida, Talmon Trajano, “Fred”, Dra. Luzidalva Medeiros, Dr. Josemir Belo, Dr. Márcio Lobo, Dra. Sarita Martins e Dra. Rosângela Coêlho.

Agradeço também a Ana Cecília Cavalcanti, Tatiana Vilella, Ulisses Montarroyos, Maria Aparecida (Cida) e Ângela Santos e ,em especial, Luciano Mello que, com muita paciência me ajudou enormemente.

## RESUMO

O Vírus Epstein-Barr (VEB) pertence à família de *Herpesviridae*, tem distribuição mundial e, aproximadamente 90% da população adulta, mostra evidência de infecção passada. O VEB causa a mononucleose infecciosa e doenças linfoproliferativas em pacientes imunocomprometidos. O propósito deste estudo foi determinar a prevalência de anti-VEB IgG em crianças atendidas no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Foram detectados, pela técnica ELISA, anticorpos IgG contra o antígeno do capsídeo viral (VCA). O teste utilizado foi o Enzygnost EBV Kits (Virotech, Alemanha). Um total de 381 crianças, com idade variando entre 8 meses e 12 anos (idade média 6,2 anos), 224 (58,8%) do sexo masculino e 157 (41,2%) do sexo feminino, foram analisados. Os anticorpos anti-VEB foram detectados em 86,1%(328/381) das crianças. Esses resultados indicam que as crianças abaixo dos doze anos de idade foram infectadas pelo VEB, mostrando uma alta prevalência nessa área de Hospital das Clínicas / Recife. A idade, o número de adolescentes no domicílio e a frequência escolar mostraram associação estatisticamente significativa com o VEB nos pacientes estudados.



## ABSTRACT

Epstein-Barr virus (EBV) belongs to *Herpesviridae* family and has a worldwide distribution with ~90% of the adult population, showing evidence of past infection. EBV causes the infectious mononucleosis and certain lymphoproliferative diseases in immunocompromised patients. The purpose of this study was to determine the prevalence of IgG anti-EBV in children attend at Clinic Hospital of Pernambuco's Federal University (UFPE). EBV antibodies were detected by ELISA, applied for detection of IgG antibodies specific to viral capsid antigen (VCA). Enzygnost EBV test Kits (Virotech, Germany) were used. A total of 381 children, aged between 8 months and 12 years (6,2 mean age), 224 (58,8%) male and 157 (41,2%) female, were analyzed. The anti-EBV antibodies were detected in the 86,1%(328/381) of the children. These results indicate that children under twelve years of age were infected by EBV showing a high rate in this area of Clinic Hospital / Recife. The age, number of teenager in home and frequency school showed association between EBV in the patients.

## LISTA DE ABREVIATURAS

CMV	citomegalovírus
CNF	Carcinoma da Nasofaringe
DH	Doença de Hodgkin
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
EA	antígenos precoces
EBNA	antígeno nuclear do Epstein-Barr
ELISA	técnica imunoenzimática
EUA	Estados Unidos da América
FNT	fator de necrose tumoral
Gp350	Glicoproteína350
HC	Hospital das Clínicas
HHV-4	herpesvírus humano 4
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HSV	vírus herpes simples
IC	intervalo de confiança
IgA	Imunoglobulinas tipo A
IgB	Imunoglobulinas tipo B
IgM	Imunoglobulinas tipo M
IL-R2	receptor da interleucina 2
IMF	imunofluorescência
LB	Linfoma de Burkitt
LES	lupus eritematoso sistêmico
LIKA	Laboratório de Imunopatologia Keizo-Asami
LMP-1	proteína latente de membrana
MI	mononucleose infecciosa
OR	odds ratio
PCR	Reação da Cadeia de Polimerase
RP	Razão de Prevalência
rpm	rotação por minuto
RS	Reed-Sternberg
SAS	Statistical Analysis System
SHA-VEB	síndrome hemofagocítica associada ao VEB
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SPSS	Statistical Package for Social Sciences-PC
SUS-PE	Sistema Único de Saúde do Estado de Pernambuco
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
VCA	antígenos da cápside viral
VEB	vírus Epstein-Barr

---

## LISTA DE QUADRO, TABELAS E GRÁFICO

- Quadro 1** Anticorpos específicos para o VEB
- Gráfico 1** Distribuição das crianças atendidas, segundo resultado da sorologia para o VEB. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.
- Tabela 1** Distribuição das crianças atendidas, segundo sexo e faixa etária com o resultado da sorologia para o VEB. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.
- Tabela 2** Distribuição das crianças atendidas, segundo o resultado da sorologia para o VEB e a frequência escolar. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.
- Tabela 3** Distribuição das crianças atendidas, maiores de 5 anos, segundo o resultado da sorologia para o VEB e a frequência escolar. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.
- Tabela 4** Distribuição das crianças atendidas, segundo o resultado da sorologia para o VEB e procedência. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.
- Tabela 5** Distribuição das crianças atendidas, segundo o resultado da sorologia para o VEB e amamentação. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.

- Tabela 6** Distribuição das crianças atendidas, segundo o resultado da sorologia para o VEB e hemotransfusão. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.
- Tabela 7** Distribuição das crianças atendidas, segundo o resultado da sorologia para o VEB e número de pessoas que moram no domicílio. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.
- Tabela 8** Distribuição das crianças atendidas, segundo o resultado da sorologia para o VEB e presença de adolescente no domicílio. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.
- Tabela 9** Distribuição das crianças atendidas, segundo aspectos sócio-econômicos com o resultado da sorologia para o VEB. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>01</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>02</b>
<b>3 HIPÓTESE.....</b>	<b>42</b>
<b>4 OBJETIVOS.....</b>	<b>43</b>
<b>5 CASUÍSTICA E MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>44</b>
5.1 Coleta de dados.....	44
5.2 População e local de estudo.....	44
5.3 Desenho do estudo.....	46
5.4 Problemas metodológicos.....	46
5.5 Categorização das variáveis.....	47
5.6 Padronização da técnica.....	50
5.7 Cálculo do tamanho da amostra.....	51
5.8 Critério de exclusão.....	51
5.9 Aspectos Éticos.....	52
5.10 Análise Estatística.....	52
<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>53</b>
<b>7 DISCUSSÃO.....</b>	<b>61</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>67</b>
<b>9 SUGESTÕES.....</b>	<b>68</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>69</b>
<b>ANEXOS</b>	

# 1 INTRODUÇÃO

O vírus Epstein-Barr (VEB) é o agente etiológico da mononucleose infecciosa (MI), doença aguda, geralmente benigna e autolimitada que quase sempre se manifesta em adolescentes e adultos jovens. Caracteriza-se, principalmente, por febre, faringite e linfadenopatia (SCHUSTER & KRETH, 1992).

O vírus também está associado a inúmeras doenças, entre elas o linfoma de Burkitt, de ocorrência em certas regiões africanas; o carcinoma de nasofaringe, que acomete principalmente caucasianos; além de Doença de Hodgkin, desordens linfoproliferativas, entre outras (BERTELLI et al., 1984; YAMAMOTO et al., 1995; QUINTANILLA et al., 1998; OJI & IKE 1999; MAEDA et al., 1999; HSU & GLASER., 2000; SANTOS et al., 2002; ELGUI et al., 2002).

Os vários estudos epidemiológicos demonstram que os anticorpos contra o VEB estão presentes em todas as populações em diferentes regiões do mundo e que o primeiro contato com o vírus ocorre nos primeiros anos de vida, fato este relacionado com os níveis sócioeconômicos (BERTELLI et al., 1984; FERRÉS et al., 1995; MONTEIRO et al., 1998; CHAN et al., 2001; WALLING et al., 2003).

A escassez de dados sobre a prevalência do VEB em nossa região levou à realização da presente pesquisa. Neste trabalho, foi avaliada a sorologia de crianças assintomáticas atendidas nos ambulatórios de puericultura e pediatria geral do Hospital das Clínicas –UFPE.

As etapas do estudo constituíram-se de coleta das amostras sangüíneas, preenchimento dos questionários e termo de consentimento livre e esclarecido, realização dos testes sorológicos (ELISA), a análise estatística da influência dos fatores de risco que pudessem estar associados com a presença do vírus.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 VÍRUS EPSTEIN-BARR

#### 2.1.1 HISTÓRICO

O termo mononucleose infecciosa (MI) foi estabelecido por SPRUNT & EVANS em 1920, apud (SCHUSTER & KRETH, 1992). Foram descritos 6 casos caracterizados por febre, linfadenopatia, fadiga e linfocitose mononuclear, observados em adultos jovens previamente saudáveis.

PAUL & BUNNELL, em 1932, descobriram acidentalmente o teste para anticorpos heterófilos, que reagem com eritrócitos de carneiro, sendo até hoje utilizado no diagnóstico sorológico da MI apud (SCHUSTER & KRETH, 1992).

Durante as décadas de 40 e 50, houve várias tentativas, sem sucesso, de se detectar o agente infeccioso da MI (MANDELL et al., 2001).

Em 1958, BURKITT descreveu pela primeira vez um linfoma que incidia de maneira endêmica em certas regiões da África, acometendo principalmente as regiões da cabeça e pescoço de crianças. A relação entre a prevalência do tumor e certas condições geográficas, como temperatura e índices pluviométricos característicos, levaram-no a sugerir que algum agente biológico poderia estar implicado na etiologia do linfoma (BURKITT, 1962).

EPSTEIN et al., (1964), através de eletromicroscopia, descreveram a presença de um vírus com morfologia típica dos vírus herpes em cultura de tecidos de pacientes com Linfoma de Burkitt, recebendo a denominação de vírus Epstein-Barr.

Em seguida, começaram a surgir descrições de reações sorológicas para a dosagem dos anticorpos contra os vários antígenos do VEB. Em 1966, HENLE & HENLE desenvolveram uma técnica de imunofluorescência (IMF) indireta, para os antígenos da cápside viral-VCA, a fim de detectar anticorpos específicos do VEB, possibilitando, deste modo, a execução dos estudos soro-epidemiológicos relacionados ao novo vírus.

A primeira evidência de que o VEB é o agente etiológico da MI se deu por acaso, em 1968, quando um técnico do laboratório de HENLE & HENLE contraiu a doença, pois observou-se que os anticorpos para o VEB, persistentemente negativos em amostras de sangue colhidas previamente por outros motivos, apareceram durante a doença.

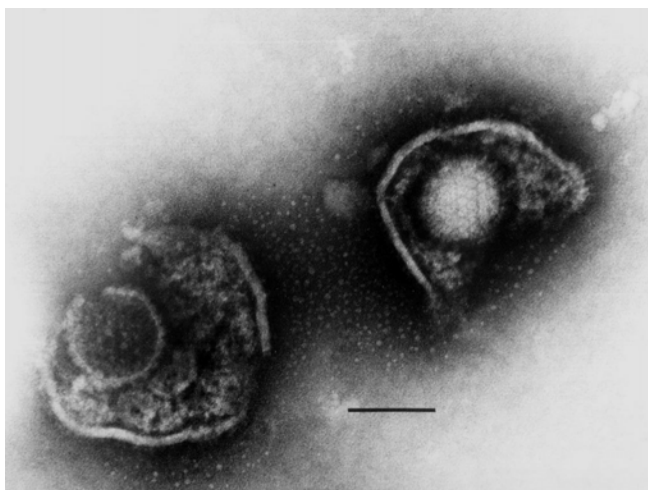
O DNA do VEB foi demonstrado em biópsias de tecidos de indivíduos com Linfoma de Burkitt e carcinoma de nasofaringe em 1970 (ZURHAUSEN et al., 1970); em pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA); linfomas de células B em 1982 (ZIEGLER et al., 1982) e nas células de Reed-Sternberg (RS) de pacientes com certos subtipos de doença de Hodgkin em 1989 (WEISS et al., 1989). E, em 1984, o DNA da cepa B95-8 foi totalmente seqüenciado (MANDELL et al., 2001).



### 2.1.2 CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS

O VEB pertence à família *Herpesviridae*, à subfamília *Gammapherpesvirinae* e ao gênero *Lymphocryptovirus*. Atualmente é denominado de herpesvírus humano 4 (HHV-4) (SANTOS et al., 2002). É o gammaherpesvirus mais extensivamente estudado e o único vírus humano dessa subfamília (CHAN et al., 2001). Morfologicamente, o VEB é indistinguível dos outros vírus herpes, diferenciando-se, porém, em suas propriedades biológicas e imunológicas (EPSTEIN et al., 1964; SCHUSTER & KRETH, 1992).

O vírus compõe-se de um genoma do tipo DNA, de filamento duplo circundado por uma cápside protéica de simetria hexagonal, medindo 100nm de diâmetro e constituída por 162 capsômeros (MILLER & LIPMAN, 1973) (Figura 1).



- Figura 1-

Ao conjunto formado pelo DNA e capsídeo, dá-se o nome de núcleocapsídeo que é envolvido por um envelope lipoglicoprotéico, de origem celular, conferindo à partícula viral um tamanho em torno de 150nm de diâmetro (KIEFF, 1996). O DNA viral é capaz de codificar cerca de 100 proteínas diferentes (STRAUS et al., 1992). Essas proteínas são importantes para a regulação da expressão dos genes virais, formação dos componentes estruturais do vírus, replicação do genoma e modulação da resposta imune do hospedeiro (MILLER & LIPMAN, 1973).

Foram identificados dois tipos de VEB, distinguíveis imunologicamente, anteriormente designados tipos A e B, renomeados VEB-1 e VEB-2 (SANTOS et al., 2002). Estão presentes na população com diferentes distribuições geográficas (ZIMBER et al., 1986). Tais tipos são reconhecidos com base em diferenças de antígenos nucleares e na habilidade de infectar e imortalizar linfócitos B (SIDAGIS et al., 1997).

SIDAGIS et al., (1997) afirmam que o tipo 1 é predominante em sociedades desenvolvidas e o tipo 2 nas regiões africanas. Entretanto, SIXBEY et al., (1989) identificaram o tipo 2 em 40% dos indivíduos saudáveis nos Estados Unidos da América (EUA).

Por outro lado, MANDELL et al., (2001) afirmam que o tipo 1 é o mais prevalente, sendo o mais freqüentemente isolado da orofaringe de indivíduos assintomáticos. E, o tipo 2, é mais encontrado em pessoas previamente infectadas com o VEB tipo 1 ou em imunodeprimidos, especialmente os pacientes com SIDA (SCULLEY et al., 1990).

Até o momento, foram descritos seis antígenos nucleares do Epstein-Barr (EBNAs): EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C e EBNA-LP. A infecção por VEB é restrita a humanos (SANTOS et al., 2002).

### **2.1.3 PATOGÊNESE**

Após a replicação nas células epiteliais da nasofaringe, o VEB infecta os linfócitos B. A penetração do vírus faz-se através da ligação entre uma glicoproteína do seu envoltório, a gp 350, e o receptor CD21 (também conhecido como C3d) dos linfócitos B e células epiteliais (BROOKS et al., 2000). O complexo vírus/receptor sofre endocitose e atravessa para o citoplasma celular através de vesículas (TANNER et al., 1987). O vírus possui ainda a proteína latente de membrana (LMP-1), que tem potencial oncogênico e funciona como um ativador do fator de necrose tumoral (FNT) (GLASER et al., 1997; DAWSON et al., 2003).

O VEB é um vírus linfotrópico B humano e divide com os outros herpes vírus as propriedades de latência e persistência em seu hospedeiro (HSU & GLASER, 2000), e a sua latência reside nas células B humanas (COHRS & GILDEN, 2001).

Dois tipos de infecções podem ocorrer: a infecção lítica, onde o DNA do VEB induz a produção de proteínas virais, lise do linfócito e liberação dos vírions. Porém, o vírus geralmente não produz efeitos citopáticos nas células infectadas; e a infecção latente na qual o genoma do VEB incorpora-se ao genoma do linfócito B de forma permanente (MANDELL et al., 2001).

O VEB possui a propriedade biológica de transformar os linfócitos B em células da linhagem linfoblástica, com capacidade contínua de cultura *in vitro* (BAR et al., 1974; KLEIN & KLEIN, 1984). Essas células são ditas imortalizadas ou transformadas, onde o genoma viral apresenta-se como cópias circulares (SCHUSTER & KRETH, 1992). Caso haja proliferação celular de forma não controlada, poderá ocorrer evolução maligna (CRAWFORD, 2001).

Os linfócitos B imortalizados têm a capacidade de produzir várias imunoglobulinas policlonais das classes IgG, IgA e IgM (BAR et al., 1974; BROWN & MILLER, 1982; KLEIN & KLEIN, 1984; MOSS et al., 2001). Os anticorpos heterófilos são o resultado da produção de imunoglobulinas policlonais pelos linfócitos B imortalizados (MANDELL et al., 2001).

#### **2.1.4 IMUNIDADE**

Durante a infecção primária do VEB, surgem anticorpos contra vários antígenos VEB-específicos, cuja maioria é dirigida contra uma proteína de fixação, a gp 350, podendo os mesmos, prevenir uma viremia generalizada (RICKINSON et al., 1988; BROOKS et al., 2000).

Após 24 horas da entrada do VEB no linfócito, pode-se detectar a presença de EBNA, o qual é o responsável pela imortalização do linfócito. Uma minoria de linfócitos B, infectados pelo VEB, é lisada, com liberação de antígenos específicos do VEB, os

quais indicam replicação viral ativa. Esses antígenos podem ser divididos em antígenos precoces (EA) e VCA.

As proteínas do VCA expressam-se abundantemente, induzindo a infecção primária. A técnica de IMF indireta é utilizada na detecção desses anticorpos. Ocorre uma resposta com formação de anticorpos IgM-VCA, seguida da produção de IgG-VCA, que permanece detectável por toda a vida (MANDELL et al., 2001).

Anticorpos neutralizantes dirigidos contra os vírions e contra EA, VCA e EBNA são produzidos em todos os pacientes logo na fase aguda da MI (HENLE & HENLE, 1972; HENLE & HENLE, 1979).

A resposta do hospedeiro à infecção pelo VEB, além de ser de natureza humoral é também celular. Estudos imunológicos demonstram a participação de linfócitos T vírus-específicos e células natural killer (SCHUSTER & KRETH, 1992).

As evidências de que a imunidade celular, mediada por linfócitos T, é importante no controle da infecção pelo VEB, baseiam-se em 3 achados: (1) em pessoas com deficiência de imunidade celular a infecção pelo VEB é geralmente mais severa; (2) linfócitos B obtidos de pacientes com MI podem ser cultivados *in vitro* indefinidamente, mas apenas se os linfócitos T desses pacientes forem removidos ou inativados com drogas, como a ciclosporina; (3) linfócitos T com atividade citolítica específica contra antígenos do VEB são comumente detectados no sangue de pacientes com MI. Quando cultivados *in vitro*, esses linfócitos T têm a capacidade de lisar linfócitos B infectados pelo VEB (ABBAS et al., 1994).

Provavelmente, o mecanismo de defesa mais importante contra células B VEB infectadas são as células T citotóxicas vírus-específicas do tipo CD8 (SCHUSTER & KRETH, 1992). Especula-se que esses linfócitos T citolíticos para o VEB sejam necessários para limitar a proliferação policlonal de linfócitos B e também para destruir linfócitos B imortalizados pelo VEB. A perda de imunidade celular, após infecção com o VEB, poderia, assim, permitir que linfócitos B imortalizados *in vivo* pudessem sofrer degeneração maligna (VERONESI et al., 2002).

### **2.1.5 TRANSMISSÃO**

O VEB é usualmente transmitido através da saliva e lavados de orofaringe (FITZPATRICK et al., 1999; CRAWFORD et al., 2001), através de contato íntimo, geralmente entre indivíduos susceptíveis e portadores assintomáticos do vírus (VERONESI et al., 2002).

O vírus pode ser encontrado na saliva de 15 a 20% dos indivíduos assintomáticos e soropositivos (NIEDERMAN et al., 1976). A eliminação nos casos assintomáticos é responsável pela maior parte da disseminação viral na população, uma vez que o vírus persiste na orofaringe por um período de até 18 meses após a infecção primária. A partir de então, é eliminado de forma intermitente por todos os indivíduos VEB-soropositivos, mesmo na ausência de doença clínica (NIEDERMAN et al., 1976; CANDEIAS & RÁCK, 1999). A excreção na saliva é mais freqüente em pacientes com MI e em imunocomprometidos (transplantados e SIDA) (CHANG et al.,

1978; FERBAS et al., 1992), chegando a 50% ou mais dos pacientes soropositivos (SIXBEY et al., 1984). Nessas imunodeficiências pode haver uma reativação do vírus e seu reaparecimento na saliva, geralmente sem sintomas clínicos (BROOKS et al., 2000).

Após o VEB atingir as células epiteliais da orofaringe e das glândulas salivares, atinge os linfócitos B, células alvo do vírus. A infecção ocorre exclusivamente a nível do sistema linforreticular humano, caracterizando-se a infecção conforme o tipo de célula infectada (MONTEIRO et al., 1998).

PEDNEAULT et al., (1998), realizaram um estudo com 62 crianças nascidas de mães HIV positivas, onde os autores sugerem que a criança infectada pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) adquire o VEB mais precocemente. Em contraste, a progressão da infecção pelo HIV não parece ser influenciada pelo VEB.

Entretanto, um outro estudo realizado por JENSON et al., (1999) com 556 crianças, nascidas de 517 mães HIV-1 positivas, tiveram os índices de infecção cumulativa pelo VEB similares aos índices de crianças não infectadas pelo HIV-1 até os 3 anos: 78 e 85%, respectivamente. Porém, a eliminação viral pela orofaringe foi maior nas HIV positivas ( $p < 0,001$ ).

A transfusão sangüínea e o transplante de órgãos também estão implicados na transmissão do VEB (JARDINE et al., 1991; LINHARES et al., 1993; WALKER et al., 1995; OYAMA et al., 1997; FITZPATRICK et al., 1999; VERONESI et al., 2002).

ABDO et al., (2001), realizando o perfil sorológico dos doadores de órgãos em Cuba, encontraram 46% de soropositividade para o VEB.

Nos transplantados renais imunossuprimidos, a infecção pelo VEB pode apresentar-se com um largo espectro clínico, desde soroconversão assintomática a desordens letais linfoproliferativas de células B (HANTO et al., 1985).

Assim, JARDINE et al., (1991), reportam um caso de um paciente com 42 anos, masculino, transplantado renal em uso de imunossupressor, previamente soronegativo para o VEB e que foi a óbito com quadro clínico bastante sugestivo de infecção aguda pelo vírus, além da soroconversão para o mesmo.

Além disso, pacientes com uremia são mais susceptíveis às infecções virais, especialmente ao VEB. YAMAMOTO et al., (1995), analisaram, através de IMF indireta, os soros de 61 pacientes em hemodiálise, 14 com diminuição da função renal e 27 controles saudáveis. Os pacientes urêmicos tiveram os maiores títulos de anticorpos IgG-VCA em relação aos controles ( $p < 0,01$ ). Os títulos de anti-EBNA foram significativamente maiores nos pacientes em que o período de diálise foi maior que 3 meses.

Entretanto, COELHO & SANTOS (2000), em estudo, utilizando o método ELISA com 60 indivíduos transplantados renais do Recife, encontraram 97% de positividade para o VEB. Enquanto que, nos 177 controles, 89% eram positivos ( $p=0,1141$ ). Embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa entre a população-controle e a transplantada, observou-se que dois indivíduos soronegativos antes do transplante tornaram-se soropositivos após o mesmo. Tal quadro sugere que além da transmissão do VEB através do transplante de órgãos, o vírus pode contribuir com episódios de infecção, reinfecção e até rejeição de órgãos. Os autores afirmam que o



acompanhamento aos pacientes deve ser considerado a fim de se determinar o papel do vírus no desenvolvimento de doenças linfoproliferativas pós-transplante.

O VEB também pode ser transmitido através do contato sexual (SIXBEY et al., 1986). NAHER et al., (1992), investigando o trato genital de ambos os sexos, através da Reação da Cadeia de Polimerase (PCR), detectaram o DNA do VEB em 28% (13/47) dos esfregaços epiteliais do colo uterino e 13% (6/45) do sulco coronário peniano. Os autores concluem que, em adição à cavidade oral, os tratos genitais feminino e masculino podem ser um reservatório para o vírus e que a transmissão sexual é possível. KAPRANOS et al., (2003) detectaram, através de PCR, o DNA viral em amostras de sêmen de pacientes atendidos numa clínica de infertilidade.

A infecção primária do VEB durante a gravidez é um evento raro, uma vez que a maioria das mulheres adquire a infecção durante a infância (LE et al., 1983). A reativação de infecção latente parece ocorrer mais freqüentemente em mulheres grávidas comparadas ao grupo controle. Entretanto, somente a infecção primária e não a reinfecção pode ser prejudicial ao embrião ou feto (FLEISHER & BOLOGNESE, 1984; COSTA et al., 1985).

Pouco se sabe sobre a infecção congênita do VEB (SCHUSTER & KRETH, 1992). Em raros casos, a embriopatia pode ocorrer como resultado de uma infecção materna primária no primeiro trimestre da gravidez (COSTA et al., 1985).

A infecção congênita pelo VEB foi reportada por SCHUSTER et al., (1993) em uma criança do sexo masculino que apresentava, ao nascimento, distrofias, hipotonia generalizada, hepatoesplenomegalia, petéquias e hematomas difusos, linfocitose e

trombocitopenia. Malformações estavam ausentes. Estudos sorológicos específicos sugeriram a infecção intra-útero, assim como a infecção primária materna. Outras infecções congênitas foram excluídas.

JUNKER et al., (1991), realizaram um estudo com 100 lactantes. Utilizando-se o método da hibridização, o genoma viral foi encontrado em 46% das amostras de leite materno. A prevalência do VEB aumentou no período de 3 a 12 semanas do pós-natal, atingindo um pico de 74%. Porém, os autores afirmam que estudos futuros são necessários para que se confirme o leite humano como causa de infecção precoce pelo VEB em crianças.

## **2.1.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

### **Mononucleose Infecciosa**

A incidência da MI nos EUA é de 45.2 casos/100000/ano (HEATH et al., 1972), sendo maior no grupo entre 15 e 24 anos e não varia entre os sexos, porém seu ápice ocorre dois anos antes no sexo feminino.

A síndrome é mais freqüentemente associada ao VEB, entretanto, muitos outros agentes também podem causar a MI. O diagnóstico é baseado nos achados clínicos, na presença de anticorpos heterófilos e linfocitose atípica (GODSHALL & KIRCHNER, 2000). Estudos sorológicos apontam que 10 a 20% dos casos de mononucleose infecciosa símile, os quais são heterófilos negativos, são causados por: citomegalovirus

(CMV), hepatite viral, herpes vírus tipo 6, toxoplasmose, rubéola, sarampo, adenovírus, HIV, assim como também reações a drogas (PETRELLA et al., 2001).

A MI é a única doença primária causada pelo VEB, sendo um exemplo clássico de doença linfoproliferativa usualmente benigna e autolimitada (HENLE & HENLE, 1972). Quando não complicada, a doença tem duração de 2 a 4 semanas, porém, ocasionalmente pode ser prolongada por vários meses; inclusive, a astenia pode perdurar por muitos anos (HENLE & HENLE, 1979; FITZPATRICK et al., 1999) e, em raros casos, a MI pode ter curso agressivo e resultar em complicações severas (DINULOS et al., 1994).

A maioria dos sintomas clínicos é devido à resposta imunológica do hospedeiro (SCHUSTER & KRETH, 1992). A idade do paciente influencia profundamente na expressão clínica da infecção pelo VEB. Em crianças, idosos e imunocomprometidos a sintomatologia clássica é diferenciada; na faixa etária pediátrica, a infecção primária pelo VEB é freqüentemente assintomática (MONTEIRO et al., 1998).

O período de incubação estimado da MI é de 30 a 50 dias em adultos jovens, podendo ser menor em crianças. O período prodrômico tem duração de 3 a 5 dias e caracteriza-se por sintomas inespecíficos, como cefaléia, astenia, mal estar, febre e calafrios (BAR et al., 1974, SCHUSTER & KRETH, 1992).

A doença apresenta uma tríade clássica caracterizada por faringite, febre e linfadenopatia (HENLE & HENLE, 1979).

A faringite severa é o sintoma que leva mais amiúde os pacientes a buscar assistência médica. Ela mantém-se máxima durante 5 a 7 dias, quando, então se resolve entre os 7 e 14 dias subseqüentes (NIEDOBITEK & YOUNG, 1994).

A febre, via de regra, oscila entre 38 e 39°C e persiste de 7 a 14 dias, podendo, ocasionalmente, continuar durante um longo período (MANDELL et al., 2001).

A linfadenopatia envolve principalmente a cadeia cervical posterior ou pode ser generalizada com linfonodos móveis e pouco dolorosos à palpação. Sua evolução é variável, mas quase nunca excede 3 semanas (OYAMA et al., 1997; FITZPATRICK et al., 1999; EPSTEIN, 2001).

A esplenomegalia está presente em 51% dos pacientes com MI. Outros sintomas menos comuns incluem cefaléia, hepatomegalia, náuseas, dor abdominal, icterícia e erupção cutânea (SCHUSTER & KRETH, 1992; GARTEN et al., 1992; FITZPATRICK et al., 1999). Indivíduos com deficiência imunológica são afetados por distúrbios imunoproliferativos, quando infectados pelo VEB (REA et al., 2002).

A linfocitose com atipia linfocitária é uma das principais características da MI. Entretanto, a atipia linfocitária não é patognomônica da doença. As linfocitoses relativa e absoluta estão presentes em cerca de 75% dos casos. Os linfócitos chegam a representar cerca de 80% do número total de leucócitos (REA et al., 2002). As células atípicas são vacuolizadas com o citoplasma grande, são as chamadas células de Downey (BROOKS et al., 2000). Somente uma pequena proporção dessas células atípicas são representadas por linfócitos B imortalizados; a maioria é célula T CD8 positiva do tipo citotóxico/supressor (SCHUSTER & KRETH, 1992). Sendo assim, essa

vasta expansão celular leva a uma diminuição da relação CD4/CD8 (TOMKINSON et al., 1989).

Neutropenia, trombocitopenia e níveis elevados de transaminases e fosfatase alcalina são achados freqüentes durante o primeiro mês da MI (REA et al., 2002). Além disso, durante a fase aguda da doença, os pacientes exibem elevado nível sérico de receptores da interleucina 2 (IL-R2), indicando uma intensa estimulação de células T (TOMKINSON et al., 1987).

Embora a maioria dos casos de MI apresente uma evolução benigna, complicações da doença podem acontecer ocasionalmente.

No sistema hematopoiético pode ocorrer anemia e anemia hemolítica auto-imune. A plaquetopenia pode ser severa, seu mecanismo é desconhecido, mas parece estar associado a fenômeno auto-imune. A leucopenia é geralmente discreta e autolimitada (VERONESI et al., 2002).

Hepatite e hepatoesplenomegalia são comuns, porém os testes de função hepática usualmente são pouco elevados. Falência hepática fulminante tem sido reportada em pacientes primariamente imunodeprimidos e em transplantados (DEVEREAUX et al., 1999), como também complicações hepatobiliares (DINULOS et al., 1994).

As complicações neurológicas ocorrem em menos de 1% dos casos e podem ser a única manifestação de infecção pelo VEB (VERONESI et al., 2002). Apesar dessas complicações serem a principal causa de morte da MI, a recuperação completa ocorre em cerca de 85% dos casos. Os quadros descritos incluem meningoencefalite,

cerebelite, Síndrome de Guillain-Barré, paralisia de Bell, neurite óptica, neuropatia do plexo braquial, mononeurites e mielite transversa (OYAMA et al., 1997).

HUNG et al., (2000) afirmam que, devido à diversidade das manifestações neurológicas da encefalite por VEB, o vírus deve ser considerado em qualquer doença neurológica aguda de etiologia incerta na população pediátrica.

A ruptura esplênica é uma complicação rara e grave. Pode ser manifestação inicial da MI ou ocorrer durante o curso da doença (SCHUSTER & KRETH, 1992).

As demais complicações relatadas são obstrução de vias aéreas superiores devido à hipertrofia do tecido linfóide, nefrite, glomerulopatias, pneumonite intersticial, pericardite e miocardite. Casos fatais em virtude da MI são um evento raro, embora a evolução para o óbito, devido a sepse, tenha sido descrita (MANDELL et al., 2001; VERONESI et al., 2002).

O tratamento da MI não complicada é suportivo, mas corticosteróides podem beneficiar o tratamento das complicações severas como obstrução das vias aéreas, trombocitopenia grave e anemia hemolítica (VERONESI et al., 2002). Devido ao fato de 50% dos casos de ruptura esplênica estarem associados com trauma, atividades físicas devem ser evitadas durante a fase aguda da doença (GODSHALL & KIRCHNER, 2000). O uso de antivirais específicos, como o aciclovir, não é recomendado. O agente antiviral metilenociclobutano, um análogo nucleosídeo da adenina, tem se mostrado um potente inibidor da replicação do VEB em cultura de células (WANG et al., 2002).

## **Síndrome Hemofagocítica associada ao VEB**

Uma inusual consequência da MI é a síndrome hemofagocítica associada ao VEB (SHA-VEB), primeiramente descrita por RISDALL et al., (1979). É vista comumente em crianças (MORITANI et al., 2001). A patogênese dessa complicação é desconhecida (SHCUSTER & KRETH, 1992).

Essa rara desordem é caracterizada por febre, hepatoesplenomegalia, disfunção hepática, anormalidades da coagulação, pancitopenia, hiperferritinemia e hipertrigliceridemia. Os exames da medula óssea e linfonodos revelam proliferação histiocitária benigna e marcada fagocitose das células vermelhas normais (SULLIVAN et al., 1985; MORITANI et al., 2001). A SHA-VEB pode remitir completamente ou ter uma deterioração progressiva e fulminante com 30% de mortalidade (CHMAIT et al., 2000). Também é uma condição paraneoplásica que pode evoluir para uma verdadeira neoplasia (MORITANI et al., 2001). Os pacientes com SHA-VEB geralmente têm carga viral maior que os pacientes com MI (KIMURA et al., 2002).

## **Infecção Crônica pelo VEB**

Usualmente, a MI ocorre apenas uma vez na vida, mas há casos reportados de recorrências. As exacerbações de uma doença não resolvida ou a transição para um curso crônico podem ocorrer, principalmente, em pacientes imunodeprimidos (SCHUSTER & KRETH, 1992). A reativação do VEB pode resultar em uma doença

rara, grave e crônica, a qual pode persistir durante anos. Sua patogênese, porém é desconhecida (MAEDA et al., 1999).

Os raros indivíduos que possuem atividade crônica do VEB têm febre, linfadenopatia persistente, hepatoesplenomegalia, hepatite, má-absorção intestinal, pancitopenia, anormalidades neurológicas, astenia e cefaléia, caracterizando a síndrome da fadiga crônica em adultos (MORITANI et al., 2001). A mortalidade nessa síndrome é alta, 50-61%, e é secundária à falência de órgãos ou a desordens linfoproliferativas malignas (KIMURA et al., 2003).

O quadro caracteriza-se por defeitos de imunidades humoral e celular. Os pacientes portadores dessa doença têm um padrão sorológico de resposta característico com altos títulos de IgG-VCA e IgG-AE e baixo título de anticorpos anti-EBNA, além da diminuição da atividade das células natural killer (SCHUSTER & KRETH, 1992).

MAEDA et al., (1999) realizaram um estudo em que o DNA viral foi quantificado, através da PCR, nos linfócitos periféricos. Foram estudadas 54 crianças, 15 das quais, tinham curso crônico do VEB; 16, com MI e 23 eram saudáveis. A replicação viral declinou nas crianças com MI e persistiu por anos naquelas com atividade crônica do VEB. Os autores concluem que a persistência de altas cargas virais é um possível critério diagnóstico para o curso crônico da doença.

KIMURA et al., (2001), analisaram 30 pacientes com atividade crônica do VEB; nem todos os casos tiveram altos títulos de anticorpos VEB específicos, entretanto, todos tiveram altas cargas virais.



## **Cânceres associados ao VEB**

O VEB está associado a uma série de tumores linfóides e epiteliais, muitos desses tumores, porém, são raros ou ocorrem em alta incidência apenas em certas regiões geográficas (HERRMANN & NIEDOBITEK, 2003). As características epidemiológicas, fatores de risco, incidência e interação vírus-hospedeiro de cada um desses tumores devem ser consideradas individualmente (HSU & GLASER, 2000). NADAL, (1998), afirma que os tumores associados ao VEB representam um problema médico relevante, principalmente em imunodeprimidos.

Entre as principais neoplasias, encontram-se o Linfoma de Burkitt, Carcinoma da Nasofaringe e Doença de Hodgkin. Outros cânceres também estão associados ao VEB, entre eles, linfomas de células T, linfomas não-Hodgkin, leiomiomas, carcinomas gástricos, tímico, pulmonar e das glândulas salivares (HSU & GLASER, 2000; NEUGUT et al., 1996; CHAN et al., 2001) e granulomatose linfomatóide (MORITANI et al., 2001). Muitos cânceres envolvidos na infecção pelo HIV estão correlacionados com outros vírus oncogênicos como o VEB, herpes vírus tipo 8 e o papilomavírus (LAUNAY & GUILLEVIN, 2003). Nos pacientes com SIDA, encontramos o linfoma de células B (FITZPATRICK et al., 1999). Isso sugere que o VEB pode afetar vários tipos celulares diferentes (CHAN et al., 2001).

## **Linfoma de Burkitt**

O Linfoma de Burkitt (LB) é um tumor monoclonal de células B VEB-associado. A doença predomina em crianças e no sexo masculino; a relação homem/mulher na África é 8:5, na América, 2:1.

O LB possui características clínicas e epidemiológicas peculiares. Embora seja encontrado em todo o mundo, é endêmico em certas regiões da África Equatorial e Papua Nova Guiné (SCHUSTER & KRETH, 1992). O LB também é encontrado na Europa, EUA e outros países ocidentais, mas nas populações caucasianas cerca de 80% dos casos parecem não estar relacionados com o VEB, contrastando, assim, com o que se observa no LB africano, onde essa associação foi mostrada em 97% dos casos descritos (LINDAHL et al., 1974; HENLE & HENLE, 1979). Estes achados sugerem a existência de duas formas distintas do LB: uma, associada ao VEB, que ocorre endemicamente na África e só esporadicamente em outras partes do mundo, e uma outra, não associada ao VEB, ocorrendo raramente em outras partes do mundo, inclusive na África (PANNUTI, 1981).

A doença apresenta-se na sua forma africana típica, primariamente como um tumor extralinfático, que se origina nos ossos da mandíbula (SANTOS et al., 2002).

Enquanto os dados soroepidemiológicos mostram que a infecção primária pelo VEB nas regiões de prevalência do LB ocorrem, principalmente, no grupo etário de 1 a 3 anos, observa-se a incidência máxima deste linfoma no grupo etário de 6 a 8 anos (HENLE & HENLE, 1979). O intervalo entre a soroconversão para o VEB e a incidência

máxima de LB indica que o desenvolvimento do tumor poderia estar relacionado a uma infecção primária tardia, rara na região, ou a um evento secundário, o qual ocorreria alguns anos após a infecção primária (PANUTTI, 1981). Um estudo prospectivo com 42000 crianças em Uganda demonstrou que as crianças que desenvolviam o LB tiveram infecção severa pelo VEB durante os primeiros anos de vida (De THÉ, 1997).

Nas regiões onde o agente da malária, *Plasmodium falciparum*, é holoendêmico, a incidência do tumor é aumentada em até 20 vezes (STILLER & PARKIN, 1996; De THÉ, 1997). Há uma intensa estimulação imune pela malária, e o ataque agudo do *P falciparum* diminui, transitoriamente, o controle das células T na infecção do VEB (WHITTLE et al., 1984). OJI & IKE, (1999) afirmam que a interação entre a malária, a infecção viral e a desnutrição, são importantes na etiologia desse tumor. Em adição, a malária aguda tem se mostrado estar associada com o aumento periférico de células B hospedeiras transformadas pelo VEB (LAM et al., 1991). Entretanto, muitos pacientes com LB exibem uma resposta normal de células T específicas (ROONEY et al., 1985).

O papel do vírus na patogênese tumoral permanece desconhecido (SCHUSTER & KRETH, 1992). NERI et al., (1991), demonstraram que a infecção pelo VEB precede a expansão clonal das células neoplásicas, sugerindo que o vírus contribui essencialmente para o crescimento tumoral.

BACCHI et al., (1996) afirmam que a incidência do LB no Brasil é intermediária entre a forma endêmica equatorial africana e a forma esporádica dos EUA. Os autores analisaram 24 casos de LB, através de hibridização *in situ*, e detectaram 17 casos

(71%) com presença do DNA viral nas células tumorais. Os autores concluem que o VEB desempenha um papel importante na patogênese do LB no Brasil.

O diagnóstico é formado pelo reconhecimento do quadro clínico e de achados histológicos e citoquímicos característicos. O tumor é muito sensível à quimioterapia, entretanto, a resposta ao tratamento depende do estadiamento tumoral (OJI & IKE, 1999).

### **Carcinoma da Nasofaringe**

O Carcinoma da Nasofaringe (CNF) é um tumor de células epiteliais, onde o VEB é constantemente detectado (PATHMANATHAN et al., 1995). A neoplasia é encontrada de forma endêmica no Sudeste da China, Norte e Leste da África, Alasca, estendendo-se à Europa e Norte dos EUA (De THÉ, 1997; SANTOS et al., 2002). Em tais regiões, a infecção primária pelo VEB ocorre geralmente nos primeiros anos de vida. No entanto, o CNF é uma doença predominante em adultos, de modo que a infecção primária geralmente precede o desenvolvimento tumoral em muitos anos (PANUTTI, 1981). O tumor acomete adultos de 20 a 50 anos, estando os homens mais susceptíveis que as mulheres, numa proporção de 2:1 (BROOKS et al., 2000; MORITANI et al., 2001). Crianças e adolescentes também podem ser acometidos (SCHUSTER & KRETH, 1992).

BERTELLI et al., (1984) realizaram um estudo com 50 pacientes portadores de câncer da rinofaringe, cujos resultados demonstraram que, independente do tipo

histológico da lesão, 64% dos pacientes portadores de neoplasias da rinofaringe apresentaram soropositividade para o VEB. Assim como KUMAR et al., (2001) demonstraram que a positividade sorológica para o VEB, utilizando o IgG Elisa, foi maior nos pacientes com CNF, comparados com aqueles com câncer esofágico e/ou nos controles saudáveis.

Pacientes com CNF têm anticorpos IgA anti-VCA e EA, possivelmente refletindo uma produção local de anticorpos (SCHUSTER & KRETH, 1992). Esses anticorpos anti-VEB da classe IgA são encontrados muito raramente em controles normais, e, quando presentes, são sempre anti-VCA, mesmo assim em títulos baixos (BERTELLI, 1984).

Em 1969, ITO et al., relataram o encontro de títulos elevados de anticorpos para o VEB em 90% de pacientes chineses, portadores de CNF, e em 60% de pacientes japoneses. A população-controle apresentava títulos positivos baixos e cerca de 10 a 20% não os apresentavam.

## **Doença de Hodgkin**

A Doença de Hodgkin (DH) é caracterizada pelas células de Reed-Sternberg (RS): células grandes, com dois núcleos proeminentes, “olhos de coruja”. Há uma distribuição bimodal da idade, com um pico aos 20 anos e um segundo pico aos 50. Clinicamente caracteriza-se por linfadenopatia indolor, febre, perda de peso, sudorese noturna e prurido. A DH é um dos cânceres mais comuns na infância e adolescência.

Porém, pouco se sabe sobre sua etiologia (STILLER, 1998). O VEB está associado em 40% dos casos de DH nos países desenvolvidos. A incidência da doença é marcada pela heterogeneidade quanto à idade, sexo, raça, localização geográfica e classe social (GLASER et al., 1997). SERRAINO et al., (1991) realizaram um estudo no Nordeste da Itália com 122 casos de DH e 613 controles. Afirmam os autores que história de MI foi um importante preditor para o risco de desenvolver DH, em particular o subtipo esclerose nodular (OR=13,1, IC=95%).

Em uma comparação de casos pediátricos do Brasil e Reino Unido, uma grande proporção de casos brasileiros eram VEB-células de RS positivos comparados com os do Reino Unido. Isso foi atribuído à baixa idade e ao subtipo de celularidade mista encontrados nas séries brasileiras (ARMSTRONG et al., 1993).

ELGUI et al., (2002) estudaram 96 casos de DH em adolescentes e adultos provenientes dos Estados do Ceará e São Paulo, onde a infecção pelo VEB foi encontrada em 64% dos casos. Concluem que a DH no Brasil é altamente associada ao VEB. Entretanto, as diferenças geográficas refletem os subtipos histológicos e a distribuição etária.

O genoma do VEB pode ser detectado nas células de RS. Estudos moleculares, usando a hibridização *in situ*, ou de imunohistoquímica da proteína de membrana de latência LMP-1, têm identificado infecção latente do VEB em mais de 50% dos tumores (GLASER et al., 1997).

## **Desordens Linfoproliferativas**

O VEB está associado a desordens linfoproliferativas em pacientes com imunodeficiência congênita ou adquirida (QUINTANILLA et al., 1998). Esses pacientes possuem imunidade mediada por células T e são incapazes de controlar a proliferação de células B infectadas pelo VEB. Eles apresentam sintomas de MI ou febre e linfoproliferação localizada ou disseminada, envolvendo linfonodos, fígado, pulmão, rins, medula óssea, sistema nervoso central ou intestino delgado (SANTOS et al., 2002).

### **2.1.7 OUTRAS DOENÇAS ASSOCIADAS**

Além de estar associado à neoplasia, o VEB também está relacionado a outras doenças. O encontro de altos títulos de anticorpos anti-VCA-IgG, quando comparados com controles normais, tem sido observado em uma série de doenças. Entre elas: a artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico (LES), (YAMAMOTO et al., 1995; HARLEY & JAMES, 1999); sarcoidose, (PANUTTI, 1981); pseudotumor inflamatório, (MORITANI et al., 2001) e, nos pacientes imunodeprimidos, a leucoplasia oral pilosa (IKEDIABI & TYRING, 2002). Todavia, em todas essas afecções os títulos de anticorpos são bem inferiores aos observados na MI, LB e CNF (PANUTTI, 1981).

HARLEY & JAMES (1999) demonstraram que 99% (116/117) dos pacientes jovens com LES tinham sorologia positiva para o VEB, comparados com 70% (107/153)

dos controles ( $p < 0.00000000001$ ). Os autores concluem, porém, que os resultados são consistentes com uma relação entre VEB e LES, mas não estabelecem o VEB como um fator etiológico para o LES.

### 2.1.8 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção pelo VEB é, usualmente, clínico e confirmado por testes sorológicos (GARTEN et al., 1992). A correta utilização da pesquisa de anticorpos VEB-específicos é de grande importância para o diagnóstico diferencial (BAUER, 1994).

O diagnóstico laboratorial da infecção causada pelo VEB pode ser realizado através de métodos diretos e indiretos.

**Métodos diretos** - compreendem o isolamento viral e a identificação do vírus e/ou antígeno viral através de diversas técnicas.

Cultura de células. O vírus requer células B humanas isoladas recentes, ou linfócitos obtidos do sangue de cordão umbilical para a sua replicação (COELHO & SANTOS, 2000). Essa técnica, porém, não é utilizada rotineiramente. O isolamento do vírus na secreção oral é de pequeno valor, pois o mesmo é encontrado em um grande percentual de pessoas sadias (VERONESI et al., 2002).

Microscopia eletrônica. É um método mais rápido, porém não permite identificar o VEB, pois sua morfologia é idêntica aos outros vírus do grupo herpes.



Técnicas moleculares. A detecção de DNA tem sido de grande impacto no diagnóstico das viroses (NIESTERS, 2002). Estas técnicas permitem caracterizar o genoma viral, além de fornecer um diagnóstico rápido, sensível e específico. Entre elas, destacam-se a PCR e hibridização *in situ*, porém não são aplicadas na rotina para o diagnóstico laboratorial. O DNA viral é identificado a partir de biópsias, em linfócitos B periféricos (BAI et al., 1997; AMATUNA et al., 1998; ROGERS et al., 1998).

**Métodos indiretos ou sorológicos** – permitem a detecção de anticorpos específicos para o vírus. São métodos largamente utilizados e confiáveis para o diagnóstico das infecções humanas por ele causadas. Existem várias técnicas, inespecíficas e específicas, empregadas na pesquisa de anticorpos para o VEB.

Reação de Paul-Bunnel. É um método indireto, inespecífico, que detecta anticorpos heterófilos, os quais reagem com antígenos de superfície de eritrócitos de carneiro e cavalo, mas não com antígenos de células renais de cobaia. Estes anticorpos são predominantemente da classe IgM e estão presentes em cerca de 90% dos pacientes com MI durante algum momento de sua evolução (MANDELL et al., 2001). Convém assinalar que, segundo SUMAYA et al., (1985), de um modo geral, em crianças, os anticorpos heterófilos estão ausentes, daí inferir-se que o emprego da Reação de Paul-Bunnel é um método limitado quando aplicado a essa faixa etária.

A detecção de anticorpos anti-VEB, que é um teste indireto específico, ajuda no diagnóstico da MI quando os anticorpos heterófilos são negativos (10% dos casos) ou naqueles cujos sintomas são atípicos (VERONESI et al., 2002).

Para a caracterização sorológica específica, os métodos considerados de referência têm sido os seguintes:

IMF indireta. (IgM e IgG anti-VCA). O anticorpo IgM-VCA é particularmente usado no diagnóstico de infecção inicial, desde que se eleva somente nesse período. Em 2 semanas, são substituídos por anticorpos IgG-VCA, que persistem por toda vida (BROOKS et al., 2000).

ELISA. É o método mais rotineiramente utilizado. É uma técnica rápida, simples e muito sensível, mas sua especificidade depende da qualidade do antígeno utilizado (REA et al., 2002). Detecta IgG anti-EBNA, IgM, IgG e IgA anti-EA. Uma vez que a resposta sorológica, após a infecção primária pelo VEB, pode ser altamente variável, faz-se necessário determinar o VCA-IgG, VCA-IgM e anti-EBNA em todos os casos a fim de se obter o diagnóstico conclusivo. Tanto a soroconversão para IgG-VCA como EBNA, ocorrem na infecção aguda pelo VEB e esses anticorpos persistem por toda a vida (BAUER, 1994).

WAKIGUCHI et al., (1998) e TANG et al., (1998), afirmam que o método ELISA é mais sensível que a IMF indireta.

MONSO et al., (1992) afirmam que a detecção do anticorpo VCA-IgM deve ser sempre realizada em pacientes menores de 4 anos. Caso os anticorpos heterófilos (Paul-Bunnell) e o IgM sejam negativos, os autores recomendam que outra sorologia específica seja realizada para o VEB em qualquer grupo etário.

Os antígenos são usados como marcadores de infecção no nível celular, e os anticorpos gerados contra eles são úteis no diagnóstico de infecções causadas pelo VEB (Quadro1).

**Quadro 1: Anticorpos específicos para o VEB**

Anticorpo	Aparecimento	Persistência	Pacientes Com anticorpo (MI)	Comentários
VCA:IgM	Fase aguda	1-2 meses	100%	Indicado para diagnosticar infecção primária. Ausente na reativação.
IgG	Fase aguda	toda a vida	100%	Indicado para diagnosticar infecção ativa ou pregressa em estudos epidemiológicos.
EA: EA-D	3-4meses	3 a 6 meses	70%	Presença indica doença grave. Presente em pacientes com CNF.
EA-R	várias semanas após a infecção	meses a anos		Presente em título elevado em pacientes com LB africano. Útil no diagnóstico de reativação do VEB em imunodeprimidos.
EBNA	3 a 6 semanas após a infecção	Toda a vida	100%	Aparência tardia do anti-EBNA na MI é útil no diagnóstico de infecção primária se o exame de IgM anti-VCA não for disponível.

Fonte: Adaptado de SCHOOLEY RT et al., 1986

REA et al., (2002), determinaram a presença de anticorpo IgM-VCA e IgG-VCA, o IgG EBNA por IFM e ELISA durante a infecção aguda no 1º, 2º, 6º e 48º meses, numa série de casos em 95 pessoas com MI. Neste estudo, a doença aguda foi caracterizada pela presença de IgG-VCA e IgM-VCA (ELISA) e pela ausência de EBNA na maioria, mas não em todos os pacientes. Durante o seguimento, os anticorpos VCA-IgG permaneceram detectáveis em todos os pacientes, enquanto que os VCA-IgM declinaram, enquanto que os níveis de anticorpos EBNA elevaram-se com a evolução da doença.

### **2.1.9 EPIDEMIOLOGIA**

O VEB é um agente ubíquo, encontrado em todos os grupos étnicos estudados. A infecção com esse vírus normalmente ocorre na criança e é subclínica. Mais de 90% das crianças são infectadas antes dos 10 anos de idade e, na vida adulta 90 a 95% das populações demonstram anticorpos contra o vírus. No entanto, pouco se sabe sobre a infecção viral na infância (CHAN et al., 2001). Quando a infecção ocorre na adolescência ou no adulto jovem, pode causar a MI clássica (De THÉ et al., 1982).

Ao longo dos anos, vários estudos soropidemiológicos para o VEB têm sido realizados através da IFM indireta e ELISA, em diferentes populações do mundo (LEVY & HENLE, 1966; HENLE & HENLE, 1966; LANG et al., 1977).

Mesmo os grupos populacionais isolados adquirem precocemente os anticorpos contra o VEB, incluindo as regiões mais remotas e as populações mais isoladas, como

as ilhas Aleutas, no Alasca, (TISCHENDORF et al., 1970), as tribos Tiriyo, Xikrin, Mekranoyti e Kaxuyana, da Amazônia (BLACK et al., 1970; MONTEIRO et al., 1998), e os nativos da Papua Nova Guiné e Ilhas Salomão (LANG et al., 1977).

A distribuição dos anticorpos varia consideravelmente de acordo com o padrão de higiene, idade, área geográfica e o desenvolvimento sócio-econômico das regiões e populações estudadas (NIEDERMAN et al., 1970; LANG et al., 1977; HAQUE et al., 1996). Assim, nas populações de baixo nível sócio-econômico, a maioria, senão todas as crianças, já possuem anticorpos para o VEB nos primeiros 5 anos de vida. A infecção primária tende a ocorrer de forma assintomática ou oligossintomática nesse grupo, logo após o declínio dos anticorpos maternos (BIGGAR et al., 1978).

A maioria das infecções por VEB, na infância, não é facilmente distinguível de muitas outras viroses comuns a essa faixa etária (SUMAYA et al., 1975), porém quando a infecção ocorre na adolescência ou no adulto jovem, pode causar a MI (De THÉ et al., 1982).

Nas populações de alto estrato sócio-econômico, a aquisição de anticorpos ocorre de forma gradual e mais tardiamente, muitas vezes na adolescência ou na vida adulta (PANNUTI, 1981).

NIEDERMAN et al., (1970), em seu trabalho com grupos de adultos jovens nos EUA, Filipinas e Colômbia, demonstraram que nos dois últimos países, raros casos de MI foram descritos. Contudo, de acordo com HENLE & HENLE (1970), a infecção primária do VEB nos EUA ocorre predominantemente antes dos 6 anos.

Em áreas urbanas dos EUA, cerca de 50% das crianças com 1 ano, 80 a 90% das crianças com mais de 4 anos e 90% dos adultos, apresentam anticorpos contra o VEB. Além disso, estudos realizados na cidade de Houston mostraram que a infecção pelo VEB ocorre muito antes e mais comumente nas crianças do que as infecções causadas pelo herpes simples ou o CMV (PORTER et al., 1969).

GOLUBJATNIKOV et al., (1973), em seu trabalho realizado com 643 crianças mexicanas, demonstraram que a aquisição do VEB é precoce. Nesse estudo, a positividade foi de 32% nas crianças entre 6 e 12 meses; 84% entre 1 e 4 anos e 100% dos adolescentes entre 15 e 17 anos. Não houve, porém, diferença significativa entre os sexos.

SUMAYA et al., (1975), estudando 109 famílias (462 indivíduos) de uma comunidade rural da Louisiana, constataram que a percentagem de indivíduos com anticorpos anti-VCA, até um ano de idade, foi 45,5% e de 84% no grupo entre 2 e 5 anos. Os resultados diferem dos encontrados em Uganda (KAFUKO et al., 1972) e México (GOLUBJATINIKOV et al., 1973), onde até o primeiro ano de vida mais de 80% das crianças têm anticorpos contra o VEB. DEMISSIE & SVEDMYR, (1969) reportaram que 69% de garotas suecas com idade até 10 anos tinham anticorpos detectáveis contra o VEB, e um estudo soropidemiológico da Bélgica mostrou que 51% das crianças até 4 anos eram soropositivas para o VEB, chegando aos 85% aos 19 anos (LAMY et al., 1982).

Similarmente, os resultados de um estudo realizado por HOSSAIN (1987), na Arábia Saudita, demonstrou claramente a aquisição gradual de anticorpos anti-VEB,

onde VEB-VCA esteve presente em 50% das crianças com idade acima de 4 anos e em 68 a 71% das crianças entre 8 e 14 anos. Em adultos jovens sauditas, a presença destes anticorpos chega a 85-89%, valores próximos aos obtidos em adultos jovens das Filipinas e Colômbia. Entretanto, tais resultados são bem maiores que aqueles encontrados em estudantes americanos da Universidade de Yale, com idade entre 17 e 18 anos, em que a prevalência do anticorpo anti-VEB foi de 26 a 38% (NIEDERMAN et al., 1970).

TSEGA et al., (1987), afirmam que a exposição precoce ao vírus, provavelmente é a causa da rara manifestação clássica da MI em adultos jovens de Bangladesh. A alta prevalência foi similar às encontradas em outros estudos soroepidemiológicos em Gana (BIGGAR et al., 1974), México (GOLUBJATNIKOV et al., 1973), Uganda (KAFUKO et al., 1972) e em grupos de baixo poder sócio-econômico no Texas (PORTER et al., 1969).

A detecção dos anticorpos anti-VEB foi determinada no Sul da Itália, em 3732 crianças saudáveis, com idade variando entre 0 e 10 anos (LEOGRANDE & JIRILLO, 1993). Anticorpos IgG-VCA foram encontrados em 2713 crianças (73%). A soropositividade foi alta no primeiro semestre de vida (84%), declinou entre 6 e 12 meses (66%) e entre 1 e 2 anos (44%). Após 2 anos, a frequência aumentou progressivamente entre 5 e 7 anos (80%) e entre 8 e 10 anos (82%). Os pesquisadores afirmam nessa região a infecção primária pelo vírus ocorre precocemente e a imunidade primária adquirida aparece após os 4 anos.



COUR et al., (1991) realizaram um estudo com 759 indivíduos de 6 meses a 50 anos, procedentes das zonas urbanas e rurais da Espanha e México. A soroprevalência global foi de 81% em Madri, 90% em Guadalajara e 85% nas zonas rurais de ambos os países. Não houve diferença estatística comparando-se a procedência ou o sexo dos indivíduos. Por outro lado, a soroprevalência esteve relacionada com os níveis sócio-econômicos, tanto das áreas urbanas como rurais, ( $p < 0,001$ ) e os níveis de anticorpos aumentaram com a idade,  $p < 0,025$  nas zonas urbanas e  $p < 0,05$  nas áreas rurais.

WAGNER et al., (1994), através de IMF indireta e ELISA, detectaram anticorpos anti-IgG de 1047 adultos com idade entre 18 e 90 anos. A prevalência aumentou, com a idade, de 77% entre 18 e 20 anos a 100% dos indivíduos entre 81 e 90 anos. Nesse estudo alemão, houve diferença significativa entre a sorologia dos pacientes dos sexos masculino e feminino. As mulheres tiveram maiores títulos de anticorpos em relação aos homens ( $p < 0,01$ ).

Em Santiago, foram estudados 633 indivíduos saudáveis agrupados por idade e nível sócio-econômico. A prevalência total do VEB foi de 77%. Metade das crianças de baixo e médio poder sócio-econômico já teriam sido infectadas aos 2 anos de idade, comparadas com 6% encontradas nas de alta condição sócio-econômica ( $p < 0,01$ ). Entretanto, na faixa etária de 20 anos, 90% do total da amostra tinha anticorpos específicos para o VEB. Esses dados demonstram que o vírus é comum naquela cidade, ocorrendo precocemente nas crianças com baixo poder sócio-econômico (FERRÉS et al., 1995). Os resultados obtidos situam o Chile junto ao Brasil, no que se observa a aquisição precoce do VEB (PANNUTI, 1981).

Em estudo soroepidemiológico realizado em Bangladesh, os estudiosos afirmam que pouco se sabe sobre a infecção do VEB no Sul da Ásia. Os anticorpos anti-VCA foram detectados pela IMF indireta, sendo coletados 374 soros de pacientes com idade variável entre 15 dias e 90 anos; obteve-se uma prevalência de anticorpo IgG-VCA de 82%. Nas crianças até um ano, foram encontrados anticorpos para o VEB em 43%. A presença de anticorpos IgG-VCA foi de 88% no grupo de idade entre 2-10 anos e mantido acima de 85% após essa idade (HAQUE et al., 1996).

CROWCROFT et al., (1998), estudaram 552 crianças escocesas com idade entre 7 e 11 anos, utilizando um método de radioimunoensaio para pesquisa de anticorpos anti-VEB na saliva das mesmas. Os resultados obtidos foram em torno de 90% de positividade para o VEB. Os autores concluíram, nesta análise, que os fatores familiares como, compartilhar camas, número de fumantes no domicílio, número de familiares na casa, entre outros, foram mais importantes que os fatores escolares.

CHAN et al., (2001) realizaram um estudo longitudinal com 66 crianças de Hong Kong, onde foi verificada a presença de anticorpos anti-VEB por IMF. As amostras sanguíneas dessas crianças foram retiradas desde o nascimento até os dois anos de idade, com intervalo de 4 meses entre as coletas. Evidenciaram, ainda, os pesquisadores, a soroconversão do IgG-VCA em 61% das crianças acima de 2 anos e concluem que a abrupta infecção durante a infância, após o período de 8 meses, é uma característica marcante da infecção primária viral, na qual uma barreira protetora dos anticorpos maternos impede a doença antes desse período. A barreira placentária protege eficazmente os neonatos e as crianças até os 6 meses de vida. Isto pode

explicar, mesmo que parcialmente, o porquê de, ao contrário da ocorrência na adolescência, a infecção primária do VEB nos primeiros meses de vida é, muitas vezes assintomática ou oligossintomática, indistingüível de outras infecções virais comuns (BIGGAR et al., 1978; KIEFF et al., 1996; CHAN et al., 2001).

Na Tailândia, PANCHAROEN et al., (2001), entre janeiro e dezembro de 1997, realizaram um estudo de soroprevalência IgG-VEB em crianças de 0 a 15 anos. Dos 589 casos estudados, 327 eram meninos e 262 eram meninas com idade média de 3.9 anos. A prevalência encontrada do VEB foi de 50, 73, 92, 97 e 98% em crianças nas idades de 0-2, 3-5, 6-8, 9-11 e 12-14 anos, respectivamente. Excluindo-se as crianças com menos de 6 meses, o total da prevalência foi de 68%, daí os autores concluírem que a soroprevalência da infecção pelo VEB aumenta com a idade e chega a 90% ou mais depois dos 6 meses. Entre junho e dezembro de 2001, PANCHAROEN et al., analisaram 425 crianças de 6 meses a 15 anos. O método utilizado foi o ELISA e a percentagem de crianças com anticorpo IgG-VEB positiva também aumentou com a idade, perfazendo um total de 73% das crianças positivas.

Em um estudo com crianças cubanas, através de IMF indireta, LE RIVEREND et al., (1987), afirmam que 15% das crianças até os 2 anos, tinham anticorpos para o VEB, elevando-se para 73% aos 4 anos.

MARTÍNES et al., (2001) realizaram um estudo transversal com 268 adolescentes da província de Guadalajara, determinando a prevalência de anticorpo IgG-VEB através técnica ELISA. A positividade encontrada foi de 73,5%. Quando se relacionou o local de residência, o estudo demonstrou que 66% dos que residiam no

meio urbano eram soropositivos e 81% dos que residiam no meio rural mexicano apresentavam anticorpos para o VEB ( $p < 0,05$ ).

Em 2002, POLZ-DACEWICZ et al., estudaram a prevalência de CMV e VEB em crianças hospitalizadas, pelo método ELISA. Os resultados obtidos indicaram que as infecções pelo CMV e VEB são comuns em imunodeprimidos. Dos pacientes soropositivos, 40% tinham diagnóstico de câncer, entre os quais leucemias e linfomas, sendo a co-infecção detectada em 14% das crianças infectadas.

MORRIS et al., (2002) estudaram a associação entre VEB e o vírus herpes simples tipos 1 e 2 (HSV-1 e 2) em 2893 indivíduos na Inglaterra e País de Gales, onde encontraram maior associação com o HSV-1.

MEKMULLICA et al., (2003) realizaram um estudo tipo caso-controle com 257 crianças tailandesas com idade entre 6 meses e 2 anos, nas quais a positividade viral foi de 36,2%. Os autores concluem que a idade maior que um ano, além do baixo nível sócio-econômico, são fatores de risco para aquisição do VEB.

Em estudo turco OZKAN et al., (2003), investigaram a soropositividade para o VEB em 540 amostras de indivíduos assintomáticos, sendo encontrada a prevalência de 99,4% ( $p < 0,05$ ). Os estudiosos concluem que a infecção pelo VEB é comum na região de Elazig, na Turquia.

No Brasil, são poucos os estudos dedicados à epidemiologia do VEB. Análises realizadas em São Paulo mostraram que 70 a 80% da população têm anticorpos para o VEB aos 12 anos (CANDEIAS & PEREIRA, 1970; CARVALHO et al., 1975; BERTELLI et al., 1984).

CARVALHO et al., (1981), em trabalho realizado na cidade de São Paulo, afirmam que a MI clássica também ocorre em países em desenvolvimento, porém em uma faixa etária mais baixa do que a observada nos países desenvolvidos. Explicam que esses achados se devem ao fato de que, embora a infecção pelo VEB em crianças tenda a ser assintomática ou não característica, a pequena percentagem destas infecções que se expressam clinicamente como MI típica, representaria, em termos absolutos, um número grande de casos.

PANNUTTI et al., (1981), declaram que através da utilização de testes os quais permitam o diagnóstico de casos heterófilo-negativos, como a pesquisa de anticorpos da classe IgM VEB-específicos, observa-se que o número de casos na infância, em países em desenvolvimento, é, inclusive, maior do que o número de casos em adolescentes e adultos jovens.

MONTEIRO et al., (1998), entre junho de 95 e junho de 96, coletaram 1116 amostras de soro, sendo: 853, oriundos de pacientes atendidos no ambulatório, com suspeita clínica de MI, e 263 amostras de soro de indivíduos assintomáticos, procedentes da comunidade de Belém no Pará. Todas as amostras foram analisadas pelo método ELISA, num total de 72,5% apresentando anticorpos IgG para o VEB, com índices de prevalência de 67% e 90% a níveis ambulatorial e comunitário, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Dentre esses, entretanto, no grupo mais diferenciado economicamente, obtiveram-se taxas inferiores a 60%. Os pesquisadores chegaram à conclusão de que a esses resultados sustentam a hipótese da aquisição de anticorpos estaria associada ao padrão de higiene e condições sócio-econômicas da população

estudada, originando uma imunidade precoce já a partir da primeira infância. Além de que, os dados obtidos sugerem a ampla transmissibilidade do vírus.

Em um outro estudo, MONTEIRO et al., (1998) analisaram os soros de 234 crianças e adolescentes com suspeita clínica de MI, atendidas em Belém no período de junho a dezembro de 95. As amostras foram testadas quanto a presença de anticorpos da classe IgG e IgM anti-VCA através do ELISA. Dentre as 234 amostras analisadas, a soropositividade em termos de IgG foi de 56%. E, 10% das crianças e adolescentes apresentaram presença de anticorpos IgM-VEB. Os autores indicam que aos 6 anos metade das crianças já foram infectadas pelo vírus.

#### **2.1.10 PREVENÇÃO**

O isolamento de pacientes na fase aguda da MI não é necessário, pois a transmissão do VEB requer contato íntimo (VERONESI et al., 2002). A primeira sugestão de que a infecção pelo VEB deveria ser prevenida com vacina foi dada por EPSTEIN em 1976. As doenças associadas ao VEB são um forte incentivo para o desenvolvimento da vacina. E, como sua consequência haverá decréscimo na incidência de alguns tumores associados ao vírus (EPSTEIN, 1976; CHAN et al., 2001; EPSTEIN, 2001; MOSS et al., 2001, WALLING et al., 2003; BHARADWAJ & MOSS, 2003).

### **3 HIPÓTESE**

Existe diferença no perfil sorológico para o vírus Epstein-Barr nas crianças de 8 meses a 12 anos atendidas no Ambulatório de Pediatria e Puericultura Geral do Hospital das Clínicas (HC) – UFPE em relação ao padrão soroepidemiológico mundial?

---

## 4 OBJETIVOS

### Objetivo Geral

- ✓ Estudar o perfil sorológico em relação ao VEB em crianças de 08 meses a 12 anos de idade, atendidas nos Ambulatórios de Pediatria e Puericultura Geral do Hospital das Clínicas – UFPE, em relação ao vírus Epstein-Barr.

### Objetivos Específicos

- ✓ Determinar a prevalência do VEB em crianças de 08 meses a 12 anos de idade, aplicando a técnica imunoenzimática (ELISA) para detecção das imunoglobulinas IgG anti-VEB.
  - ✓ Caracterizar a amostra estudada quanto à: fatores biológicos (sexo, faixa etária); fatores sócio-econômicos (frequência escolar, procedência, número de pessoas no domicílio, presença de adolescentes no domicílio, escolaridade do chefe de família, renda do chefe da família, forma de abastecimento de água, tipo de moradia e número de cômodos) amamentação e hemotransfusão entre os casos positivos e negativos para a infecção pelo VEB.
-



## **5 CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS**

### **5.1 COLETA DE DADOS**

A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora, autora do presente trabalho. Para cada criança foi realizada uma coleta sangüínea.

Os responsáveis pelos pacientes foram informados sobre a pesquisa e, tendo concordado, assinaram um termo de consentimento livre esclarecido (Anexo 1). Foi preenchido o questionário através de entrevistas realizadas pela pesquisadora (Anexo 2). Para cada criança foi realizada uma entrevista.

### **5.2 POPULAÇÃO E LOCAL DE ESTUDO**

#### **População**

A população foi constituída por crianças com idade entre 08 meses e 12 anos, de ambos os sexos, provenientes dos ambulatórios de Pediatria e Puericultura Geral do HC – UFPE.

#### **Local**

Os Ambulatórios de Pediatria e Puericultura do HC-UFPE são centros de referência em saúde da Região Nordeste. A população atendida nestes ambulatórios é proveniente do Recife, região metropolitana, interior do Estado de Pernambuco, assim como de outros Estados da Região Nordeste.

Ela é resultante de uma demanda espontânea ou da triagem feita pelo Serviço de Pronto Atendimento funcionando nesse hospital.

O HC-UFPE é uma instituição vinculada ao Ministério da Educação e do Desporto, com função básica de apoiar o ensino de graduação e pós-graduação dos Centros de Ensino da Universidade Federal de Pernambuco. Atua como hospital-escola e centro de pesquisa científica em todas as áreas médicas, e integra o Sistema Único de Saúde do Estado de Pernambuco (SUS-PE), prestando serviços médico-hospitalares e atendimento ambulatorial à população do Estado de Pernambuco e da Região Nordeste ([www.ufpe.br](http://www.ufpe.br)).

As amostras de sangue foram coletadas no Laboratório Central do HC, enquanto que os procedimentos laboratoriais foram desenvolvidos no Setor de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo-Asami (LIKA)-UFPE, que desenvolve estudos na área de virologia humana, especialmente sob os aspectos sorológicos, virológicos e de biologia molecular do vírus Epstein-Barr, vírus do grupo herpes, vírus da dengue, visando a contribuir para a melhoria da qualidade do ensino e da pesquisa em virologia no Estado de Pernambuco ([www.lika.ufpe.br](http://www.lika.ufpe.br)).

Foram realizadas também as hematimetrias dos pacientes, com o objetivo de beneficiá-los através dos resultados hematimétricos e, a partir daí, investigar a etiologia e realizar o tratamento adequado de uma possível anemia. Neste caso, as amostras foram enviadas ao setor de Hematologia do Laboratório Central do HC-UFPE.

### 5.3 DESENHO DO ESTUDO

O tipo de estudo adotado foi o transversal, que investiga a relação entre exposição-infecção em uma determinada população. Ele permite estimar a frequência da doença e dos fatores de risco, identifica grupos na população, além de informar sobre a situação num dado momento (PEREIRA et al., 1995).

### 5.4 PROBLEMAS METODOLÓGICOS: A QUESTÃO DAS “BIAS”

#### Vantagens

- simplicidade e baixo custo
- rapidez
- objetividade na coleta de dados
- não há necessidade de seguimento das pessoas
- facilidade para obter amostra representativa da população
- boa opção para descrever as características dos eventos na população

#### Limitações

- condições de baixa prevalência exigem amostra de grande tamanho
- possibilidade de erros de classificação (erros técnicos)
- os pacientes curados ou falecidos não aparecem na casuística dos casos (viés de prevalência)
- dados de exposição atual podem não representar a exposição passada

- a exposição ocorrida no passado é dado de maior importância
- a relação cronológica entre os eventos pode não ser facilmente detectável
- a associação entre exposição e doença, refere-se à época de realização do estudo e pode não ser a mesma da época de aparecimento da doença
- não determina risco absoluto (incidência)
- interpretação dificultada pela presença de fatores de confundimento.

## 5.5 CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

### **Variável dependente**

#### **Soropositividade para os anticorpos IgG anti-VEB.**

A ocorrência da soropositividade para o VEB foi diagnosticada pela detecção de IgG anti-VEB por técnica imunoenzimática (ELISA) (Vircell, SL - Granada - Espanha), sendo considerados positivos os exames que apresentaram densidade óptica igual ou superior a 0.9 e negativos os valores abaixo de 0.9.

### **Variáveis independentes**

**Sexo**- masculino ou feminino

**Idade**- Intervalo de tempo entre a data de nascimento e a data da coleta da amostra. No estudo presente, foi entre 08 meses a 12 anos.

#### **Frequência escolar da criança-**

a)freqüenta escola

b) não frequenta escola

**Procedência-** os pacientes foram classificados como procedentes de Recife e Região Metropolitana: Olinda, Jaboatão dos Guararapes, Itamaracá, Paulista, Abreu e Lima, Camaragibe, Moreno, São Lourenço da Mata, Igarassu, Itapissuma, Araçoiaba, Cabo de Santo Agostinho, Ipojuca) e do interior do Estado.

**Número de pessoas que moram no domicílio**

a) até 3 pessoas

b) 4 ou mais pessoas

**Presença de adolescentes no domicílio**

a) Sim

b) Não

**Escolaridade do chefe da família- definido como a última série cursada com aprovação**

a) Não estudou

b) Pré-escolar e alfabetização

c) 1º grau (ensino fundamental)

d) 2º e 3º graus (ensino médio e superior)

**Renda do chefe da família**

a) menos que 1 salário mínimo

b) 1 salário mínimo

c) 2 a 3 salários mínimos

d) acima de 4 salários mínimos

**Abastecimento de água**

a) Rede geral

b) Poço

**Tipo de moradia**

a) Própria

b) Alugada

c) Outro

**Número de cômodos**

a) De 1 a 2

b) De 3 a 4

c) 5 ou mais

**Amamentação**

a) Sim

b) Não

**Hemotransfusão**

a) Sim

b) Não

## **5.6 PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA**

### **Coleta das amostras**

Foram colhidos 3 mL de sangue venoso de cada indivíduo estudado, colocados em tubos secos, etiquetados e acondicionados em depósito de isopor e transportados ao setor de Virologia do LIKA- UFPE.

Outros tubos com anticoagulante e 3 mL de sangue, etiquetados e acondicionados em depósito de isopor, foram transportados ao Laboratório Central do HC, setor de hematologia para realização da hematimetria.

### **Identificação e registro**

Chegando ao LIKA, as amostras foram registradas e, em seguida, centrifugadas durante 10 minutos a 1500 rpm para retirada do soro (1mL); foram colocados, a seguir, em tubos do tipo Eppendorf e estocados a  $-20^{\circ}$  C, para a realização dos testes sorológicos.

### **Técnica imunoenzimática- ELISA para determinação de anticorpos Anti-VEB**

A pesquisa de anticorpos IgG, específicos do VEB, realizou-se através do método imunoenzimático (ELISA) qualitativo, dotado de 90% especificidade e 99% de sensibilidade. Foram utilizados “kit ” anti-EBV enzygnost (Vircell, SL - Granada - Espanha).

**Princípio metodológico-** Os anticorpos IgG específicos contra o VEB, presentes na amostra testada, ligam-se aos antígenos fixados à superfície dos poços de reação da placa de reação. A estes anticorpos vem ligar-se o conjugado anti IgG humano. A parte enzimática do conjugado reage com a solução do cromógeno produzindo uma coloração azul.

Esta reação é interrompida mediante adição de solução de interrupção, coloração amarelada. A intensidade do amarelo depende da atividade dos anticorpos IgG específicos do vírus contidos na amostra. A leitura da reação é realizada através de espectrofotômetro, utilizando o filtro de 450 nm. A técnica foi realizada de acordo com as instruções do fabricante do “kit”.

## **5.7 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA**

Para o cálculo do tamanho da amostra, foram utilizados os percentuais derivados do trabalho de Ferrés et al., (1995), onde se observou uma frequência de 51% de soropositividade para o VEB, em crianças de baixo nível sócio-econômico, avaliada através da detecção de IgG-VCA pela técnica ELISA, em uma população constituída por 663 indivíduos no Chile. Aceitando-se um erro de 10% e um nível de confiança de 99,9%, o tamanho total da amostra para o cálculo da prevalência foi de 378 indivíduos.

## **5.8 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Crianças com doenças agudas ou crônicas.



## 5.9 ASPECTOS ÉTICOS

O Projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da UFPE, sob protocolo de pesquisa número: 219/2002-CEP/CCS. Todos os responsáveis pelos menores foram informados sobre o estudo e, tendo concordado, assinaram um termo de consentimento (Anexo 1). As informações que possam identificar os pacientes não foram divulgadas.

## 5.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a realização dos objetivos propostos, foram utilizadas técnicas de estatística descritiva, através de tabelas e gráficos ilustrativos e de estatística inferencial, através da obtenção de intervalos de confiança e da aplicação de testes estatísticos.

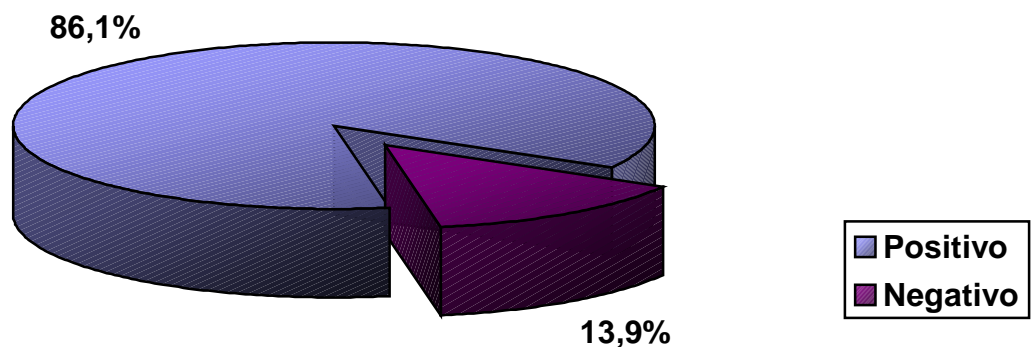
A entrada das informações no banco de dados foi executada através de dupla digitação, com posterior comparação dos dois arquivos através do recurso VALIDATE. A análise dos dados foi processada no software EPI-INFO 6.0.

A princípio, foi feita uma análise descritiva dos dados por meio de distribuições de frequência em todas as variáveis. Na busca de associações com a variável dependente, utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson com correção de Yates, quando indicado, e em alguns casos, o teste não paramétrico de Fischer.

Os testes foram analisados com 95% de confiabilidade ( $p < 0,05$ ).

## 6 RESULTADOS

De acordo com o gráfico 1, a prevalência de VEB em crianças de 8 meses a 12 anos, atendidas nos ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE, foi de 86,1%.



**Gráfico 1. Distribuição das crianças atendidas segundo resultado da sorologia para o VEB. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.**

Com relação aos pacientes estudados, mais da metade (58,8%) foram do sexo masculino, não havendo associação estatística significativa com a positividade para o VEB (Tabela 1).

A respeito da faixa etária, foi observada uma associação significativa, houve um aumento na prevalência da sorologia com o aumento da idade. O percentual encontrado foi de 63,6; 81,1; 91,3; 92,7 e 95,1% em crianças nas idades de 8 meses a menos de 2, 2 a 5, 5 a 7, 7 a 10 e 10 a 12 anos, respectivamente (Tabela 1).

**Tabela 1. Distribuição das crianças atendidas, de acordo com sexo e faixa etária com o resultado da sorologia para o VEB. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.**

Variáveis	Sorologia (Elisa IgG)				Total	
	Positivo		Negativo		n	%
	n	%	n	%		
<b>Sexo</b>						
Masculino	195	87,1	29	12,9	224	58,8
Feminino	133	84,7	24	15,3	157	41,2
				$\chi^2 = 0,42$ $p = 0,515$		
<b>Faixa etária</b>						
De 8 meses a menos de 2 anos	28	63,6	16	36,4	44	11,5
De 2 a menos de 5 anos	90	81,1	21	18,9	111	29,1
De 5 a menos de 7 anos	63	91,3	06	8,3	69	18,1
De 7 a menos de 10 anos	89	92,7	07	7,3	96	25,2
10 a 12 anos	58	95,1	03	4,9	61	16,0
				$\chi^2 = 30,05$ $p < 0,001$		

Em relação à variável frequência escolar, a associação com a positividade para o VEB se mostrou significativa, haja vista que 90,8% dos positivos freqüentavam a escola e, no grupo de VEB negativo, o percentual foi de 72,7% (Tabela 2).

**Tabela 2. Distribuição das crianças atendidas de acordo com o resultado da sorologia para o VEB e a frequência escolar. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.**

Frequente a escola/creche	Resultado (Elisa IgG)				Total	
	Positivo		Negativo		N	%
	n	%	n	%		
Sim	256	90,8	26	9,2	282	74,0
Não	72	72,7	27	7,3	99	26,0
<b>Total</b>	<b>328</b>	<b>(86,1)</b>	<b>53</b>	<b>(13,9)</b>	<b>381</b>	<b>100,0</b>
				$\chi^2 = 19,94$ $p < 0,001$		

Estratificando-se as crianças em idade escolar (maiores de 5 anos), dos que freqüentam a escola, 93,3% tinham sorologia positiva para o VEB. Dentre os que não freqüentavam, 87,5% também foram positivos, não havendo diferença estatística significativa (Tabela 3).

**Tabela 3. Distribuição das crianças atendidas, maiores de 5 anos, segundo o resultado da sorologia para o VEB e a freqüência escolar. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.**

Freqüenta a escola	Resultado (Elisa IgG)				Total	
	Positivo		Negativo		N	%
	n	%	n	%		
Sim	196	93,3	14	6,7	210	96,3
Não	07	87,5	01	12,5	08	3,7
Total	203	(93,1)	15	(6,9)	218	100,0
$\chi^2 = 0,41$					$p = 0,440$	

De acordo com a procedência, não houve diferença significativa entre as crianças que residiam em áreas urbana e rural, segundo a positividade, para o VEB. Nas crianças da região metropolitana do Recife, a prevalência foi de 87,5% e no interior, de 78,4% ( $p=0,078$ ). Ressalte-se que 86,6% dos atendimentos foram de procedentes da região metropolitana (Tabela 4).

**Tabela 4. Distribuição das crianças atendidas, segundo o resultado da sorologia para o VEB e procedência. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.**

Cidade onde mora	Resultado (Elisa IgG)				Total	
	Positivo		Negativo		n	%
	n	%	N	%		
Recife/ Região metropolitana	288	87,5	41	12,5	329	86,6
Interior	40	78,4	11	21,6	51	13,4
<b>Total</b>	<b>328</b>	<b>(86,1)</b>	<b>52</b>	<b>(13,9)</b>	<b>380</b>	<b>100,0</b>

$\chi^2 = 3,10$      $p = 0,07$     \* 1 não informou

De acordo com o número de pessoas que moram no domicílio, incluindo a criança, observou-se que nos domicílios com até 3 pessoas, a frequência de positividade foi de 84,2% e naqueles com 4 ou mais pessoas foi de 88,7%. Não ocorrendo associação estatisticamente significativa (Tabela 5).

**Tabela 5. Distribuição das crianças atendidas, segundo o resultado da sorologia para o VEB e número de pessoas que moram no domicílio. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.**

Número de pessoas	Resultado (Elisa IgG)				Total	
	Positivo		Negativo		n	%
	N	%	n	%		
Até 3	186	84,2	35	15,8	221	58,2
4 ou mais	141	88,7	18	11,3	159	41,8
<b>Total</b>	<b>327</b>	<b>(86,1)</b>	<b>53</b>	<b>(13,9)</b>	<b>380</b>	<b>100,0</b>

$\chi^2 = 1,57$      $p = 0,209$     \* 1 não informou

Conforme a Tabela 6, nos domicílios em que residiam adolescentes o percentual de sorologia positiva para o VEB foi de 93,3%, enquanto que nos domicílios sem adolescentes o percentual foi 83,8% havendo, pois, associação estatisticamente significativa.

**Tabela 6. Distribuição das crianças atendidas, segundo o resultado da sorologia para o VEB e presença de adolescente no domicílio. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.**

Presença de Adolescente no domicílio	Resultado				Total	
	Positivo		Negativo		N	%
	N	%	n	%		
Sim	83	93,3	06	6,7	89	23,5
Não	243	83,8	47	16,2	290	76,5
<b>Total</b>	<b>321</b>	<b>(85,8)</b>	<b>53</b>	<b>(14,2)</b>	<b>379</b>	<b>100,0</b>
	$\chi^2 = 5,07$		p = 0,024		* 2 não informaram	

Os resultados da análise dos aspectos sócio-econômicos mostraram que, em relação à escolaridade, há uma redução no percentual de positivos com o aumento da escolaridade do chefe da família. Porém, a associação não foi significativa ( Tabela 7).

A renda do chefe da família, a forma de abastecimento de água, o tipo de moradia, não foram associados com a soropositividade para o VEB; tanto as menores quanto as maiores faixas de renda tiveram altas freqüências (Tabela 7).

**Tabela 7. Distribuição das crianças atendidas, segundo aspectos sócio-econômicos com o resultado da sorologia para o VEB. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.**

Variáveis sócio-econômicas	Resultado (Elisa IgG)				Total	
	Positivo		Negativo			
	n	%	n	%	n	%
<b>Escolaridade do Chefe da Família*</b>						
Não estudou	27	93,1	02	6,9	29	8,0
Pré escolar/alfabetização	12	92,3	01	7,7	13	3,6
1º grau (fundamental)	179	86,1	29	13,9	208	57,1
2º e 3º grau (médio e superior)	93	81,5	21	18,5	114	31,3
					$\chi^2 = 3,29$ p = 0,348	
<b>Renda do Chefe da Família**</b>						
Menos de 1 salário mínimo(SM)	51	79,7	13	20,3	64	18,3
De 2 a 3 SM	189	89,2	23	10,8	212	60,6
4 ou mais SM	62	83,7	12	16,3	74	19,1
					$\chi^2 = 4,22$ p = 0,121	
<b>Abastecimento de água***</b>						
Rede geral	281	85,4	48	14,6	329	87,3
Poço	43	89,6	05	10,4	48	12,7
					$\chi^2 = 0,60$ p = 0,437	
<b>Tipo de Moradia</b>						
Própria	276	87,3	40	12,7	316	83,4
Alugada	37	78,7	10	21,3	47	12,4
Outro	13	81,3	03	18,8	16	4,2
					$\chi^2 = 2,84$ p = 0,241	
<b>Número de cômodos</b>						
De 1 a 2	19	95,0	01	5,0	20	5,2
De 3 a 4	80	84,2	15	15,8	95	24,9
5 ou mais	229	86,1	37	13,9	266	69,8
					$\chi^2 = 1,61$ p = 0,447	
* 17 não informaram		** 28 não informaram			*** 4 não informaram	

Quando relacionada a positividade para o VEB com a amamentação, não houve associação estatisticamente significativa. Em ambos os grupos, amamentados ou não, houve uma alta prevalência para o vírus ( $p=0,695$ ) (Tabela 8).

**Tabela 8. Distribuição das crianças atendidas, segundo o resultado da sorologia para o VEB e amamentação. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.**

Amamentação	Resultado (Elisa IgG)				Total	
	Positivo		Negativo		n	%
	n	%	n	%		
Sim	284	85,5	48	14,5	332	89,0
Não	36	87,8	05	12,2	41	11,0
Total	320	(85,8)	53	(14,2)	380	100,0
	$\chi^2 = 0,15$		$p = 0,695$		* 8 não informaram	

Em relação à variável hemotransusão, apenas 5,1% das crianças pesquisadas foram transfundidas. Não havendo associação estatisticamente significativa com a sorologia para o VEB (Tabela 9).



**Tabela 9. Distribuição das crianças atendidas, segundo o resultado da sorologia para o VEB e hemotransfusão. Ambulatórios de pediatria e puericultura geral do Hospital das Clínicas – UFPE.**

Hemotransfusão	Resultado				Total	
	Positivo		Negativo		n	%
	n	%	n	%	n	%
Sim	15	78,9	04	21,1	19	5,1
Não	306	95,3	49	13,8	355	94,9
Total	321	(85,8)	53	(14,2)	374	100,0
	$\chi^2 = 0,78$		p = 0,326		* 7 não informaram	

## 7.DISSCUSSÃO

A infecção pelo vírus Epstein-Barr (VEB) atinge quase toda a população mundial (CRAWFORD, 2001). Sendo as manifestações clínicas mais importantes a mononucleose infecciosa (MI) e desordens linfoproliferativas que ocorrem mais comumente em adultos jovens (KARAJANNIS et al., 1997; GROTTTO et al., 2003). Entretanto, a maioria das infecções primárias ocorre de forma subclínica durante a infância (CRAWFORD & ALLDAY, 1988).

A prevalência da infecção pelo VEB é alta, variando entre 60,6% a 95% e segundo alguns autores, esta ocorre muito mais precocemente e mais comumente na infância que infecções por outros vírus herpes (PORTER et al., 1969; GOLUBJATNIKOV et al., 1973; FERRÉS et al., 1995; HAQUE et al., 1996; CHAN et al., 2000; PANCHAROEN et al., 2001; GROTTTO et al., 2003; BHARADWAJ & MOSS, 2003).

No Brasil e em nosso estado, há uma escassez de dados referentes à epidemiologia do VEB. Por isso neste trabalho, procurou-se compreender o contexto sócio econômico e demográfico da população para melhor conhecer a atual situação da soroprevalência do VEB em Pernambuco.

Investigações elaboradas em São Paulo, registraram percentuais que variam de 60 a 80%, ocorrendo até os 12 anos de idade (CANDEIAS & PEREIRA, 1970). Estudos realizados em populações indígenas da Amazônia registram elevada prevalência para esse agente (BLACK et al., 1970). No estudo de MONTEIRO et al., (1998) em Belém, a prevalência viral foi superior a 80% nos indivíduos pertencentes ao nível sócio econômico baixo e inferior a 60,1% no

grupo mais diferenciado economicamente. Isso sugere que a prevalência de infecção pelo VEB no Brasil e em Recife (86,1%) é semelhante à mundial.

Poucos são os estudos que correlacionam o sexo com a positividade para o VEB. Para a maioria dos autores não há diferença estatística na prevalência viral entre os sexos (GOLUBJATNIKOV et al., 1973; SUMAYA et al., 1975; COUR et al., 1991; HAQUE et al., 1996; OZKAN et al., 2003). Embora, para HEATH et al., (1972) e WAGNER et al., (1994) nos países desenvolvidos, o sexo feminino se infecta mais precocemente que o masculino. Entretanto, alguns estudos mostraram a correlação entre os títulos de anticorpos e o sexo feminino para alguns vírus como, poliovírus, vírus da rubéola e vírus da hepatite B (MICHAELS & ROGERS, 1971). SUMAYA et al., (1975) encontram resultados semelhantes com maiores títulos de anticorpos anti-VEB no sexo feminino. Também para o citomegalovírus, vírus da família *Herpesviridae*, teve sua prevalência influenciada pelo sexo feminino (LUBY & SHASBY, 1972).

No estudo de Uganda, KAFUKO et al., (1972) encontraram uma alta proporção nos títulos de anticorpos para o VEB em garotas pré-escolares quando comparadas com garotos. Por outro lado, CHAN et al., (2001) encontraram diferença estatisticamente significativa na soroconversão de infantis do sexo masculino em relação ao feminino no primeiro ano de vida.

Na presente pesquisa não foi observada correlação entre o sexo e a infecção pelo VEB, corroborando com a maioria dos autores que afirmam que o sexo e a prevalência para o VEB não apresentam correlação. Os resultados obtidos diferiram dos estudos realizados em adultos. A pesquisa foi realizada com crianças o que torna mais difícil analisar a variável sexo.

Na maioria dos estudos a prevalência para o VEB aumenta de acordo com a faixa etária, onde os indivíduos mais velhos têm maior positividade viral. Nesse trabalho foi observada uma associação significativa entre a faixa etária e a prevalência viral, onde houve um aumento na sorologia com o aumento da idade. O percentual em menores de 2 anos foi de 63,6% e em maiores de 5 anos a prevalência foi acima de 90%. Os resultados estão de acordo com os obtidos por CHAN et al., (2001) onde os autores encontraram uma soroconversão de 60,6% durante os primeiros dois anos de vida das crianças chinesas. Para MEKMULLICA et al., (2003) crianças com idade entre 1 e 2 anos têm risco 3.64 vezes maior de maior prevalência viral em relação as crianças entre 6 meses e 1 ano.

A transmissão do VEB se dá principalmente pela saliva, entretanto também ocorre através do leite materno, trato genital, transfusão sangüínea, transplante de órgãos e hemodiálise (JARDINE et al., 1991; JUNKER et al., 1991; SCHUSTER & KRETH 1992; NAHER et al., 1992; LINHARES et al., 1993; WALKER et al., 1995; YAMAMOTO et al., 1995, FERRÉS et al., 1995). Embora, OZKAN et al., (2003) não encontraram correlação entre a prevalência viral e hemotransfusão.

Em crianças pré-escolares, a alta prevalência de anticorpos sugere que a transmissão do VEB é muito precoce sendo maior que para outras viroses como o sarampo e a rubéola (GOLUBJATNIKOV et al., 1973).

Os resultados obtidos para a variável amamentação não revelaram associação significativa entre a sorologia viral. As crianças amamentadas ou não apresentaram uma alta prevalência. Entretanto, JUNKER et al., (1991) afirmam que estudos futuros são necessários para que se confirme o leite humano como possível via de transmissão viral.

Quanto à variável hemotransfusão, sua análise foi inviabilizada porque apenas 5,1% (19/374) das crianças foram submetidas à transfusão sanguínea, o que torna um n pequeno para que seja avaliado estatisticamente.

Estudos mostram correlação entre a prevalência viral e o nível sócio econômico. As taxas de aquisição dessa virose variam entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento, onde nos países industrializados a prevalência do VEB também é alta, porém, com aquisição tardia do vírus.

A maioria das populações estudadas nos EUA, Grã-Bretanha e Oeste Europeu exibem um gradual aumento de anticorpos contra o VEB com o aumento da idade. A aquisição precoce da infecção tem sido reportada na América do Sul, Leste Europeu, Ásia, África e comunidades rurais dos EUA.

O alto nível sócio econômico aparece como um fator “protetor” da exposição ao vírus durante a infância, principalmente nos primeiros dois anos (MEKMULLICA et al., 2003). Após esse período, a exposição ao VEB aumenta progressivamente alcançando taxas de soroprevalência similares aos grupos de adultos jovens (SUMAYA et al., 1975; COUR et al., 1991; FERRÉS et al., 1995). Mesmo os indivíduos que vivem em comunidades isoladas aparentemente adquirem a infecção pelo VEB em idade precoce (LANG et al., 1977). No trabalho apresentado não houve correlação entre a positividade viral e o nível sócio-econômico, provavelmente pela uniformidade da amostra estudada com relação a essa variável.

O perfil soropidemiológico do VEB mostrou-se diferente em função da área em que viviam os indivíduos. Assim, em uma comunidade rural da Lousiana (EUA)

SUMAYA et al., (1975) encontraram 84% de positividade para o vírus em crianças de 2 a 5 anos e, com o aumento da idade a prevalência chegou próximo a 100%. No entanto, COUR et al., (1991) não encontraram diferença significativa na prevalência viral entre as populações urbanas e rurais das cidades de Guadalajara e Madri.

Nas crianças pesquisadas, também não foi encontrado diferença significativa entre as áreas urbana e rural em relação a positividade viral. Porém, vale ressaltar que a maioria dos pacientes do estudo era proveniente da comunidade urbana (86,6%), o que torna difícil uma análise estatística fidedigna sobre esse aspecto.

Os fatores que influenciam na aquisição precoce do vírus coexistem em diversos perfis epidemiológicos relacionados a fatores sócioeconômicos podendo ser: baixo padrão de higiene, tamanho da família, condições sanitárias, escolaridade e ocupação do responsável (no caso das crianças), tamanho da moradia e número de pessoas no domicílio e/ou que dividem a mesma cama (FERRÉS et al., 1995; HAQUE et al., 1996; OZKAN et al., 2003).

Contudo, SUMAYA et al., (1975) não encontraram correlação entre a prevalência viral e o tamanho da casa em que viviam seus pacientes. Assim como GOLUBJATNIKOV et al., (1973) não encontraram associação entre a prevalência e o número de habitantes no domicílio. Embora, FERRÉS et al., (1995) e OZKAN et al., (2003) tenham encontrado associação estatisticamente significativa em relação a essas variáveis.

Os resultados da alta prevalência situam Recife (86,1%) junto aos países em desenvolvimento: Uganda, México, Gana, Arábia Saudita, China, Chile e

Tailândia (KAFUKO et al., 1972; GOLUBJATNIKOV et al., 1973, BIGGAR et al., 1974; HOSSAIN et al., 1987; KANGRO et al., 1994; FERRÉS et al., 1995; PANCHAROEN et al., 2001). Isso pode ser explicado devido a esses países possuírem padrões sócio- econômicos similares.

Assim como em outros países em desenvolvimento devido à precoce exposição viral é raro o surgimento da clássica MI em adultos jovens recifenses.

Em países desenvolvidos a prevalência é baixa. DEMISSIE & SVEDMYR (1969) encontraram apenas 31% das garotas suecas abaixo dos 10 anos, com anticorpos anti-VEB.

A aquisição precoce do vírus pode ser benéfica em uma comunidade com alta incidência de infecção. As medidas de controle tais como melhoramento do nível sanitário podem produzir um aumento transitório na freqüência das manifestações clínicas clássicas (mononucleose infecciosa), na medida em que há um maior número de susceptíveis em idades maiores. Todavia, quando há melhora nas condições sanitárias da população reduz-se a circulação viral

Conhecer a prevalência de anticorpos IgG para o vírus Epstein-Barr em crianças assintomáticas foi importante porque a nível regional não se dispõe de estudos que avaliem as características do VEB e sua magnitude epidemiológica.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

√ A prevalência do VEB em crianças do Hospital das Clínicas (Recife-Pernambuco) foi elevada semelhante aos países em desenvolvimento.

√ A infecção pelo VEB mostrou associação estatisticamente significativa com a idade, frequência escolar e o número de adolescentes no domicílio. Houve um escalonamento da prevalência, aumentando com a idade.

√ Não se observou diferença estatisticamente significativa entre a infecção pelo VEB e o sexo, a procedência, o número de pessoas que moram no domicílio, o padrão sócio-econômico, a amamentação e a hemotransfusão



## 9 SUGESTÕES

- √ Realização de estudos prospectivos em outras populações seriam importante para que se tenha uma visão mais precisa dos aspectos soropidemiológico do VEB.
- √ Aplicação de medidas preventivas direcionadas ao melhoramento do nível sócio econômico da população reduzirá a elevada prevalência da infecção viral.
- √ A importância do desenvolvimento da vacina se dá pela frequência e gravidade das doenças associadas ao vírus, entre elas MI e tumores VEB-relacionados.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS AK, LICHTMAN AH, POBER JS. The relationships between Epstein-Barr virus, malignancy and immunodeficiency. In: Cellular and Molecular Immunology, WB Saunders, 2nd edition. 1994;363.
- ABDO CA, SUÁREZ SO, GARCÍA NME, CASTELLANOS GR, GÓMEZ PF, PARELLADA BJ, ALVAREZ PA, RAFAEL TB, CASTELLANOS B et al. Características clinicoepidemiológicas de un grupo de donantes multiorgánicos utilizados para o transplante de órganos en Cuba. *Ver Neurol.* 2001; 33(12): 1117-1119.
- AMMATUNA P, CAPONE F, GIAMBELLUCA D, PIZZO I, D'ALIA G, MARGIOTTA V. Detection of Epstein-Barr (EBV) DNA and antigens in oral mucosa of renal transplant patients without clinical evidence of oral hairy leukoplakia (OHL). *J Oral Pathol Med.* 1998; 27(9): 420-427.
- ARMSTRONG AA, ALEXANDER FE, PINTO PR et al. Association of Epstein-Barr virus with paediatric Hodgkin's disease. *Am J Pathol.* 1993; 142:1683-1688.
- BACCHI MM, BACCHI CE, ALVARENGA M, MIRANDA R, CHEN YY, WEISS LM. Burkitt's lymphoma in Brazil: strong association with Epstein-Barr virus. *Mod Pathol.* 1996; 9(1):63-67.
- BAI X, HOSLER G, ROGERS BB, DAWSON DB, SCHEUERMANN RH. Quantitative polymerase chain reaction for human herpesvirus diagnosis and measurement of Epstein-Barr virus burden in post-transplant lymphoproliferative disorder. *Clin Chem.* 1997; 43(10):1843-1849.
- BAR RS, DeLOR CJ, CLAUSEN KP, HURTUBISE P, HENLE W, HEWETSON F. Fatal Infectious Mononucleosis in a Family. *New Eng J Med.* 1974; 290(7): 363-367.
- BAUER G. Epstein-Barr virus: significance of and possibilities in laboratory diagnosis. *Therapeust Umschau. Rev Therap.* 1994; 51 (8): 558-562.
- BERTELLI AP, PADUA A, CARVALHO RP, LUISI A, AGOSTINE AS. Estudo epidemiológico, terapêutico e de relação com o vírus Epstein-Barr, do câncer da nasofaringe em São Paulo- Brasil. *Anais Paul Med Cir.* 1984; 111(4): 51-62.
- BHARADWAJ M, MOSS DJ. Epstein-Barr virus vaccine: a cytotoxic T cell-based approach. *Expert Rev Vaccines.* 2003;1(4):467-476.

- BIGGAR RJ, HENLE W, FLEISHER G, BÖCKER J, LENNETTE ET, HENLE G. Primary Epstein-Barr virus infections in African infants I: Decline of maternal antibodies and time of infection. *Int J Cancer*. 1978; 22: 239-243.
- BLACK FL et al. Prevalence of antibody against virus in Tiriyo, an isolate Amazon tribe. *Amer J Epidem*. 1970; 91:430-438.
- BROWN NA, MILLER G. Immunoglobulin expression by human B lymphocytes clonally transformed by Epstein-Barr virus. *J Immunol*. 1982;28:24-29
- BROOKS GF, JAWETZ E, MELNICK JL, ADELBERG EA, BUTEL JS, ORNSTON NL. *Microbiologia Médica*, 21<sup>a</sup> ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000.
- BURKITT D. A Sarcoma involving the jaws in African children. *Brit J Surg*. 1958; 46: 218-223.
- BURKITT D. Determining the climatic limitations of children's cancer common in Africa. *Brit med J*. 1962; 2:1019-1023.
- CANDEIAS JAN, PEREIRA MS. A survey for EB virus antibody in adults and children of different ages. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1970; 12:333-338.
- CANDEIAS JAN, RÁCZ ML. *Viroses linfáticas, glandulares e linfocitárias*. In: *Microbiologia*. 3<sup>a</sup> ed São Paulo. Ed Atheneu. 1999; 73: 519-522.
- CARVALHO RPS et al. EBV infections in Brazil. I Occurrence in normal persons, in lymphomas and in leukemias. *Int J Cancer*. 1975; 11: 191-201.
- CARVALHO RPS et al. EBV infections in Brazil. III: Infections mononucleosis. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1981; 23:4.
- CHAN KH, TAM JSL, PEIRIS JSM, SETO WH, Ng MH. Epstein-Barr Virus (EBV) infection in infancy. *J Clin Virol*. 2001; 21(1): 57-62.
- CHANG RS, LEWIS JP, REYNOLDS RD et al. Oropharyngeal excretion of Epstein-Barr virus by patients with lymphoproliferative disorders and by recipients of renal hemografts. *Ann Inter Med*. 1978; 88:34-40.
- CHMAIT RH, MEIMIN DL, KOO CH, HUFFAKER J. Hemophagocytic syndrome in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2000; 95(6): 1022-1024.
- COELHO MRCD, CAVALCANTI RL, SANTOS II, BEDOR CNG, OLIVEIRA VF. High prevalence of Epstein-Barr antibodies among renal transplanted patients in the Recife, PE, Brazil. *Virus. Reviews & Research*. 2000; 4 (1):120.
- COHRS RJ, GILDEN, DH. Human herpesvirus latency. *Brain Pathol*. 2001; 11(4): 465-474.

COSTA S, BARRASSO R, TERZANO P, ZERBINE M, CARPI C, MUSIANI M. Detection of active Epstein-Barr virus infection in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol.* 1985; 4: 335-336.

COUR MI, GIMÉNEZ A, MARTÍNEZ JÁ, GONZÁLEZ CS, GONZÁLES GC, MARTÍN CF, FERNÁNDEZ ME, ARROYO R. Prevalencia del virus de Epstein-Barr en diferentes poblaciones de la zona centro. *An Med Interna.* 1991; 8(11): 529-532.

CRAWFORD DH, ALLDAY MJ. *The Lancet.* 1988; 16: 855-857.

CRAWFORD DH. Biology and disease associations of Epstein-Barr virus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001;356 (1408): 461-473.

CROWCROFT NS, VYSE A, BROWN DWG, STRACHAN DP. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection in pre-adolescent children: application of a new salivary method in Edinburgh, Scotland. *J Epid Commu Health.* 1998; 52 (2): 101-104.

DAWSON CW, TRAMOUNTANIS G, ELIOPOULOS AG, YOUNG LS. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 (LMP-1) activates the phosphatidylinositol 3- kinase/ Akt pathway to promote cell survival and induce actin filament remodeling. *J Biol Chem.* 2003; 278(6):3694-3704.

DEMISSIE A, SVEDMYR A. Age distribution of antibodies of EB virus in Swedish females as studied by indirect immunofluorescence on Burkitt cells. *Acta Pathol Microbiol. Scand.* 1969; 75:457-465.

De-THÉ G. Epidemiology of Epstein-Barr virus and associated diseases in man. In: Roizman. *The Herpesviruses*, New York: Plenum Publish. 1982;(1): 25-103.

De-THÉ G. Virus Epstein-Barr et maladies associees. *Cours de Virologie Medicale, Institut Pasteur. Ann Med Interne.* 1997; 148(5):357-366.

DEVEREAUX CE, BEMILLER T, BRANN O. Ascites and severe hepatitis complicating Epstein-Barr Infection. *Am J Gastroen.* 1999; 94(1): 236-240.

DINULOS J, MITCHELL DK, EGERTON J, PICKERING LK. Hydrops of the gallbladder associated with Epstein-Barr virus infection: a report of two cases and review of the literature. *Ped Inf Dis J.*1994; 13:924-929.

ELGUI OD, BACCHI MM, ABREU ES, NIERO-MELO L, BACCHI CE. Hodgkin disease in adult and juvenile groups from two different geographic regions in Brazil: characterization of clinicopathologic aspects and relationship with Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Pathol.* 2002; 118(1):25-30.

EPSTEIN MA et al. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 1964; 1:702-703.

EPSTEIN MA. Epstein-Barr virus – Is it time to develop a vaccine program? *J Nat Can Inst*. 1976; 56(4): 697-700.

EPSTEIN MA. Reflections on Epstein-Barr virus: some recently resolved old uncertainties. *J Infect*. 2001; 43(2):111-115.

FERBAS J, RAHMAN MA, KINGSLEY LA et al. Frequent oropharyngeal shedding of Epstein-Barr virus in homosexual men during early HIV infection. *AIDS*. 1992; 6:273-278.

FERRÉS M, PRADO P, OVALLE J, FUENTES R, VILLAROEL L, FERRECCIO C, VIAL P. Seroprevalencia de infección por virus de Epstein-Barr en población sana de Santiago de Chile. *Rev Med Chile*. 1995; 123 (12): 1447-1452.

FITZPATRICK TB; KATZ SI; GOLDSMITH LA et al. *Dermatology in General Medicine*. 5<sup>th</sup> ed. Mc-Graw-Hill. 1999; Vol II: 2458-2461.

FLEISHER G, BOLOGNESE R. Epstein-Barr virus infections in pregnancy: a prospective study. *J Pediatr*. 1984; 104:374-379.

GARTEN AJ, MENDELSON DS, HALTON KP. CT manifestations of infectious mononucleosis. *Clin Imag*. 1992; 16:114-116.

GLASER SL, LIN RJ, STEWART SL, AMBINDER RF, JARRET RF et al. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's Disease: Epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer*:1997; 70:375-382.

GODSHALL SE, KIRCHNER JT. Infectious mononucleosis. Complexities of a common syndrome. *Postgrad Med*. 2000; 107(7):175-179. 183-184. 186.

GOLUBJATNIKOV R, ALLEN VD, STEADMAN M, BLANCARTE MPO, INHORN SL. Prevalence of antibodies to Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and toxoplasma in a Mexican highland community. *Am J Epid*. 1973; 97(2): 116-124.

GROTTO I, MIMOUNI D, HUERTA M, MIMOUNI M, COHEN D, ROBIN G, PITLIK S, GREEN MS. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults. *Epidemiol Infect*. 2003; 131(1):683-689.

HANTO DW, FRIZZERA G, GAJL-PECZALSKA KJ, SIMMONS RL. Epstein-Barr virus, immunodeficiency, and B cell lymphoproliferation. *Transplantation*. 1985; 39:461-470.

HAQUE T, ILIADOU P, HOSSAIN A, CRAWFORD DH. Seroepidemiological study of Epstein-Barr virus infection in Bangladesh. *J Med Virol*. 1996; 48 (1): 17-21.

HARLEY JB, JAMES JÁ. Epstein-Barr virus infection may be an environmental risk factor for systemic lupus erythematosus in children and teenagers. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(8):1782-1783.

HEATH CW Jr, BRODSKY AL, POTOLSKY AI. Infectious mononucleosis in a general population. *Am J Epidemiol.* 1972; 95:46-52.

HENLE G, HENLE W. Immunofluorescence in cells derived from Burkitt's lymphoma. *J Bact.* 1966; 91:1248-1256.

HENLE G et al. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes type virus to infectious mononucleosis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1968; 59:94-101.

HENLE G, HENLE W. Observations on childhood infections with Epstein-Barr virus. *J Infect Dis.* 1970;121:303-310.

HENLE W, HENLE G. Epstein-Barr virus: the cause of infectious mononucleosis – a review. *Oncogenesis and Herpesviruses.* IARC Scientific Publications. 1972; 269-274.

HENLE W, HENLE G. Seroepidemiology of the virus. In: Epstein MA, Achong BG (eds) *The Epstein Barr virus.* Springer, Berlin Heidelberg New York. 1979; 4:297-320.

HERRMANN K, NIEDOBITEK G. Epstein-Barr virus-associated carcinomas: facts and fiction. *J Pathol.* 2003; 199(2): 140-145.

HOSSAIN A. Seroepidemiology of Epstein-Barr virus infections in a developing country. *J Trop Pediat.* 1987; 33: 257-260.

HUNG KL, LIAO HT, TSAI ML. Epstein-Barr virus encephalitis in children. *Acta Paed Taiwan.* 2000;41(3):140-146.

HSU JL, GLASER SL. Epstein-Barr virus – associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit Rev Oncology/Hematology.* 2000; 34 (1): 27-53.

ITO Y, TAKAHASHI T, KAWAMURA A Jr. High anti-EB virus titer in sera of patients with nasopharyngeal carcinoma: A small scaled seroepidemiological study. *GANN.* 1969; 60: 335-340.

IKEDIOBE NI, TYRING SK. Cutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection. *Dermatologic Clinics.* 2002; Vol 2. N 2.

JARDINE DL, SIZELAND PC, BAILEY RR, MASON C, IKRAM R, CHAMBERS ST. Epstein-Barr virus infection acquired from cadaveric renal transplant. *Nephron.* 1991; 58 (3): 359-361.

JENSON H, MOINTOSH K, PITT J, HUSAK S, TAN M, BRYSON Y, EASLEY K, SHEARER W. Natural history of primary Epstein-Barr virus infection in children of mothers infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis.* 1999; 179(6):1395-1404.

JUNKER AK, THOMAS EE, RADCLIFFE A, FORSYTH RB, DAVIDSON AGF, RYMO L. Epstein-Barr virus shedding in breast milk. *Am J Med Sci.* 1991; 302(4): 220-223.

KAFUKO GW, HENDERSON BE, KIRYA BG et al. Epstein-Barr virus antibody levels in children from West Nile District of Uganda. *Lancet.* 1972; 1:706-709.

KANGRO HO, OSMAN FIK, LAU YL, HEATH RB, YEUNG CY, Ng MH. Seroprevalence of antibodies to human Herpesviruses in England and Hong Kong. *J Infect Dis.* 1994; 43:91-96.

KAPRANOS N, PETRAKOU E, ANASTASIADOU C, KOTRONIAS D. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. *Fertil Steril.* 2003; 79(3):1566-1570.

KARAJANNIS MA, HUMMEL M, ANAGNOSTOPOULOS I, STEIN H. Strict lymphotropism of Epstein-Barr virus during acute infectious mononucleosis in nonimmunocompromised individuals. *Blood.* 1997; 89(8):2856-2862.

KIEFF E. Epstein-Barr virus and replication. *Fields Virology* 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott, Philadelphia. 1996; 75: 2397-2446.

KIMURA H, HOSHINO Y, KANEGANE H, TSUGE I, OKAMURA T, KAWA K, MORISHIMA T. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood.* 2001; 98(2):280-286.

KIMURA H, HOSHINO Y, HARA S, NISHIKAWA K, SAKO M, HIRAYAMA M, KOMADA Y, MORISHIMA T. Viral load in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *Microbiol Immunol.* 2002; 46(8): 579-582.

KIMURA H, MORISHIMA T, KANEGANE H, OHGA S, HOSHINO Y, MAEDA A, IMAI S, OKANO M, MORIO T, YOKOTA S, TSUCHIYA S, YACHIE A et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis.* 2003; 187(4): 527-533.

KLEIN G, KLEIN E. The changing faces of EBV research. *Prog Med Virol.* 1984; 30:87-106.

KUMAR S, WAIRAGKAR NS, MAHANTA J. Demonstration of Epstein-Barr virus antibodies in serum of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Indian J Cancer.* 2001; 38(2-4):72-75.

LAM KM, WHITTLE H, CRAWFORD. Circulating Epstein-Barr virus-carrying B cell in acute malaria. *Lancet I.* 1991; 876-878.

LAMY ME, FAVART AM, CORNUE C, MENDEZ M, SEGAS M, BORTONBOY G. Study of Epstein-Barr virus (EBV) antibodies. *Acta Clin Belg*. 1982; 37:281-298.

LANG DJ, GARRUTO RM, GAJDUSEK DC. Early acquisition of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus antibody in several isolated Melanesian populations. *Amer J Epidemiol*. 1977; 105: 480-487.

LAUNAY O, GUILLEVIN L. Epidémiologie des tumeurs malignes associées à l'infection par le VIH. *Bull Cancer*. 2003; 90(5):387-392.

Le CT, CHANG RS, LIPSON MH. Epstein-Barr virus infections during pregnancy. A prospective study and a review of the literature. *AM J Dis Child*. 1983; 137: 466-468.

LE RIVEREND E, RUIZ R, HERNÁNDEZ A, GURTSEVICH V. Prevalencia del virus Epstein-Barr en niños y adolescentes cubanos. *Rev Cubana Pediatr*. 1987; 59 (6): 905-919.

LEOGRANDE G, JIRILLO E. Studies on the epidemiology of child infections in the Bari area (south Italy). VII. Epidemiology of Epstein-Barr virus infections. *Eur J Epidemiol*. 1993; 9(4): 368-372.

LEVY JA, HENLE G. Indirect immunofluorescence tests with sera from African children and cultured Burkitt lymphoma cells. *J Bact*. 1966; 92:275-276.

LINDAHL et al. Relationship between Epstein-Barr virus (EBV) DNA and EBV determined nuclear antigen (EBNA) in Burkitt lymphoma biopsies and other lymphoproliferative malignancies. *Int J Cancer*. 1974;13:722-764.

LINHARES MIS, EIZURU Y, STAMFORD WP, ANDRADE GB, CARVALHO JR. LB, MINAMISHIMA Y. Cytomegalovirus, human herpesvirus 6 and human T cell leukemia virus infection in renal transplanted patients in the Northeast of Brazil. *Brazilian J Med Biol Res*. 1993; 26: 735-739.

LUBY JP, SHASBY DM. A Sex difference in the prevalence of antibodies to cytomegalovirus. *JAMA*. 1972; 222: 1290-1291.

MAEDA A, WAKIGUCHI H, YOKOYAMA W, HISAKAWA H, TOMODA T, KURASHIGE T. Persistently high Epstein-Barr virus (EBV) loads in peripheral blood lymphocytes from patients with chronic active EBV infection. *J Infect Dis*. 1999; 179 (4):1012-1015.

MANDELL GL, BENNETT JE, DOLIN R. Principles and Practice of Infectious Disease. 5<sup>th</sup> ed Churchill Livingstone, New York. 2001; 2: 1364-1377.

MARTÍNEZ PJA, GOMENO FC, GONZÁLEZ AP, GASCUEÑA LM, CALVO OMJ, CABELLERO ML. Seroprevalencia de tres tipos de virus hepatotropos em población adolescente de la provincia de Guadalajara. *Rev Esp Salud Publica*. 2001; 75(2): 151-157.



MEKMULLICA J, KRITSANEEPAIBOON S, PANCHAROEN C. Risk factors for Epstein-Barr virus infection in Thai infants. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34(2):395-397.

MICHAELS RH, ROGERS KD. A sex difference in immunologic responsiveness. *Pediatrics*. 1971; 47: 120-123.

MILLER S, LIPMAN M. Release of infectious Epstein-Barr virus by transformed marmoset leukocytes. *Proc Natl Acad Sci*. 1973; 70:190-194.

MONSO PG, POU JF, TRUJILLO IG, JUNCOSA MT, CAMBRA LFJ. Mononucleosis infecciosa en el niño. *An Esp Pediatr*. 1992; 36(3):219-222.

MONTEIRO TAF, GOMES MLC, NORONHA VLC, SOUSA MRS, OLIVEIRA CS, GUSMÃO RHP, FREITAS RB, LINHARES AC. Prevalência de anticorpos para o vírus Epstein-Barr (EBV) em Belém, Pará, Brasil. *Ver Para Med*. 1998; 12 (2):8-12.

MONTEIRO TAF, GOMES MLC, GUSMÃO RHP, OLIVEIRA CS, FREITAS RB, NORONHA VL. Mononucleose infecciosa em crianças e adolescentes de Belém, Pará, Brasil: abordagem clínica e soropidemiologia. *Rev Para Med*. 1998; 12 (3): 34-37.

MORITANI T, AIHARA T, OGUMA E, SHIMANUKI Y, OISHI T, HANADA R. Spectrum of Epstein-Barr virus in Japanese Children: a pictorial essay. *Science Direct*. 2001; 23(1): 1-8.

MORRIS MC, EDMUNDS WJ, HESKETH LM, VYSE AJ, MILLER E, MORGAN-CAPNER P, BROWN DW. Sero-epidemiological patterns of Epstein-Barr and herpes simplex (HSV-1 and HSV-2) virus in England and Wales. *J Med Virol*. 2002; 67(4):522-527.

MOSS DJ, BURROWS SR, SILINS SL, MISKO I, KHANNA R. The immunology of Epstein-Barr virus infection. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001; 356(1408): 475-488.

NADAL, D. Familiar and new aspects of Epstein-Barr virus infection. *Therap Umschau. Rev Therapeutique*. 1998; 55 (1): 52-56.

NAHER H, GISSMANN L, FREESE UK et al. Subclinical Epstein-Barr virus infection of both the male and female genital tract-indication for sexual transmission. *J Invest Dermatol*. 1992; 98(5): 791-793.

NERI A, BARRIGA F, INGHIRAMI G, KNOWLES DM, NEEQUAYE J, MAGRATH IT, DALLA-FAVERA R. Epstein-Barr virus infection precedes clonal expansion in Burkitt's and acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphoma. *Blood*. 1991; 5:1092-1095

NEUGUT AI, HAYEK M, HOWE G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol*. 1996; 23 (3):281-291.

NIEDERMAN JC, EVANS AS, SUBRAHMANYAN MS, McCOLLUM RW. Prevalence, Incidence and Persistence of EB virus antibody in young adults. *New Eng J Med.* 1970; 282 (7): 361-365.

NIEDERMAN JC, MILLER G, PEARSON HA et al. Infectious mononucleosis: Epstein-Barr virus shedding in saliva and the oropharynx. *N Engl J Med.* 1976; 294: 1355-1359.

NIEDOBITEK G, YOUNG LS. Epstein-Barr virus and virus associated tumors. *Lancet.* 1994; 343:333-335.

NIESTERS HG. Clinical virology in real time. *J Clin Virol.* 2002; 25 (3):3-12.

OJI C, IKE I. Burkitt lymphoma. Study of 110 Patients. *Mund Kiefer Gesich.* 1999; 3(4):220-224.

OYAMA H, YAMAO K, SUGIYAMA T, MATSUURA O, MURAKAMI S, IKEDA K, INOUE S. A case of malignant lymphoma after renal transplantation. *No-Shinkei-Geka.* 1997; 25 (7): 655-660.

OZKAN A, KILIC SS, KALKAN A, OZDEN M, DEMIRDAG K, OZDARENDELI A. seropositivity of Epstein-Barr virus in Eastern Anatolian Regin of Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2003;21(1):49-53.

PANCHAROEN C, BHATRARAKOSOL P, THISYAKORN U. Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in Thai Children. *J Med Assoc Thai.* 2001; 84 (6): 850-854.

PANCHAROEN C, MEKMULLICA J, CHINRATANAPISIT S, BHATTARAKOSOL P, THISYAKORN U. Seroprevalence of Epstein-Barr virus antibody among children in various age groups in Bangkok, Thailand. *Asian Pacific J Allergy Immunol.* 2001; 19 (2): 135-137.

PANNUTI CS. Soro-epidemiologia do vírus Epstein-Barr (VEB). *Rev Saúde Públ. São Paulo.* 1981; 15: 93-100.

PATHMANATHAN R, PRASAD U, SADLER R, FLYNN K, RAAB-TRAUB N. Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *N Eng J Med.* 1995; 333 (11):693-698.

PAUL JR, BUNNELL W. The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis. *Am J Med Sci.* 1932; 183: 90-104.

PEDNEAULT L, LAPOINTE N, ALFIERI C, GHADIRIAN P et al. Natural history of Epstein-Barr virus infection in a prospective pediatric cohort born to human immunodeficiency virus-infected mothers. *T J Inf Dis.* 1998; 177(4): 1087-1090.

PEREIRA MG. Estrutura, vantagens e limitações dos principais métodos. *Epidemiologia Teoria e Prática.* Rio de Janeiro. Guanabara Koogan.1995; 13: 289-305.

PETRELLA S, ZERBINE LCMS, HONG MA. The use of immunoelectron microscopy for Epstein-Barr virus-like particle detection. *Virus Rev Resear*. 2001; 6 (2-1):120.

POLZ-DACEWICZ M, STEC A, KONCEWICZ R. CMV and EBV infections in children. *Przeegl Epidemiol*. 2002; 56(1):65-72.

PORTER DD, WIMBERLY I, BENYESH-MELNICK M. Prevalence of Antibodies to EB Virus and Other Herpesviruses. *JAMA*. 1969; 208(9): 1675-1679.

QUINTANILLA ML, LOME MC, SCHWARZMANN F, GREDLER RE, ANGELES AA, FEND F. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in Mexico: an aggressive clonal disease associated with Epstein-Barr virus type A. *Mod Pathol*. 1998; 11(2):200-208.

REA TD, ASHLEY RL, RUSSO JE, BUCHWALD DS. A systematic study of Epstein-Barr virus serologic assays following acute infection. *A J Clin Pathol*. 2002; 117(1):156-161.

RICKINSON AB. Immune control mechanisms over EBV infection. In: Ablashi DV, Faggioni A, Krüger G, Pagano J, Pearson G (eds) *Epstein-Barr virus and human disease*. Humana Press. 1988; 171-178.

RISDALL RJ, McKENNA RW, NESBIT ME, KRIVIT W, BALFOUR HH, SIMMONS RL, BRUNNING RD. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*. 1979;44:993-1002.

ROGERS BB, SOMMERAUER J, QUAN A, TIMMONS CF, DAWSON DB, SCHEUERMANN RH, KRISHER K, ATKINS C. Epstein-Barr virus polymerase chain reaction and serology in pediatric post-transplant lymphoproliferative disorder: three-year experience. *Ped Dev Pathol*. 1998; 1(6):480-486.

ROONEY CM, RICKINSON AB, MOSS DJ, LENOIR GM, EPSTEIN MA. Cell-mediated immunosurveillance mechanism and the pathogenesis of Burkitt's lymphoma. In: Lenoir GM, O'Connor GT, Olweny CL (eds) *Burkitt's lymphoma: a Human cancer model*. Inter Ag Res Cancer, Lyon. 1985; 60:249-264.

SANTOS NSO, ROMANOS MTV, WIGG MD. *Introdução à Virologia Humana*. 1<sup>a</sup> ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 2002; 211-215.

SCHOOLEY RT et al. Chronic Epstein-Barr virus infection associated with fever and interstitial pneumonitis. *Ann Intern Med*. 1986;104-636.

SCHUSTER V, JANSSEN W, SEIDENSPINNER S, KRETH HW. Congenital Epstein-Barr virus infection. *Monat Fur Kinder*. 1993; 141(5):401-404.

SCHUSTER V, KRETH HW. Epstein-Barr virus infection and associated diseases in children. I. Pathogenesis, epidemiology and clinical aspects. *Eur J Pediatr*. 1992; 151(10):718-725.

SCULLEY TB, APOLLONI A, HURREN L, et al. Coinfection with A- and B- type Epstein-Barr virus in human immunodeficiency virus-positive subjects. *J Infect Dis.* 1990; 162:643-648.

SERRAINO D, FRANCESCHI S, TALAMINI R, BARRA S, NEGRI E, CARBONE A, La VECCHIA C. Socio-economic indicators, infectious disease and Hodgkin's disease. *Inter J Cancer.* 1991; 47(3):352-357.

SIDAGIS J, UENO K, TOKUNAGA M, OHYAMA M, EIZURU Y. Molecular epidemiology of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-related malignancies. *Int J Cancer.* 1997; 72 (1):72-6.

SIXBEY JW, NEDRUD JG, RAAB-TRAUB N, HANES RA, PAGANO JS. Epstein-Barr virus replication in oropharyngeal epithelial cells. *N Eng J Med.* 1984; 310 (19): 1225-1230.

SIXBEY JW, LEMON SM, PAGANO JS. A second site for Epstein-Barr virus shedding: the uterine cervix. *Lancet.* 1986; 2:1122.

SIXBEY JW, SHIRLEY P, SLOAS M, RAAB-TRAUB N, ISRAELE V. A transformation –incompetent, nuclear antigen 2-deleted Epstein-Barr virus. *Lancet*, ii. 761-765 (1989).

SPRUNT TP, EVANS FA. Mononuclear leukocytosis in reaction to acute infectious ("infectious mononucleosis"). *Johns Hopkins Hosp Bull.* 1920;31:410.

STILLER, CA. What causes Hodgkin's Disease in Children? *Eur J Cancer.* 1998; 34 (4): 523-528.

STILLER CA, PARKIN DM. Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer. *Brit Med Bulletin.* 1996; 52 (4): 682-703.

STRAUS SE, COHEN JI, TOSATO G et al. Epstein-Barr virus infections: Biology, pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* 1992; 118:45-48.

SULLIVAN JL, WODA BA, HERROD HG, KOH G, RIVARA FP, MULDER C. Epstein-Barr virus associated hemophagocytic syndrome: Virological and immunopathological studies. *Blood.* 1985; 65:1097-1104.

SUMAYA CV, HENLE W, HENLE G, SMITH MHD, LeBLANC D. Seroepidemiologic study of Epstein-Barr virus infections in a rural community. 1975;131(4):403-408.

SUMAYA CV, ENCH Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children II. Heterophil antibody and viral-specific responses. *Pediatrics.* 1985; 75:1011-1019.

TANG YW, HELGASON JÁ, WOLD AD, SMITH TF. Detection of Epstein-Barr virus-specific antibodies by a automated enzyme immunoassay. Performance evaluation and cost analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998; 31(4):549-554.

TANNER J, WEIS J, FEARON D, WHANG Y, KIEFF E. Epstein-Barr virus gp 350/220 binding to the B lymphocyte C3d receptor mediates adsorption, capping and endocytosis. *Cell*. 1987; 50:203-213.

TISCHENDORF P, SHRAMEK GJ, BALAGTAS RC et al. Development and persistence of immunity of Epstein-Barr virus in man. *J Infect Dis*. 1970;122:401-409.

TOMKINSON BE, MAZIARZ R, SULLIVAN JL. Characterization of the T cell-mediated cellular cytotoxicity during acute infectious mononucleosis. *J Immunol*. 1989; 143:660-670.

TOMKINSON BE, WAGNER DK, NELSON DL, SULLIVAN JL. Activated lymphocytes during acute Epstein-Barr virus infection. *J Immunol*. 1987; 139:3802-3807.

TSEGA E, MENGESHA B, HANSSON BG, NORDENFELT E, LINDEBERG J. Serological and demographic survey of Epstein-Barr virus infection in Ethiopia. *Trans Roy Soc Trop Med Hygi*. 1987; 81:677-680.

VERONESI R et al. *Doenças Infecciosas e Parasitárias*. 8<sup>a</sup> ed. Guanabara Koogan.2002.

WAGNER H.J, HORNEF M, TEICHERT HM, KIRCHNER H. Sex difference in the serostatus of adults to the Epstein-Barr virus. *Immunobiology*. 1994., 190 (4) 5: 424-429.

WAKIGUCHI H, HISAKAWA H, KUBOTA H, KURASHIGE T. Serodiagnosis of infectious mononucleosis in children. *Acta Pediat Japonica*. 1998; 40 (4): 328-332.

WALKER RC, MARSHALL WF, STRICKLER JG, WIESNER RH, VELOSA JA, HABERMANN TM, MCGREGOR CG, PAYA CV. Pre-transplantation seronegative Epstein-Barr virus status is the primary risk factor for post-transplantation lymphoproliferative disorder in adult heart, lung, and other solid organ transplantations. *J Heart Lung Transplant*. 1995; 14: 214-221.

WALLING DM, BROWN AL, ETIENNE W, KEITEL WA, LING PD. Multiple Epstein-Barr virus infections in healthy individuals. *J Virol*.2003;77(11):6546-6550.

WANG R, KERN ER, ZEMLICKA J. Synthesis of methylenecyclobutane analogues of nucleosides with axial chirality and their phosphoralaninates: a new pronucleotide effective against Epstein-Barr virus. *Antivir Chem Chemother*. 2002; 13(4):251-262.

WEISS LM et al. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cell of Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1989; 320:502.

WHITTLE HC, BROWN J, MARSH K, GREENWOOD BM, SEIDELIN P, TIGHE H, WEDDERBURN L. T- cell control of Epstein-Barr virus-infect B cells is lost during *P falciparum* malaria. *Nature*. 1984;312:449-450.

[www.lika.ufpe.br](http://www.lika.ufpe.br) ( novembro de 2003)

[www.ufpe.br](http://www.ufpe.br) ( novembro de 2003)

YAMAMOTO T, NAKAJIMA Y, YAMAMOTO M, HIRONAKA T, HIRAI K, NAKAMURA Y. Epstein-Barr virus activity in patients on chronic hemodialysis. *Nephron*. 1995; 70 (4): 449-954.

ZIEGLER JL et al. Outbreak of Burkitt's-like lymphoma in homosexual men. *Lancet*. 1982; 2:631.

ZIMBER U, ADLDINGER HK, LENOIR GM et al. Geographical prevalence of two types of Epstein-Barr virus. *Virology*. 1986;154:56-66.

ZURHAUSEN H et al. EBV DNA in biopsies of Burkitt's tumors and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. *Nature*. 1970; 228:1056.

## **ANEXOS**

## ANEXOS

### Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome da Pesquisa: Perfil sorológico do vírus Epstein-Barr em crianças de 08 meses a 12 anos atendidas nos Ambulatórios de Pediatria e Puericultura Geral do Hospital das Clínicas –UFPE.

Pesquisador Responsável: Patricia de Barros Guimarães, CREMEPE- 12063.

Prezado Sr(a).

Estamos fazendo um estudo sobre uma virose causada por um vírus chamado Epstein-Barr para conhecer algumas coisas sobre essa doença: 1) a doença atinge muitas crianças em todo o mundo e queremos saber que percentagem das crianças desse hospital são atingidas. 2) ainda não existe vacina para essa virose e esse estudo pode ajudar no desenvolvimento dessa vacina.

Caso o Sr (a) concorde que a criança participe desse estudo, nós vamos fazer algumas perguntas sobre seu modo de vida, sua casa, seu trabalho, seu salário, seus estudos. Vamos examinar o sangue de seu filho(a), este será coletado no Hospital das Clínicas e enviado para o Setor de Virologia do LIKA( Laboratório de Imunopatologia Keiso Asami) – UFPE e para o Laboratório Central, Setor de Hematologia do Hospital das Clínicas -UFPE.

Serão utilizados materiais descartáveis na coleta do sangue, o que diminui os riscos de contaminação com sangue ou germes. Mas há riscos de a criança chorar durante o ato da coleta assim como também o local da coleta poderá ficar dolorido ou roxo (hematoma). Por outro lado, serão fornecidos os resultados dos exames de sangue (hematimetria) o qual informa se a criança tem ou não anemia. E, além disso sorologia para o Vírus Epstein-Barr . Caso a criança tenha anemia será encaminhada para o ambulatório de Pediatria ou Puericultura para posterior investigação e tratamento.

Não serão divulgados nem publicados qualquer informação que possa identificar o paciente em estudo (garantia de sigilo).

Ciente disso:

Eu \_\_\_\_\_  
RG número \_\_\_\_\_, responsável pelo menor atendido no Ambulatório de Pediatria e Puericultura Geral do Hospital das Clínicas da UFPE, concordo com a participação voluntária na pesquisa sobre a ocorrência da infecção pelo vírus Epstein-Barr nas crianças de 08 meses à 12 anos atendidas nesse Hospital.

Sei que tenho liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento, bem como deixar de participar da pesquisa sem que isso traga qualquer prejuízo para o paciente.

Recife, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2002.

(Assinatura ou impressão digital do responsável)

( Nome do Paciente)

( Assinatura do médico responsável)



Anexo – 2. Questionário

**PERFIL SORO-EPIDEMIOLÓGICO E FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO PELO VÍRUS EPSTEIN-BARR EM CRIANÇAS DE 8 MESES A 12 ANOS ATENDIDAS NOS AMBULATÓRIOS DE PEDIATRIA E PUERICULTURA GERAL DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS-UFPE.**

**DADOS GERAIS**

<b>1. Unidade de Saúde:</b>		<input type="text"/> <input type="text"/>	<b>2. Data de entrevista:</b>
			____/____/____
<b>3. Registro:</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<b>4. Número da ficha:</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
(Número do prontuário)			

**DADOS e IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE**

<b>5. Nome do paciente:</b>		<input type="text"/>	
<b>6. Sexo</b>	<input type="checkbox"/>		
1.Masculino 2.Feminino			
<b>7. Qual a idade da criança?</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<b>8. Qual a data do nascimento da criança?</b>
<input type="text"/> <input type="text"/> anos <input type="text"/> <input type="text"/> meses			____/____/____
<b>9. Qual nome da mãe da criança?</b>		<input type="text"/>	
<b>10. Qual o nome do pai da criança?</b>		<input type="text"/>	
<b>11. Qual o seu nome? ( ACOMPANHANTE)</b>		<input type="text"/>	
<b>12. o que você é da criança?</b>			<input type="checkbox"/>
1. Pai 2. Mãe 3. Irmão / Irmã	4. Avó / Avô 5. Tio / Tia	6. Amigo 7. Outros	

ENDEREÇO			
<b>13. Rua</b>			
<b>14. Número</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<b>15. Apto.</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>16. Bairro</b>		<b>17. Cidade</b>	<b>18. Estado</b>
<b>19. Ponto de referência</b>			
<b>20. Telefone:</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	RAMAL:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
<b>21. CEP:</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
DADOS DO RESPONSÁVEL PELA CRIANÇA			
<b>22. Qual a ocupação do chefe da família?</b>			
<b>23. Qual a situação profissional do responsável(chefe da família)?</b>			<input type="text"/> <input type="text"/>
01. Trabalhador doméstico com trabalho de carteira assinada.	02. Trabalhador doméstico sem trabalho de carteira assinada.	03. Empregado com carteira de trabalho assinada.	04. Empregado sem carteira de trabalho assinada.
05. Empregador.	06. Conta própria.	07. Não trabalha.	08. Aposentadoria/ Pensão.
		09. Outros.	10. Não sabe informar.
<b>24. O responsável pela criança(chefe da família) sabe ler ou escrever?</b>			<input type="text"/>
1. Sim	2. Não	3. Não sabe informar	
<b>25. Até que série o chefe da família estudou?</b>			<input type="text"/> <input type="text"/>
01. Não estudou	02. Pré-escolar	03. Classe de alfabetização	04. Alfabetização de adultos
05. Ensino Fundamental ou 1º Grau - Regular seriado	06. Ensino Fundamental ou 1º Grau - Regular não-seriado	07. Supletivo (Ensino Fundamental ou 1º Grau)	08. Ensino médio ou 2º Grau - Regular seriado
09. Ensino médio ou 2º Grau - Regular não seriado	10. Supletivo (Ensino Fundamental ou 2º Grau)	11. Pré-vestibular	12. Superior - Graduação
		13. Mestrado ou Doutorado	14. Não sabe informar

<b>26. Até que série o chefe da família estudou?</b>			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
01. Não estudou 02. Primeira 03. Segunda 04. Terceira 05. Quarta	06. Quinta 07. Sexta 08. Sétima 09. Oitava 10. Primeiro Ano Científico	11. Segundo Ano Científico 12. Terceiro Ano Científico 13. 3º grau incompleto 14. 3º grau completo 15. Não sabe informar	

**DADOS DA CRIANÇA**

<b>27. Quantas pessoas trabalham em casa?</b>		<input type="checkbox"/>
1. 1 2. 2 3. 3	4. 4 5. 5 6. acima de 5	

<b>28. Qual a renda do chefe da família?</b>		<input type="checkbox"/>
1. Menos de 1 salário mínimo. 2. De 1 a 2 salários mínimos. 3. De 2 a 3 salários mínimos.	4. 3 a 4 salários mínimos 5. Acima de 4 salários mínimos. 6. Não sabe informar	

<b>29. Qual a renda familiar (juntando todos os salários)?</b>		<input type="checkbox"/>
1. Menos de 1 salário mínimo. 2. De 1 a 2 salários mínimos 3. De 2 a 3 salários mínimos.	4. De 3 a 4 salários mínimos 5. Acima de 4 salários mínimos 6. Não sabe informar	

<b>30. A criança freqüenta escola ou creche?</b>		<input type="checkbox"/>
1. Sim. Rede particular. 2. Sim. Rede pública.	3. Não. Já freqüentou. 4. Não. Nunca Freqüentou 5. Não sabe informar	

<b>31. Qual a cidade em que a criança mora?</b>		<input type="checkbox"/>
1. Recife. 2. Região Metropolitana: Olinda, Jaboatão dos Guararapes, Itamaracá, Paulista, Abreu e Lima, Camaragibe, Moreno, São Lourenço da Mata, Igarassu, Itapissuma, Araçoiaba, Cabo de Santo Agostinho, Ipojuca.	3. Interior. 4. Outros.	

<b>32. Qual a posição ocupada pela criança por ordem de nascimento entre os filhos?</b>		<input type="checkbox"/>
1. Primeiro filho. 2. Segundo filho. 3. Terceiro filho.	4. Quarto filho. 5. Outros. 6. Não sabe informar	

**DADOS RELACIONADOS A SAÚDE DA CRIANÇA**

<b>33. A genitora realizou pré-natal durante a gestação dessa criança?</b>		<input type="checkbox"/>
1. Sim 2. Não	3. Não sabe informar	

<b>34. A criança tem alguma doença?</b>	
1. Sim 2. Não	

<b>35. Qual o número de consultas pré-natal, da consulta desta criança?</b>		<input type="checkbox"/>
1. Nenhuma. 2. Uma 3. Duas. 4. Três.	5. Quatro. 6. Cinco. 7. Mais de cinco. 8. Não sabe informar	

<b>36. A mãe deu de mamar a essa criança?</b>		<input type="checkbox"/>
1. Sim 2. Não	3. Não sabe informar	

<b>37. A criança mamou durante quanto tempo?</b>		<input type="checkbox"/>
1. Um mês. 2. Dois meses. 3. Três meses. 4. Quatro meses.	5. Cinco meses. 6. Seis meses. 7. Mais de 6 meses 8. Não sabe informar 9. Nunca mamou	

<b>38. Verificação do cartão vacinal pelo entrevistador.</b>		<input type="checkbox"/>
1. Cartão vacinal em dia 2. Cartão vacinal em atraso.	3. Nunca realizou vacinação 4. Não trouxe cartão de vacinação	

<b>39. A criança recebeu sangue de outra pessoa?</b>		<input type="checkbox"/>
1. Sim 2. Não	3. Não sabe informar	

**DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS**

<b>40. Qual é a relação da criança com a pessoa responsável pela família?</b>		<input type="checkbox"/>
1. Filho(a) / Enteadado(a). 2. Neto(a) / Bisneto(a).	3. Irmão / Irmã. 4. Agregado.	

<b>41. Quantas pessoas moram ou dormem na casa da criança?</b>				<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
01. duas 02. três 03. quatro	04. cinco 05. seis 06. sete	07. oito 08. nove 09. dez	10. mais de dez 11. não sabe informar	

<b>42. Quantas pessoas dormem no quarto da criança?</b>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
01. duas 02. três 03. quatro 04. cinco 05. seis 06. sete	07. oito 08. nove 09. dez 10. mais de dez 11- a criança dorme só 12. não sabe informar	

<b>43. Quantas pessoas dormem na cama com a criança?</b>		<input type="checkbox"/>
1. Uma 2. Duas	3. Três 4. Não sabe informar 5. a criança dorme só	

<b>44. Existe algum morador adolescente no domicílio?</b>		<input type="checkbox"/>
1. Sim 2. Não	3. Não sabe informar	

<b>45. Existe alguma pessoa que fuma no domicílio da criança?</b>		<input type="checkbox"/>
1. Sim 2. Não	3. Não sabe informar	

<b>46. A forma de abastecimento de água utilizada no domicílio onde mora é:</b>			<input type="checkbox"/>
1. Rede geral.	2. Poço ou nascente.	3. Outra.	

<b>47. A água utilizada no domicílio onde a criança mora chega:</b>		<input type="checkbox"/>
1. Canalizada em pelo menos um cômodo. 2. Canalizada só na propriedade ou terreno.	3. Não canalizada.	

<b>48. Quantos cômodos existem no domicílio?</b>			<input type="checkbox"/>
1. Um. 2. Dois.	3. Três. 4. Quatro.	5. Cinco ou mais.	
<b>49. A moradia da criança é:</b>			<input type="checkbox"/>
1. Própria. 2. Alugada.		3. Outro. 4. Não sabe informar.	
<b>50. No Domicílio em que mora, quais os eletrodomésticos?</b>			
RÁDIO? 1.SIM 2. NÃO 3. NÃO SABE INFORMAR			<input type="checkbox"/>
GELADEIRA OU FREEZER? 1. SIM 2 NÃO 3 NÃO SABE INFORMAR			<input type="checkbox"/>
VÍDEO-CASSETE? 1. SIM 2.NÃO 3. NÃO SABE INFORMAR			<input type="checkbox"/>
MÁQUINA DE LAVAR ROUPA? 1.SIM 2. NÃO 3. NÃO SABE INFORMAR			<input type="checkbox"/>
FORNO DE MICROONDAS? 1.SIM 2.NÃO 3.NÃO SABE INFORMAR			<input type="checkbox"/>
LINHA TELEFÔNICA? 1.SIM 2.NÃO 3.NÃO SABE INFORMAR			<input type="checkbox"/>
MICROCOMPUTADOR? 1.SIM 2.NÃO 3. NÃO SABE INFORMAR			<input type="checkbox"/>
APARELHOS TELEVISORES? 1.SIM 2.NÃO 3.NÃO SABE INFORMAR			<input type="checkbox"/>
.AUTOMÓVEIS? 1.SIM 2.NÃO 3.NÃO SABE INFORMAR			<input type="checkbox"/>
.APARELHOS DE AR-CONCONDIONADO? 1.SIM 2.NÃO 3.NÃO SABE INFORMAR			<input type="checkbox"/>

## **APÊNDICE**

Autorizo a reprodução e/ou divulgação total ou parcial da presente obra, por qualquer meio convencional ou eletrônico, desde que citada a fonte e comunicada, ao autor a referência bibliográfica em que conta a citação.

Patrícia de Barros Guimarães  
Universidade Federal de Pernambuco  
Faculdade de Medicina  
Mestrado em Medicina Tropical  
Av. Prof. Moraes Rego, s/n - Cidade Universitária,  
Recife - PE - CEP: 50670-901  
Tel: 9166-6429  
e-mail: [patriciagui@ig.com.br](mailto:patriciagui@ig.com.br)