



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Síndrome de mononucleose no Centro Hospitalar Cova da Beira

Helena Isabel Gomes Faustino

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dra. Leopoldina Vicente
Co-orientadora: Dra. Telma Mendes

Covilhã, Abril de 2013

Dedicatória

Aos meus pais e irmão... porque caminharam junto a mim nesta jornada, transmitindo-me força, coragem e autoconfiança, limpando lágrimas e partilhando sorrisos e acima de tudo, cultivando a crença de que a luta e o esforço serão sempre recompensados.

Aos meus avós... que um dia sonharam a concretização deste momento...
Consegui!

Agradecimentos

A realização deste trabalho marcou o final de um longo percurso de seis anos de curso e, assim, a concretização de um sonho e grande objectivo da minha vida, que mais dificilmente teria sido atingido sem a presença e apoio de algumas pessoas.

Desta forma, devo o meu agradecimento em especial:

À minha orientadora, Dra. Leopoldina Vicente e co-orientadora, Dra. Telma Mendes, pela imediata disponibilidade e interesse demonstrados em assumir o cargo de orientação deste trabalho, e acima de tudo pela paciência, dedicação e confiança em mim depositada, bem como pelo contributo a nível de conhecimentos e experiência que me forneceram.

À Dra. Rosa Saraiva, pelos conselhos e apoio no fornecimento de artigos científicos.

Ao Dr. Jorge Gamboa, pela ajuda imprescindível no tratamento estatístico dos dados.

Aos meus pais...por estarem sempre presentes, por acreditarem em mim e nas minhas capacidades, pelo incentivo, pelos momentos de angústia que partilharam comigo em determinadas alturas, pelas palavras e carinho e por todos os esforços investidos na minha formação académica. A vocês devo, em grande medida, a pessoa que sou hoje.

Ao meu irmão que, com o espírito aberto, livre e sonhador que o caracteriza, conseguiu transmitir-me a tranquilidade, estímulo e autoconfiança que precisava. Obrigada pela amizade e pela ajuda técnica que me deste neste trabalho.

À Inês Ferreira, Inês Nabais e Jéssica, pela partilha de tantos bons e maus momentos, pela amizade sincera e pelo apoio incondicional e insubstituível.

À Ana Aparício e Francisca Martins pela serenidade e companheirismo que sempre me transmitiram.

Aos meus amigos e família no geral que, directa ou indirectamente, contribuíram para que este percurso e, em particular, este trabalho final fosse realizado.

Muito obrigado a todos!

Resumo

Introdução: A Síndrome de mononucleose, causada pelo *vírus Epstein-Barr (VEB)* e/ou *Citomegalovírus (CMV)*, é uma doença aguda, com repercussão sistémica conhecida, comum em adolescentes e adultos jovens. Clinicamente inespecífica e variável, pode ser simuladora de patologias, nomeadamente bacterianas, epidemiologicamente relevantes. Apesar do componente fundamentalmente benigno e autolimitado, é importante o seu diagnóstico precoce e correcto, particularmente em doentes imunodeprimidos, cujas complicações poderão ser fatais. Assim, propôs-se avaliar o comportamento e evolução da doença num grupo de doentes internados.

Materiais e métodos: Estudo retrospectivo, transversal e descritivo, onde se analisou um conjunto de variáveis, através da consulta de processos clínicos de uma amostra seleccionada de 47 doentes com mais de 15 anos, internados com diagnóstico de mononucleose nos Serviços de Medicina e Infecçologia do Centro Hospitalar Cova da Beira entre 2005 e 2011. Para tratamento estatístico dos dados recorreu-se ao *software* SPSS 19.0 e, no âmbito da análise estatística inferencial, aos testes de Fisher e de Friedman, definindo-se um nível de significância de 0,05.

Resultados: Os 47 doentes estudados, 19 do género feminino e 28 do género masculino, apresentaram uma média de idades de 29 anos e permaneceram internados, em média, nove dias. A incidência da doença aumentou entre 2005 e 2008, ano em que atingiu um pico máximo de 25,5%, diminuindo para cerca de cinco casos por ano desde então. Dentro do espectro de comorbilidades encontradas em 34% dos doentes, a *Diabetes Mellitus*, hipertensão arterial, *VIH* e hepatite C constituíram as mais frequentes. Dentro da multiplicidade de manifestações clínicas, a febre constituiu o achado mais comum, seguindo-se a odinofagia e linfadenopatia periférica, particularmente cervical. Entre outros, o *rash* evidenciou-se numa minoria dos casos. Laboratorialmente, verificou-se leucocitose associada a linfocitose absoluta, presença de linfócitos atípicos no sangue periférico e elevação da enzimologia hepática e dos parâmetros inflamatórios. A função hepática manteve-se praticamente preservada, com níveis normais de bilirrubina, albumina e glicose. Contudo, embora sem trombocitopenias evidentes, salientam-se tempos de protrombina elevados. O monoteste, requisitado em 85,2% dos doentes, positivou em metade dos casos. Para confirmação do diagnóstico, realizaram-se as serologias específicas para os agentes causais. Assim, o *CMV* constituiu a principal etiologia (53,2%), seguido do *VEB* e, numa menor percentagem, da co-infecção destes dois agentes. Em 74,5% dos casos foi realizada ecografia abdominal. Embora pouco objectiváveis à palpação abdominal, a esplenomegalia e a hepatomegalia foram detectadas ecograficamente em 51,4% e 17,1% dos casos,

respectivamente, evidenciando-se a associação das duas numa menor percentagem. Radiografia do tórax, tomografia computadorizada do pescoço, tórax e abdómen e ecocardiograma foram outros exames imagiológicos realizados. Ao longo do internamento, apenas 6,4% dos doentes desenvolveu complicações, sendo a corioretinite a mais frequente. Relativamente ao modo como evoluiu a doença, constatou-se que apenas 5,6% dos casos evoluíram desfavoravelmente, associando-se estes à coexistência de *VIH* e ao desenvolvimento de complicações. No âmbito do tratamento, realizou-se sempre terapia de suporte, restringindo-se o ganciclovir ao tratamento da corioretinite. Metade dos doentes recebeu antibioterapia, maioritariamente com amoxicilina/ácido clavulânico, cuja administração resultou em *rash* (14,3% dos casos). Utilizaram-se anti-histamínicos e corticóides em 17,9% dos casos, na sua maioria, para tratamento do *rash*.

Conclusões: A Síndrome de mononucleose constitui uma doença, na sua generalidade, benigna e autolimitada, com evolução favorável em indivíduos previamente saudáveis e na maioria daqueles com comorbilidades associadas. Indivíduos imunodeprimidos, nomeadamente *VIH*-positivos, revelam evoluções desfavoráveis, com desenvolvimento de complicações, potencialmente fatais.

Palavras-chave

Síndrome de mononucleose, *vírus Epstein-Barr*, *Citomegalovírus*, evolução, imunodeprimidos.

Abstract

Introduction: Mononucleosis syndrome, caused by *Epstein-Barr virus (EBV)* and/or *Cytomegalovirus (CMV)*, is an acute disease with known systemic impact, common in adolescents and young adults. Clinically nonspecific and variable, it can simulate diseases, including bacterial, which are epidemiologically relevant. Despite its fundamentally benign and self-limiting component, an early and correct diagnosis is important, particularly in immunocompromised patients, whose complications can be fatal. Therefore, this study aims to evaluate the behavior and the course of the disease in a group of hospitalized patients.

Materials and methods: Retrospective, transversal and descriptive study, where a set of variables was analyzed, through the research of clinical files of a selected sample of 47 patients with more than 15 years old, hospitalized with a diagnosis of mononucleosis in Medicine and Infectious Diseases Departments of Cova da Beira Hospital Center between 2005 and 2011. The SPSS 19.0 software has been used for statistical treatment of the data, and the Fisher and Friedman tests have been used for inferential statistical analysis, having defined a 0.05 level of significance.

Results: The 47 patients object of this study, 19 of them female and 28 male, had an average age of 29 years old and remained hospitalized, on average, for nine days. The incidence of the disease increased between 2005 and 2008, having reached a peak of 25,5% in 2008, decreasing to about five cases per year since then. Within the spectrum of co-morbidities found in 34% of the patients, *Diabetes Mellitus*, hypertension, *HIV* and hepatitis C were the most frequent. Amongst the multiplicity of clinical manifestations, fever was the most common finding, followed by odynophagia and peripheral lymphadenopathy, particularly cervical. Among others, rash was evident in a minority of cases. The laboratory findings pointed towards leukocytosis associated with absolute lymphocytosis, presence of atypical lymphocytes in the peripheral blood, and elevation of liver enzymes and inflammatory parameters. Liver function remained mostly preserved, with normal levels of bilirubin, albumin and glucose. However, despite without obvious thrombocytopenias, there was some emphasis on high prothrombin time. The monostest, requested for 85,2% of the patients, was positive in half of the cases. In order to confirm the diagnosis, specific serologies were made for etiological agents. Therefore, *CMV* was the primary etiology (53,2%), followed by *EBV* and, in a smaller percentage, the co-infection of these two agents. In 74,5% of cases an abdominal ultrasonography was performed. Despite the poor perception in abdominal palpation, splenomegaly and hepatomegaly were detected by ultrasonography in 51,4% and 17,1% of the cases respectively, having the association of both been shown on a lower percentage of cases. Chest radiography, computed tomography of the neck, the chest and the abdomen, and

echocardiogram were other radiographic studies performed. Throughout the hospitalization, only 6,4% of the patients developed complications, chorioretinitis being the most frequent. Regarding the way the disease evolved, it was found that only 5,6% of the cases evolved unfavorably, which were associated to the coexistence of *HIV* and the development of complications. Concerning the treatment, supportive therapy was always used, having restricted the ganciclovir for the chorioretinitis treatment. Half of the patients received antibiotherapy, mostly with amoxicillin/clavulanic acid, which resulted in a rash (14,3% of the cases). Antihistamines and corticoids were used in 17,9% of the cases, mostly for rash treatment.

Conclusions: Mononucleosis syndrome, in most cases, is a benign and self-limiting disease, with favorable progress in previously healthy individuals and most of those with co-morbidities associated to it. Immunocompromised individuals, including *HIV*-positive, reveal unfavorable progression, with the development of life-threatening complications.

Keywords

Mononucleosis syndrome, *Epstein-Barr virus*, *Cytomegalovirus*, course of disease, immunocompromised patients.

Índice

Dedicatória.....	III
Agradecimentos	IV
Resumo	V
Abstract.....	VII
Lista de Figuras.....	X
Lista de Gráficos	XI
Lista de Tabelas.....	XII
Lista de Acrónimos.....	XIII
1. Introdução.....	1
1.1. Objectivo geral	2
1.2. Objectivos específicos	2
1.3. Hipóteses	2
2. Materiais e métodos	3
2.1. Tipo de estudo	3
2.2. Amostra em estudo	3
2.3. Recolha de dados	4
2.4. Variáveis.....	4
2.5. Tratamento estatístico de dados	4
3. Resultados.....	6
3.1. Caracterização da amostra por idade, género e comorbilidades e referência à incidência da doença e taxa média de internamento.	6
3.2. Manifestações clínicas.....	8
3.3. Exames complementares de diagnóstico.....	9
3.3.1. Exames laboratoriais	9
3.3.2. Exames imagiológicos	13
3.4. Complicações	14
3.5. Evolução da doença.....	15
3.6. Tratamento	16
4. Discussão	18
4.1. Limitações.....	24
4.2. Conclusão e perspectivas futuras	24
5. Referências bibliográficas	26
6. Anexos	29
Anexo I - Valores de referência dos parâmetros hematológicos e bioquímicos	29

Lista de Figuras

Figura 1 - Processo de selecção da amostra em estudo.....	3
Figura 2 - Exantema máculo-papular eritematoso, com áreas confluentes no terço superior do tronco e lesões purpúricas no abdómen. Adaptado da referência (18).	19
Figura 3 - Linfócito atípico num doente com mononucleose. Adaptado da referência (5).	20

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Comorbilidades associadas dos doentes com síndrome de mononucleose, aquando do diagnóstico.	7
Gráfico 2 - Distribuição das manifestações clínicas apresentadas pelos doentes com síndrome de mononucleose	8
Gráfico 3 - Distribuição das complicações desenvolvidas ao longo do internamento.....	14

Lista de Tabelas

Tabela 1- Caracterização das variáveis em estudo	5
Tabela 2 - Distribuição da incidência da síndrome de mononucleose	6
Tabela 3 - Evolução de parâmetros hematológicos determinados ao longo do internamento dos doentes com síndrome de mononucleose.....	9
Tabela 4 - Evolução de parâmetros bioquímicos determinados ao longo do internamento dos doentes com síndrome de mononucleose.....	10
Tabela 5 - Resultados da serologia específica para mononucleose causada por <i>VEB</i> ou <i>CMV</i> ..	11
Tabela 6 - Etiologia associada à síndrome de mononucleose dos doentes internados.....	12
Tabela 7 - Resultados da serologia específica para <i>VIH</i> e hepatite C	12
Tabela 8 - Frequência da realização da ecografia abdominal e respectivos resultados	13
Tabela 9 - Frequência da realização de outros exames imagiológicos	13
Tabela 10 - Relação entre a evolução dos doentes internados e as respectivas comorbilidades associadas e complicações desenvolvidas	15
Tabela 11 - Tratamento instituído ao longo do internamento	16
Tabela 12 - Relações entre a realização de antibioterapia e o aparecimento do rash e o rash e respectivo tratamento anti-histamínico e/ou corticóide	17

Lista de Acrónimos

Ac. Anti-CMV	Anticorpo contra o antígeno do <i>CMV</i>
Ac. Anti-EBNA	Anticorpo contra o antígeno nuclear do <i>VEB</i>
Ac. Anti-VCA	Anticorpo contra o antígeno da cápside viral do <i>VEB</i>
AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
ALT/GPT	Alanina aminotransferase
AST/GOT	Aspartato aminotransferase
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CMV	<i>Citomegalovírus</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gamaglutamiltransferase
HTA	Hipertensão arterial
LDH	Lactato desidrogenase
PCR	Proteína C reactiva
Rx	Radiografia
SAM	Sistema de apoio ao médico
SM	Síndrome de mononucleose
SP	Sangue periférico
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TC	Tomografia computadorizada
TP	Tempo de protrombina
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial activado
VEB	<i>Vírus Epstein-Barr</i>
VHA	<i>Vírus da Hepatite A</i>
VHB	<i>Vírus da Hepatite B</i>
VHC	<i>Vírus da Hepatite C</i>
VIH	<i>Vírus da imunodeficiência humana</i>
VS	Velocidade de sedimentação

1. Introdução

A Síndrome de mononucleose (SM) é uma doença aguda com distribuição mundial. Ocorre com maior frequência em países industrializados, particularmente entre grupos socioeconómicos elevados e assume uma maior incidência entre adolescentes e adultos jovens. (1-3)

Embora clinicamente variável, é caracterizada pela apresentação clássica de febre, odinofagia, astenia e linfadenopatia, maioritariamente cervical posterior, (4-6) associada a leucocitose com linfocitose absoluta, presença de pelo menos 10% de linfócitos atípicos/ células de Downey no sangue periférico (SP) e alteração da enzimologia hepática. (7,8) Em 80% dos casos verifica-se aparecimento de anticorpos heterófilos (7) e serologia específica pode ser usada para confirmar o diagnóstico. (8) Com efeito, pela inespecificidade das suas formas de apresentação, (4-6) constitui uma doença frequentemente sub e incorrectamente diagnosticada.

Etiologicamente, é na sua maioria causada pelo *vírus Epstein-Barr (VEB)* e/ou pelo *Citomegalovírus (CMV)*, ambos membros da família *Herpesviridae* e fisiopatologicamente semelhantes, (5,9) infectando mais de 90% da população mundial adulta. (2,4-7,10,11) Esta elevada taxa de colonização no hospedeiro evidencia a eficiente propagação interpessoal, que ocorre maioritariamente através do contacto com secreções orofaríngeas contendo o vírus. (7) Contudo, embora em menor grau, tem aumentado a evidência para o envolvimento da actividade sexual como via de transmissão. (12)

A evolução da infecção parece depender da susceptibilidade genética do hospedeiro bem como do estado imunitário, humoral e celular, no momento da infecção primária e das comorbilidades do mesmo. (13) Assim, a coexistência de outros vírus hepatotróficos, nomeadamente o da *hepatite A (VHA)*, *hepatite B (VHB)*, *hepatite C (VHC)* e *vírus da imunodeficiência humana (VIH)* poderá modificar a forma de apresentação da doença, sua evolução e prognóstico, tornando-se de extrema importância a avaliação das comorbilidades, antecedentes pessoais e comportamentos de risco destes doentes.

Ainda que se possa associar à síndrome de fadiga crónica, (2,11) na sua generalidade a doença é benigna e autolimitada e os pacientes apenas necessitam de tratamento de suporte, (4) recuperando sem sequelas e retomando as suas actividades normais dois meses após o início dos sintomas. (5) Contudo, embora raramente, a infiltração linfocítica pode resultar em inúmeras complicações, nomeadamente hematológicas (25-50% dos casos), neurológicas (1-5% dos casos), respiratórias (1% dos casos) e relacionadas com ruptura esplénica (0,5-1% dos casos), as quais podem ser potencialmente fatais. (5)

Desta forma, é importante não menosprezar esta patologia, considerando-a sempre no diagnóstico diferencial e reforçando o impacto negativo que pode ter em determinadas situações, nomeadamente entre a população de doentes imunodeprimidos. Salienta-se assim a importância da realização de um diagnóstico precoce e correcto, através de um apurado senso clínico ou do recurso a um simples e económico hemograma ou esfregaço do SP.

1.1. Objectivo geral

Avaliar nos doentes internados, consoante a sua imunidade, diagnóstico e terapêutica precoces, a evolução da doença.

1.2. Objectivos específicos

- Analisar a incidência de SM nos doentes portadores de vírus hepatotróficos do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB);
- Analisar a SM em função da idade, género, comorbilidades, etiologia, formas de apresentação clínica, exames complementares de diagnóstico, tratamento, evolução e complicações;
- Analisar a importância do diagnóstico precoce e correcto na evolução da doença.

1.3. Hipóteses

- Qual é o comportamento da SM num imunocompetente e num imunodeprimido?
- Será que num imunocompetente a evolução da doença é sempre benigna?

2. Materiais e métodos

2.1. Tipo de estudo

Embora, minoritariamente, tenham sido estabelecidas associações entre variáveis, o estudo realizado foi, essencialmente, de carácter descritivo, face à recolha sistemática de dados numa amostra representativa com o objectivo último de, com o maior detalhe possível, conseguir uma descrição do problema. Os dados foram recolhidos no contexto de um único episódio de internamento dos indivíduos pertencentes à amostra, o que determinou a transversalidade do estudo. Como a informação já existia antes do início da investigação, esta considera-se retrospectiva, no que respeita à sua direcionalidade. (14)

2.2. Amostra em estudo

O processo de construção da amostra em estudo apresenta-se na figura 1 e nela constam todos os doentes com mais de 15 anos de idade, com diagnóstico de mononucleose, internados nos Serviços de Medicina e Infecçologia do CHCB, no período de tempo compreendido entre 2005 e 2011.

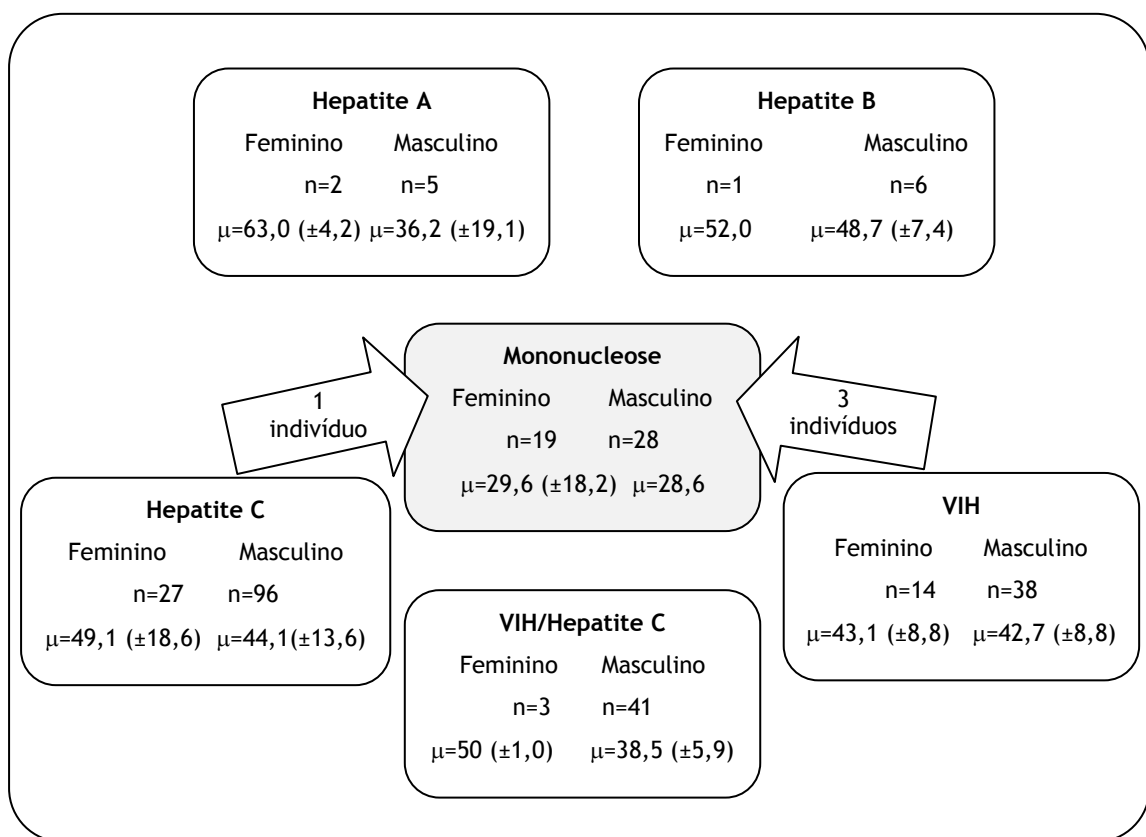


Figura 1 - Processo de selecção da amostra em estudo

Para a contabilização da amostra foram analisados todos os processos clínicos codificados com diagnóstico de mononucleose (total de 43 processos) e ainda aqueles com diagnóstico de hepatite A, B e C, *VIH* e hepatite C + *VIH* (total de 233 processos). Estes últimos, apesar de não integrarem a amostra implicitamente, analisaram-se por corresponderem a patologias causadas por vírus hepatotróficos, comuns no âmbito do internamento e que, eventualmente, podem coexistir com infecção por *VEB* e/ou *CMV*, sob a forma de mononucleose infecciosa ou síndrome de mononucleose. Como resultado deste processo de investigação em doentes com hepatite e/ou com *VIH*, detectaram-se quatro indivíduos com mononucleose que, conseqüentemente, foram incluídos no estudo, determinando uma amostra sob investigação constituída por 47 indivíduos.

2.3. Recolha de dados

Com a aprovação do Conselho de Administração do CHCB, os dados relativos aos doentes incluídos no estudo foram obtidos através da consulta dos seus processos clínicos, informatizados pelo sistema de acesso restrito SAM (Sistema de Apoio ao Médico) usado no CHCB.

2.4. Variáveis

Atendendo aos objectivos definidos e à luz da bibliografia disponível, analisaram-se as variáveis relacionadas com a doença, que se encontram descritas na tabela 1.

2.5. Tratamento estatístico de dados

O trabalho de análise estatística que se apresenta foi realizado com recurso ao *software* SPSS 19.0. Ao longo de todo o estudo apenas se consideraram os dados conhecidos e válidos. Tendo em consideração a exactidão que o estudo exige, optou-se por definir, para todas as análises inferenciais, um nível de significância de 0,05, admitindo-se, assim, um erro de 5%. Para se proceder à análise estatística inferencial recorreu-se, atendendo às características das variáveis, ao tipo de relação e aos objectivos definidos, ao teste de Fisher¹ e ao teste de Friedman², tal como recomenda Maroco. (15)

¹ O teste de Fisher “é um teste não paramétrico potente quando se pretende comparar duas amostras independentes de pequena dimensão quanto a uma variável nominal dicotómica agrupadas em tabelas de contingência de 2x2 (i.e. duas linhas por duas colunas)” (Maroco, 2007, p.111). Saliente-se ainda que apesar de o teste de Fisher ter sido “inicialmente desenvolvido para tabelas 2x2 e seja tradicionalmente usado só com este tipo de tabelas, em rigor o teste pode ser aplicado a qualquer tipo de tabelas de contingência” (Maroco, 2007, p.112).

² O teste de Friedman é adequado quando “as variáveis dependentes são medidas numa escala ordinal” e “permite estudar apenas um único factor relativo a duas ou mais amostras emparelhadas” (Maroco, 2007, p.312).

Tabela 1- Caracterização das variáveis em estudo

Variável	Tipo	Descrição	
Idade	Quantitativa	Idade do doente aquando do diagnóstico, expressa em anos	
Género	Qualitativa	Classificação dos doentes em feminino ou masculino	
Comorbilidades	Qualitativa	Patologias do doente no momento do diagnóstico	
Ano de diagnóstico	Quantitativa	Ano em que foi estabelecido o diagnóstico e internamento	
Manifestações clínicas	Qualitativa	Sinais e sintomas que motivaram o internamento	
Etiologia	Qualitativa	Agente infeccioso causador da doença	
Serologia	Qualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Monoteste • Ac. Anti-EBNA IgG • Ac. Anti-VCA IgM • Ac. Anti-VCA IgG • Anti-CMV IgM • Anti-CMV IgG • VIH • Anti-VHC 	<p>Avaliação do teste de triagem para mononucleose (monoteste) e respectivos marcadores específicos (para EBNA, VCA e CMV).</p> <p>Avaliação da serologia específica para o VIH e VHC, ambos responsáveis por comorbilidades associadas.</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • Leucócitos • Neutrófilos • Linfócitos • Hemoglobina • Plaquetas 	<p>Evolução dos diferentes parâmetros ao longo do internamento (realizada em três momentos)</p>
Coagulação	Quantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • TP • TTPA <p>Evolução dos tempos de coagulação ao longo do internamento (realizada em três momentos)</p>	
ECD	Qualitativa	<p>Estudo morfológico do SP</p> <p>Avaliação de linfocitose madura, polimorfa e atípica no sangue periférico</p>	
Bioquímica	Quantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • AST • ALT • LDH • FA • GGT • Bilirrubina total • Ureia • Creatinina • Glicose • Albumina • VS e PCR 	<p>Evolução dos diferentes parâmetros ao longo do internamento para avaliação da enzimologia e função hepática, função renal e infecção (realizada em três momentos)</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • Ecografia abdominal • Outros 	<p>Avaliação dos exames imagiológicos com ênfase nos resultados da Eco abdominal devido ao envolvimento hepático e esplénico com possível aparecimento de hepatomegalia e/ou esplenomegalia</p>
Tratamento	Qualitativa	Terapêutica efectuada ao longo do internamento	
Complicações	Qualitativa	Complicações da doença desenvolvidas ao longo do internamento	
Evolução	Qualitativa	Classificação da evolução da doença em favorável ou desfavorável	
Dias de internamento	Quantitativa	Quantificação da demora média de internamento, expressa em dias	

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra por idade, género e comorbilidades e referência à incidência da doença e taxa média de internamento.

Neste estudo foram analisados 47 doentes com SM, diagnosticados entre os anos de 2005 e 2011. Verificou-se uma amostra total constituída por 19 (40,4%) indivíduos do género feminino e 28 (59,6%) do género masculino, com idades compreendidas entre os 15 e os 99 anos, uma média de 29 anos e desvio padrão de 17 anos.

A evolução da incidência da SM, desde o ano de 2005, apresenta-se descrita na tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição da incidência da síndrome de mononucleose

Ano de diagnóstico	n	%
2005	3	6,4%
2006	8	17,0%
2007	10	21,3%
2008	12	25,5%
2009	5	10,6%
2010	5	10,6%
2011	4	8,5%
Total	47	

Constatou-se que o número de doentes diagnosticados por ano aumentou ao longo dos primeiros quatro anos do estudo, atingindo um pico máximo de 25,5% da totalidade dos casos em 2008, tendo desde então diminuído para cerca de cinco casos ao ano, valor este que, sensivelmente, veio a estabilizar durante o período de tempo compreendido entre 2009 e 2011.

Ao longo destes anos, o tempo de internamento variou entre um mínimo de um dia e um máximo de 36 dias, com uma média de nove dias e um desvio padrão de 7,1 dias.

No que respeita aos **antecedentes pessoais** constatou-se, aquando do diagnóstico, que apenas 16 indivíduos (34,0%) apresentaram comorbilidades, encontrando-se estas descritas no gráfico 1.

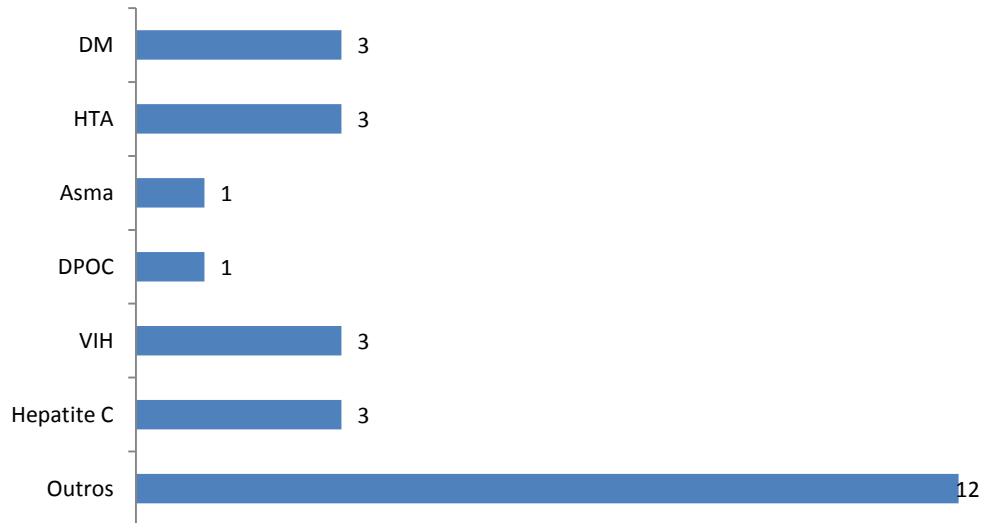


Gráfico 1 - Comorbilidades associadas dos doentes com síndrome de mononucleose, aquando do diagnóstico.

Considerando apenas as patologias mais susceptíveis a complicações e evoluções desfavoráveis perante uma SM, face ao variável grau de imunossupressão que causam, verificou-se que a *Diabetes Mellitus* (DM), hipertensão arterial (HTA), VIH e hepatite C constituem as comorbilidades associadas a um maior número de doentes. Por outro lado, constatou-se que mais de uma comorbilidade pode estar associada num mesmo doente.

É de salientar a representação gráfica de 12 casos correspondentes a outras patologias (osteoporose, hipercolesterolemia, atopia alérgica, hipotireoidismo, epilepsia, rinite alérgica, obesidade, depressão), não especificadas por não comprometerem tão acentuadamente a imunidade destes doentes, pelo que o respectivo número de casos não constitui preocupação.

3.2. Manifestações clínicas

Clinicamente, a amostra estudada evidenciou uma multiplicidade de sinais e sintomas aquando do diagnóstico, conforme evidenciado pelo gráfico 2.

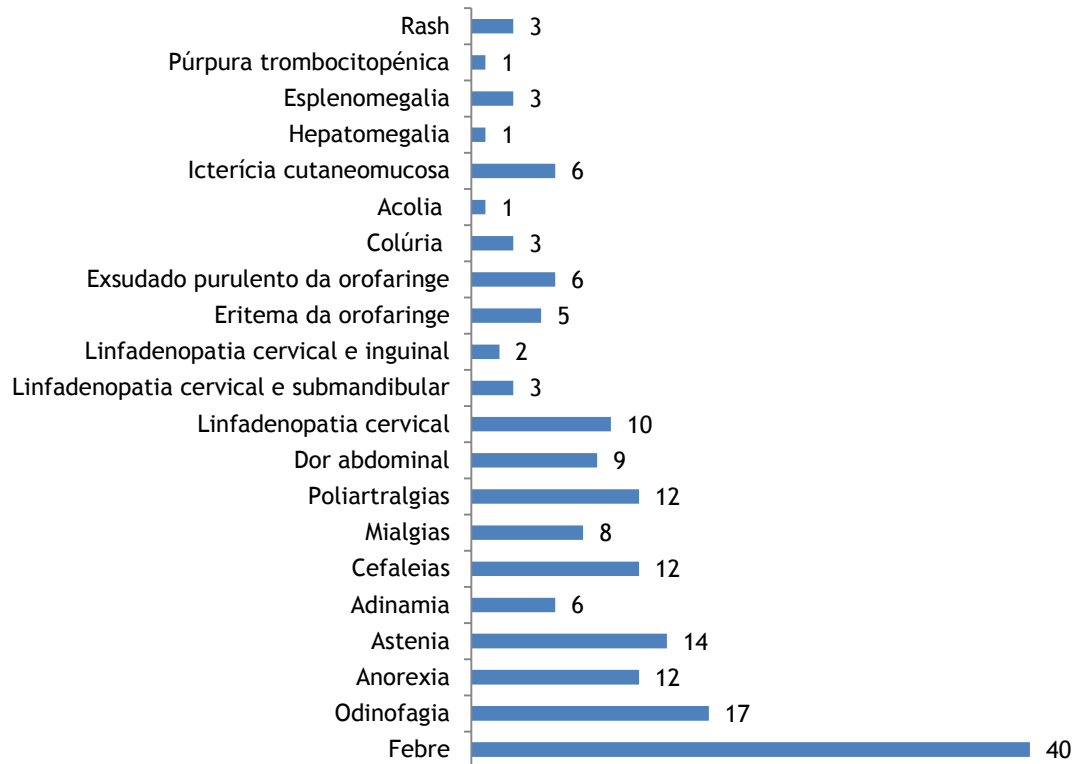


Gráfico 2 - Distribuição das manifestações clínicas apresentadas pelos doentes com síndrome de mononucleose

Constatou-se que a febre constituiu a manifestação clínica mais comum, afectando 40 doentes da amostra analisada. Segue-se a odinofagia e a linfadenopatia periférica (de localização apenas cervical, cervical e submandibular ou cervical e inguinal em respectivamente dez, três e dois doentes), manifestadas em 17 e 15 doentes, respectivamente. Sintomas inespecíficos como astenia, anorexia, cefaleias e poliartralgias foram igualmente dos sintomas mais frequentemente encontrados. Ao exame objectivo, observou-se icterícia cutaneomucosa em seis casos, orofaringe hiperemiada em cinco casos e com exsudado purulento em seis casos. À palpação abdominal, evidenciaram-se respectivamente um e três casos com hepatomegalia e esplenomegalia. Acolia, colúria, púrpura trombocitopénica e *rash*, constituíram outros sinais menos frequentes.

3.3. Exames complementares de diagnóstico

3.3.1. Exames laboratoriais

Numa primeira fase, procede-se à análise da evolução de parâmetros hematológicos da amostra ao longo do internamento, evidenciando-se os principais resultados na tabela 3.

Tabela 3 - Evolução de parâmetros hematológicos determinados ao longo do internamento dos doentes com síndrome de mononucleose

Hemograma	Média (momentos)			Teste de Friedman
	1º	2º	3º	
Leucócitos ($10^3/uL$)	10,4	11,8	7,3	$\chi^2_F = 23,126$ $p < 0,001$
Neutrófilos ($10^3/uL$)	3,8	3,2	2,8	$\chi^2_F = 6,602$ $p = 0,037$
Linfócitos ($10^3/uL$)	5,6	7,2	3,6	$\chi^2_F = 11,03$ $p = 0,004$
Hemoglobina (g/dL)	14	12,7	13,2	$\chi^2_F = 26,77$ $p < 0,001$
Plaquetas ($10^3/uL$)	175,3	178,3	236,3	$\chi^2_F = 21,97$ $p < 0,001$
Coagulação				
TP (seg)	15,2	15	14,7	$\chi^2_F = 8,933$ $p = 0,011$
TTPA (seg)	31,1	33,6	31,3	$\chi^2_F = 1,000$ $p = 0,607$
Estudo morfológico do SP				
Sem alterações morfológicas	n	%		
	3	12,5%		
Linfocitose madura, polimorfa e atípica	21	87,5%		

A significância da evolução dos parâmetros hematológicos, medida em três momentos, foi avaliada por recurso ao teste não paramétrico de Friedman. Este revelou alterações estatisticamente significativas em todos os parâmetros sob análise, em pelo menos um par de momentos, excepto para o tempo de tromboplastina activado (TTPA). Verificou-se leucocitose muito ligeira (média de 11,8) associada a linfocitose absoluta (na ordem dos 5,6-7,2), cuja evolução se traduziu numa diminuição dos valores. A hemoglobina, neutrófilos e

plaquetas, embora revelando algumas variações, mantiveram-se dentro dos valores normais. No âmbito da função plaquetar, constataram-se valores de TTPA normais ao longo do tempo e tempos de protrombina (TP) elevados, embora com tendência à normalização. Da totalidade de casos em que foi realizado o estudo morfológico do SP, 87,5% dos doentes revelaram linfocitose madura, polimorfa e atípica.

Tendo em conta o envolvimento multisistémico da doença, avaliou-se um conjunto de parâmetros bioquímicos, cujos resultados e respectiva evolução ao longo do internamento se apresentam na tabela 4.

Tabela 4 - Evolução de parâmetros bioquímicos determinados ao longo do internamento dos doentes com síndrome de mononucleose

Bioquímica	Média (momentos)			Teste de Friedman
	1º	2º	3º	
AST/GOT (U/L)	193,1	298,4	54,1	$\chi^2_F = 39,941$ p<0,001
ALT/GPT (U/L)	352,2	445,8	112,9	$\chi^2_F = 32,168$ p<0,001
LDH (U/L)	1194,1	1069,7	536,9	$\chi^2_F = 34,970$ p<0,001
FA (U/L)	162,8	235	118,2	$\chi^2_F = 22,157$ p<0,001
GGT (U/L)	173,4	208,4	99,7	$\chi^2_F = 24,677$ p<0,001
Bilirrubina total (mg/dL)	1,6	1,9	0,9	$\chi^2_F = 11,183$ p=0,004
Ureia (mg/dL)	28,4	31,6	30,3	$\chi^2_F = 2,598$ p=0,273
Creatinina (mg/dL)	1	0,9	0,8	$\chi^2_F = 11,884$ p=0,003
Glicose (mg/dL)	115,2	123,4	98,8	$\chi^2_F = 24,021$ p<0,001
Albumina (g/dL)	3,6	3,2	3,7	$\chi^2_F = 6,870$ p=0,032
VS (mm/H)	26,3	30,6	33,6	$\chi^2_F = 0,000$ p=1,000
PCR (mg/dL)	3,7	3,5	1,1	$\chi^2_F = 32,296$ p<0,001

A significância da evolução dos parâmetros bioquímicos, medida em três momentos, foi avaliada por recurso ao teste não paramétrico de Friedman. Este revelou alterações estatisticamente significativas num grande conjunto de parâmetros sob análise, em pelo menos um par de momentos, nomeadamente para aspartato aminotransferase (AST/GOT), alanina aminotransferase (ALT/GOT), lactato desidrogenase (LDH), fosfatase alcalina (FA), gamaglutamiltransferase (GGT), bilirrubina total, creatinina, proteína C reactiva (PCR), glicose e albumina.

Para avaliação do dano hepático procedeu-se ao estudo da sua enzimologia e função. Assim, constataram-se níveis persistentemente elevados das enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT e FA), embora a evolução se traduza numa diminuição dos seus valores. Com efeito, a função hepática permaneceu inalterada com bilirrubina total, albumina e glicemias dentro dos níveis normais.

A função renal, avaliada pelas medições da ureia e creatinina, revelou-se, em média, normal ao longo do internamento.

No que respeita aos parâmetros inflamatórios, constatou-se que a PCR e a LDH, embora persistentemente elevados, foram progressivamente diminuindo.

Com o intuito de investigar a etiologia associada à SM, manifestada pelos doentes estudados, foi realizada a serologia específica para os respectivos agentes patológicos, VEB e CMV. A requisição dos diferentes marcadores serológicos e frequências dos respectivos resultados encontram-se evidenciados na tabela 5.

Tabela 5 - Resultados da serologia específica para mononucleose causada por VEB ou CMV

	Pedido		Teste negativo		Teste positivo	
	n	%	n	%	n	%
Monoteste	40	85,2%	20	50,0%	20	50,0%
Ac. Anti-EBNA IgG	33	70,2%	27	81,8%	6	18,2%
Ac. Anti-VCA IgM	26	55,3%	4	15,4%	22	84,6%
Ac. Anti-VCA IgG	27	57,4%	16	59,3%	11	40,7%
Ac. Anti-CMV IgG	47	100,0%	25	53,2%	22	46,8%
Ac. Anti-CMV IgM	47	100,0%	15	31,9%	32	68,1%

Verificou-se que em 85,2% dos doentes foi requisitado o monoteste, tendo este positivado em metade dos casos.

O rastreio do CMV foi realizado em todos os doentes através dos anticorpos anti-CMV IgM e anti-CMV IgG, positivos, respectivamente, em 68,1% e 46,8% dos casos.

Para investigação do *VEB* foram pedidos os anticorpos anti-EBNA e anti-VCA. O anticorpo anti-EBNA IgG, requisitado em 70,2% dos indivíduos, positivou em 18,2% dos casos. Os anticorpos anti-VCA IgM e IgG, pedidos, respectivamente, em 55,3% e 57,4% dos casos, positivaram em 84,6% e 40,7% dos doentes, respectivamente.

Os resultados da serologia fundamentaram, assim, a diferente etiologia associada à doença, conforme se evidencia na tabela 6.

Tabela 6 - Etiologia associada à síndrome de mononucleose dos doentes internados

		n	%
Etiologia	<i>CMV</i>	25	53,2%
	<i>VEB</i>	15	31,9%
	<i>CMV+VEB</i>	7	14,9%

Constatou-se que em cerca de metade dos casos o *CMV* foi o agente responsável pela doença. Ainda assim, o *VEB* isoladamente infectou 15 indivíduos, causando doença, e em associação com o *CMV*, infectou sete indivíduos.

Considerando-se o possível impacto negativo de certas comorbilidades na evolução da SM e atendendo à particular relevância de outros agentes hepatotróficos, como o *VIH* e o *VHC*, procedeu-se à análise da serologia específica desses agentes virais, conforme evidenciado na tabela 7.

Tabela 7 - Resultados da serologia específica para *VIH* e hepatite C

	Pedido		Teste negativo		Teste positivo	
	n	%	n	%	n	%
<i>VIH</i>	24	51,1%	21	87,5%	3	12,5%
Anti- <i>VHC</i>	30	63,8%	27	90,0%	3	10,0%

Confirmou-se, desta forma, a existência de três indivíduos seropositivos para o *VIH* e três indivíduos com hepatite C.

3.3.2. Exames imagiológicos

Os exames imagiológicos constituem um auxiliar importante no estudo da repercussão da doença. De seguida, evidenciam-se na tabela 8 as frequências de realização da ecografia abdominal e seus resultados.

Tabela 8 - Frequência da realização da ecografia abdominal e respectivos resultados

Ecografia abdominal			Resultado						
			Hepatomegalia		Esplenomegalia		Hepatomegalia + Esplenomegalia		
n	%		n	%	n	%	n	%	
Sim	35	74,5%	Sim	6	17,1%	18	51,4%	3	8,6%
			Não	29	82,9%	17	48,6%	32	91,4%
Não	12	25,5%							

Constatou-se que 35 indivíduos da amostra analisada realizaram ecografia abdominal, detectando-se alterações em 27 destes doentes. A esplenomegalia foi a manifestação ecográfica detectada mais frequentemente, em 51,4% dos casos, verificando-se hepatomegalia isolada em 17,1% dos casos e em associação com esplenomegalia numa menor percentagem (8,6%).

Para além da ecografia abdominal, os doentes internados foram submetidos à realização de outros exames imagiológicos, conforme evidenciado pela tabela 9.

Tabela 9 - Frequência da realização de outros exames imagiológicos

	Realização			
	Não		Sim	
	n	%	n	%
Rx tórax	26	55,3%	21	44,7%
TC tórax	38	80,9%	9	19,1%
TC pescoço	42	89,4%	5	10,6%
TC abdómen	43	91,5%	4	8,5%
Ecocardiograma	45	95,7%	2	4,3%

Verificou-se que a radiografia (Rx) do tórax foi o exame imagiológico mais pedido, realizado em 44,7% dos doentes. No âmbito das tomografias computadorizadas (TC), as do tórax foram as mais frequentemente realizadas (19,1%), seguindo-se as do pescoço e

abdómen em 10,6% e 8,5% dos casos, respectivamente. O Ecocardiograma foi o exame menos realizado.

3.4. Complicações

No acompanhamento destes doentes, ao longo do internamento, verificou-se que apenas três (6,4%) desenvolveram complicações, as quais se encontram representadas no gráfico 3.

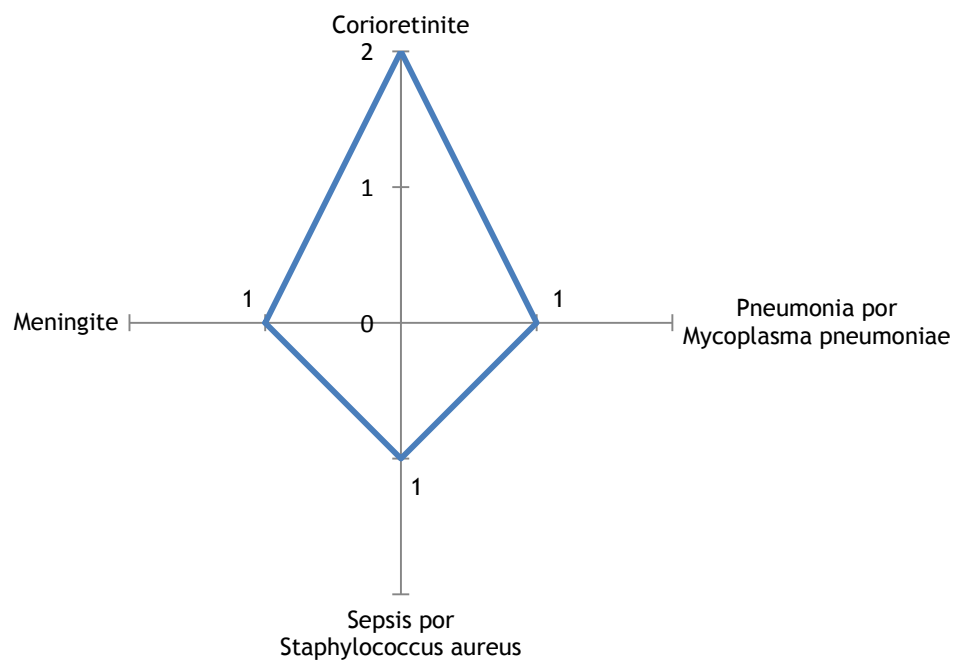


Gráfico 3 - Distribuição das complicações desenvolvidas ao longo do internamento

Na realidade, verificou-se que um dos doentes, com mononucleose infecciosa por VEB, desenvolveu ao longo do internamento uma pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae*. Os restantes dois doentes com complicações encontravam-se infectados por CMV, tendo desenvolvido um deles corioretinite e o outro corioretinite, meningite e septicemia por *Staphylococcus aureus*.

3.5. Evolução da doença

Relativamente ao modo como evoluiu a doença, constatou-se que 34 indivíduos (94,4%) tiveram uma evolução favorável e apenas dois (5,6%) evoluíram desfavoravelmente. O modo de evolução da doença pode ser condicionado pelas comorbilidades associadas nestes indivíduos que, naturalmente, alteram o seu grau de imunidade e, conseqüentemente, a sua capacidade de resposta defensiva ao agente invasor. Paralelamente, as complicações desenvolvidas nestes doentes, dependente ou independentemente dos seus antecedentes pessoais, podem igualmente comprometer ou não a sua evolução favorável. A tabela 10 representa a relação entre essas variáveis (comorbilidades, complicações e evolução).

Tabela 10 - Relação entre a evolução dos doentes internados e as respectivas comorbilidades associadas e complicações desenvolvidas

		Evolução				Teste de Fisher
		Favorável		Não Favorável		
		n	%	n	%	
Comorbilidades	Não	23	100,0%	0	0,0%	3,747
	Sim	11	84,6%	2	15,4%	p=0,053
VIH	Não	33	100,0%	0	0,0%	23,294
	Sim	1	33,3%	2	66,7%	p<0,001
Complicações	Não	33	100,0%	0	0,0%	23,294
	Sim	1	33,3%	2	66,7%	p<0,001

Constatou-se que a totalidade dos indivíduos sem comorbilidades teve uma evolução favorável. Dos indivíduos com comorbilidades, uma larga maioria apresentou uma evolução favorável e apenas dois indivíduos (15,4%) uma evolução desfavorável. Porém, após avaliação através do teste de Fisher, não se pode afirmar a existência de uma relação de dependência entre ter ou não comorbilidades e o tipo de evolução.

Atendendo à relevância de uma evolução não favorável, investigou-se e identificou-se a infecção por *VIH* como estando associada a evoluções desfavoráveis. Assim, constatou-se que 66,7% dos indivíduos *VIH*-positivos apresentaram evolução desfavorável. Após avaliação através do teste de Fisher, pode-se afirmar a existência de uma relação de dependência estatisticamente significativa entre o *VIH* e o tipo de evolução.

Analisando a evolução em função da existência de complicações, verificou-se que a totalidade dos indivíduos sem complicações teve uma evolução favorável e que dos indivíduos com complicações, 66,7% evoluíram desfavoravelmente. Após avaliação através do teste de Fisher, pode-se afirmar a existência de uma relação de dependência estatisticamente significativa entre complicações e o tipo de evolução.

3.6. Tratamento

Após a análise da evolução da doença, o tratamento é considerado com algumas particularidades, cuja tipologia se caracteriza na tabela 11. Saliente-se que a informação relativa à terapêutica estava disponível apenas em 28 doentes da amostra.

Tabela 11 - Tratamento instituído ao longo do internamento

Tratamento	n	%
Antibioterapia	14	50,0%
Claritromicina	1	3,6%
Azitromicina	3	10,7%
Amoxicilina/ ácido clavulânico	5	17,9%
Penicilina	1	3,6%
Ciprofloxacina	2	7,1%
Doxiciclina	4	14,3%
Cefuroxima	2	7,1%
Terapia antiviral (Ganciclovir)	2	7,1%
Terapia de suporte (analgésicos, antipiréticos, AINEs, fluidoterapia e repouso)	28	100,0%
Outros	5	17,9%
Anti-histamínicos	4	14,3%
Corticóides	3	10,7%

Constatou-se que foi instituída à totalidade dos doentes internados terapia de suporte com fluidoterapia e repouso absoluto associado a analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), para tratamento dos sintomas associados.

Verificou-se que em 50% dos casos foi instituída antibioterapia com administração, na maioria das vezes, de amoxicilina/ácido clavulânico (17,9%).

A terapia antiviral com ganciclovir foi restringida ao tratamento das complicações, especificamente da coriorretinite, desenvolvida apenas em dois doentes.

Por fim, 17,9% dos doentes foram submetidos a terapia anti-histamínica e corticoterapia, por vezes em associação.

Os sinais e sintomas da mononucleose são, por vezes, difíceis de diferenciar daqueles da faringite bacteriana, especialmente da faringite causada pelo *Streptococcus B-haemolytico do grupo A*, (16) pelo que, são administrados com alguma frequência antibióticos face à

clínica destes doentes. Uma das manifestações menos comuns da doença é um *rash* morbiliforme induzido por *VEB* ou *CMV*. (16) Contudo, a instituição de antibioterapia com ampicilina ou amoxicilina durante o episódio agudo da mononucleose associa-se, frequentemente, ao aparecimento de um *rash* generalizado. (18)

Por regra, o referido *rash* é, posteriormente, tratado com anti-histamínicos e corticóides. (17)

Perante o exposto, tornou-se importante analisar a relação entre a realização de antibioterapia e o *rash* desenvolvido por alguns dos doentes estudados, bem como a relação entre o *rash* e o respectivo tratamento anti-histamínico e/ou corticóide. As referidas relações encontram-se descritas na tabela 12.

Tabela 12 - Relações entre a realização de antibioterapia e o aparecimento do *rash* e o *rash* e respectivo tratamento anti-histamínico e/ou corticóide

		Rash				Teste de Fisher
		Não		Sim		
		n	%	n	%	
Antibioterapia	Não	13	92,9%	1	7,1%	$\chi^2=0,373$
	Sim	12	85,7%	2	14,3%	$p=1,000$
Outros (anti-histamínicos e corticóides)	Não	23	100,0%	0	0,0%	$\chi^2=15,456$
	Sim	2	40,0%	3	60,0%	$p=0,003$

Da amostra estudada, apenas três doentes desenvolveram *rash*. Constatou-se que dos 14 doentes que efectivamente realizaram antibioterapia em algum momento, dois (14,3%) apresentaram *rash* e que apenas um dos doentes com *rash* associado não tomou qualquer tipo de antibiótico. Contudo, após avaliação através do teste de Fisher, não se pode afirmar a existência de uma relação de dependência entre o *rash* e a antibioterapia.

Paralelamente, verificou-se que todos os doentes com *rash* associado foram submetidos a tratamento anti-histamínico e/ou corticóide e que apenas dois dos cinco indivíduos submetidos a esta terapia não apresentaram *rash*. Após avaliação através do teste de Fisher, pode-se afirmar a existência de uma relação de dependência estatisticamente significativa entre o *rash* e a toma de anti-histamínicos e/ ou corticóides.

4. Discussão

No período de tempo entre 2005 e 2011, foram admitidos nos Serviços de Medicina e Infeciologia do CHCB 47 indivíduos com SM, 59,6% deles do **género** masculino e com uma **média de idades** de 29 anos. Em estudos anteriormente realizados, houve variações médias de idades entre os 15 e 53 anos, sendo unânime o desenvolvimento da doença, maioritariamente, durante ou depois da segunda década de vida. (5,7,10,11,19) Neste estudo, embora se relate a existência de um indivíduo com 99 anos, situação excepcionalmente observada, o intervalo de média de idades está de acordo com o considerado na literatura actual. Segundo esta, não existe aparente predisposição baseada no sexo, (5) pelo que a variabilidade de género evidenciada no estudo não influencia os respectivos resultados.

No decurso dos anos compreendidos no estudo, verificou-se variação na **incidência** da doença. Nos países industrializados existe uma série de factores associados a este facto, nomeadamente melhoria da higiene pessoal, acessibilidade e condições de saneamento básico, bem como diminuição no tamanho das famílias que, de uma forma geral, atrasam a infecção primária por **VEB**. O resultado traduz-se no aumento do número de indivíduos mais velhos susceptíveis a mononucleose grave. (19) Desta forma, tem-se verificado um aumento na incidência da doença, com necessidade de internamento. (19) Este estudo mostrou, em concordância com a literatura, o referido aumento na incidência de mononucleose em adolescentes e adultos entre 2005 e 2008, ano a partir do qual a incidência diminuiu, estabilizando entre os quatro a cinco casos por ano. Considerando o modo de transmissão destes vírus, quer por via salivar, (7) quer por via sexual, (12) podemos associar esta diminuição à crescente prevenção de comportamentos de risco e promoção de práticas sexuais mais seguras. Por outro lado, esta diminuição pode estar relacionada com uma maior sensibilização da doença, inclusive entre os profissionais de saúde, promovendo diagnósticos correctos e mais precoces e, conseqüentemente, diminuindo a necessidade de internamento.

O **diagnóstico da doença** é feito, principalmente, com base nos sinais e sintomas manifestados pelo doente, associados aos achados laboratoriais, bem como, anticorpos heterófilos e anticorpos específicos contra os antígenos virais.

De acordo com a literatura, após um período de incubação que varia entre as 4-6 semanas, sintomas prodrómicos de mau-estar geral, astenia, anorexia, cefaleias e calafrios precedem, frequentemente, os **sinais e sintomas** da mononucleose: febre (que pode atingir os 39-40°C) e odinofagia, acompanhadas por faringotonsilite e linfadenopatia. (4,5,19) Esta, tipicamente generalizada e simétrica, (6) envolve mais frequentemente os gânglios cervicais posteriores, seguidos dos cervicais anteriores e submandibulares, podendo ainda localizar-se a nível axilar e inguinal. (4) Em concordância, neste estudo, a febre constituiu o achado clínico

comum a quase todos os doentes, com predomínio de odinofagia e linfadenopatia, maioritariamente de localização cervical. Sintomas inespecíficos como astenia, anorexia, cefaleias e poliartralgias assumiram, também, uma elevada frequência. À palpação abdominal, evidenciaram-se mais casos de esplenomegalia do que de hepatomegalia, facto também referenciado em diferentes estudos. (4,6,19) Face ao atingimento hepatoesplênico, dor abdominal, icterícia cutaneomucosa, acolia e colúria constituíram outras manifestações, embora encontradas em menor grau. Igualmente menos comum foi o desenvolvimento de *rash*, apenas em três doentes. A baixa frequência desta manifestação cutânea encontra-se bem documentada, ocorrendo em 3-15% dos pacientes. (4) Caracteriza-se por um *rash* generalizado, localizado no tronco, extremidades e face, geralmente de aspecto morbiliforme e eritematoso (figura 2) embora possa apresentar-se como lesões urticariformes, bolhosas, vesiculares, petequiais e purpúricas. Este exantema, eventualmente de etiologia viral, é mais comumente associado à toxidermia causada pela antibioterapia erroneamente instituída. (4-6,16,17) Petéquias do palato, enantema, edema periorbital e ulceração genital constituem outros sinais menos frequentemente encontrados (4,5) mas que não foram documentados neste estudo.



Figura 2 - Exantema máculo-papular eritematoso, com áreas confluentes no terço superior do tronco e lesões purpúricas no abdômen. Adaptado da referência (18).

A observação da orofaringe mostrou-se eritematosa em alguns dos doentes e com exsudado purulento, eventualmente compatível com infecção bacteriana, noutros. A infecção por *Streptococcus B-haemolytico do grupo A* é a causa bacteriana mais comum de faringite, ocorrendo em 10% dos adultos. Na verdade, a distinção entre esta e a mononucleose é importante face à decisão de instituição de antibioterapia. Com efeito, quando instituída erroneamente na mononucleose, a antibioterapia pode levar ao desenvolvimento do *rash*, particularmente quando instituídos amoxicilina ou ampicilina (em 95% dos pacientes) ou outros β -lactâmicos (em 40-60%). Assim, considera-se razoável rastrear os doentes com suspeita de mononucleose para infecção *estreptocócica do grupo A*. (5)

Laboratorialmente, de acordo com as evidências sobre o tema, (2,5,7,8,11,19,20) o presente estudo revelou a apresentação clássica de leucocitose, associada a linfocitose absoluta e presença de linfócitos atípicos/células de Downey³ no SP (figura 3). Embora seja comum o desenvolvimento de anemia, (19,20) trombocitopenia (2,19,20) e neutropenia (2,20) nos doentes com mononucleose, tal não se verificou na generalidade dos doentes em estudo. Na verdade, neutrófilos, plaquetas e hemoglobina mantiveram-se, em média, dentro dos níveis normais de referência.

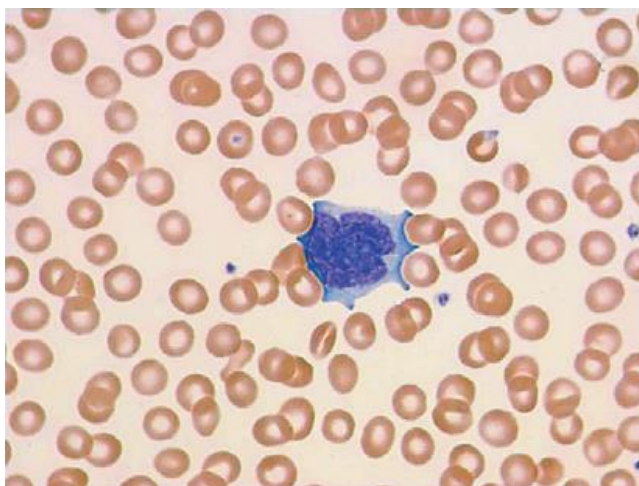


Figura 3 - Linfócito atípico num doente com mononucleose. Adaptado da referência (5).

A infiltração linfocítica do fígado e proliferação das células de Kupffer desencadeia dano hepático com alterações consequentes da sua enzimologia e função. (20) Assim, em concordância com a literatura, os doentes estudados apresentaram elevação da enzimologia hepática, nomeadamente, AST, ALT, GGT e FA.

Provavelmente devido à ausência de factores de gravidade, como a anemia hemolítica, constataram-se valores normais de bilirrubina total, contrariamente à hiperbilirrubinemia normalmente descrita. (5,13)

O dano hepático, progressivamente, causa alterações na produção das suas proteínas, nomeadamente, dos factores da coagulação. Entre todos os factores da cascata de coagulação, o factor VII é o que apresenta tempo de meia vida menor, pelo que, a sua produção é precocemente comprometida no seguimento da lesão hepática. Assim, a via intrínseca da coagulação é primeiramente alterada, justificando TP elevado. Contudo, face ao maior tempo de meia vida associado aos restantes factores, a via extrínseca pode não ser alterada, motivo pelo qual o TTPA se mantém normal.

³ Células com volumoso citoplasma e núcleo condensado, correspondentes a células T dirigidas à erradicação das células B infectadas.

Ainda no âmbito da produção das proteínas hepáticas, constatou-se que o dano hepático não foi suficiente para comprometer a produção de albumina, mantendo, esta, níveis normais ao longo do internamento. Da mesma forma, as glicemias mantiveram-se normais, concluindo-se que não surgiram repercussões ao nível da gliconeogénese hepática.

Como seria de esperar, a resposta inflamatória desencadeada traduziu-se num aumento da PCR e da LDH.

Tendo em conta o atingimento multisistémico da doença, tornou-se relevante avaliar a função renal destes doentes, através das medições da ureia e creatinina. Com efeito, estes parâmetros mantiveram-se, em média, normais ao longo de todo o internamento.

Laboratorialmente, a generalidade dos doentes evoluiu de modo favorável, com resolução da leucocitose e linfocitose, bem como melhoria da enzimologia hepática, função plaquetar e parâmetros inflamatórios.

O monoteste (teste dos anticorpos inespecíficos ou heterófilos) apresenta uma sensibilidade de 85% e especificidade de 94% (5) para a mononucleose infecciosa, pelo que, a sua positividade sugere acentuadamente o diagnóstico de infecção primária aguda por *VEB*. (6) No estudo realizado, este exame foi pedido em 85,2% dos casos, dos quais, metade foi positivo. A negatividade do teste, encontrada na restante metade dos doentes, pode corresponder a falsos-negativos associados a doentes na primeira semana de sintomas, altura em que os níveis de anticorpos estão no limite para a sua deteção, ou a mononucleose causada por *CMV*. (6)

Para investigação do *VEB* foram pedidas as suas serologias específicas - anticorpos anti-VCA (antigénio da cápside viral) e anti-EBNA (antigénio nuclear). Os anticorpos anti-VCA das classes IgM e IgG sugerem primo-infecção por *VEB*, constituindo os melhores indicadores de doença aguda. (4,5,8) Neste estudo, os respectivos anticorpos, pedidos em pouco mais de metade dos doentes, positivaram na maior parte dos casos, confirmando a primo-infecção por *VEB* em 22 indivíduos. A negatividade dos respectivos anticorpos não exclui a infecção aguda, sendo mandatório repetir a serologia 14 dias depois, para verificação da seroconversão. Por outro lado, a negatividade destes anticorpos poderá estar associada a SM por *CMV*, isoladamente. Os anticorpos anti-EBNA são detectados numa fase tardia da doença, persistindo por toda a vida. (4,5,8) Na verdade, dos 70,2% dos doentes em que estes anticorpos foram pedidos, apenas 12,8% positivaram, significando que a doença estaria presente há, pelo menos, três semanas. (4,5,8)

Independentemente do resultado do monoteste, o rastreio do *CMV*, através dos anticorpos anti-*CMV* IgM e IgG, realizou-se em todos os doentes. Destes, 68,1% apresentaram anticorpos anti-*CMV* IgM positivos, confirmando primo-infecção por *CMV* em 32 indivíduos. (6)

Para além da avaliação laboratorial, essencial no contexto do diagnóstico, também a **avaliação imagiológica** assumiu um papel preponderante no controlo destes doentes face ao desenvolvimento de adenopatias e visceromegalias.

Em consequência da infiltração linfocítica, que ocorre na fase aguda da doença, a esplenomegalia constitui um sinal quase universal da mononucleose. (21) Como resultado, estes doentes apresentam maior risco de ruptura esplénica espontânea ou secundária a trauma. (21,22) Assim, a medição do tamanho do baço, e consequente reconhecimento da esplenomegalia, torna-se fundamental. Para o efeito, pela sua elevada especificidade e sensibilidade, a ecografia abdominal constitui o exame de eleição em detrimento da simples palpação abdominal, que se tem mostrado inconsistente e falível. (6,21) Em concordância, no presente estudo, embora a esplenomegalia tenha sido pouco evidenciada à palpação abdominal, revelou-se na ecografia abdominal em mais de metade dos casos em que o exame foi feito. Este facto evidencia a importância da realização deste exame de forma a documentar a evolução deste sinal e, assim, em associação ao repouso recomendado, prevenir a ruptura esplénica - complicação rara mas potencialmente fatal da mononucleose.

Ao longo do internamento, foram pedidos outros exames imagiológicos, nomeadamente Rx tórax, TC do pescoço, tórax e abdómen e ecocardiograma. Tendo em conta o carácter multisistémico da doença, e a maior gravidade que esta apresentou, motivando assim um internamento, justifica-se a requisição destes exames com o intuito de avaliar os diferentes órgãos passíveis de dano e, assim, controlar o aparecimento, ainda que raro, de determinadas complicações, sejam elas respiratórias, cardíacas ou relacionadas com a linfadenopatia ou aumento visceral - esplénico e hepático.

No âmbito da **etiologia** da SM, a maioria dos estudos realizados considera a infecção por *VEB* a principal causa associada à SM, contando o *CMV* apenas com cerca de 7% dos casos. (6) Tais evidências contrariam os resultados do presente estudo, cujo principal responsável pela doença foi o *CMV* (53,2%), seguido do *VEB* isoladamente e numa menor percentagem da co-infecção destes dois agentes. Contudo, estes resultados assemelham-se aos apresentados num estudo realizado em Cuba acerca da etiologia da mononucleose em pacientes imunocompetentes e imunodeprimidos. (23)

A investigação revelou ainda que a maioria dos doentes não apresentava **comorbilidades** associadas, evoluindo favoravelmente e sem **complicações**. Com efeito, tornou-se prudente avaliar uma possível relação entre a **evolução** da doença e a presença de comorbilidades associadas e desenvolvimento de complicações ao longo do internamento. Embora não se possa afirmar uma relação de dependência entre a existência de comorbilidades e o tipo de evolução, esta foi favorável nos doentes sem estado pré-mórbido associado e na maioria dos doentes com comorbilidades. Os únicos dois casos que evoluíram desfavoravelmente eram *VIH*-positivos concluindo-se, com significância estatística, que a

referida comorbilidade pode determinar a evolução negativa destes doentes. Paralelamente, constatou-se, de forma estatisticamente significativa, que indivíduos sem complicações evoluíram favoravelmente, ao contrário da maioria dos que apresentavam complicações. Deste modo, do total da amostra analisada, três doentes desenvolveram complicações ao longo do internamento, correspondendo um deles a uma pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae*, que foi resolvida. Os restantes dois doentes, ambos *VIH*-positivos e infectados por *CMV*, desenvolveram coriorretinite, um dos quais, face ao desenvolvimento de meningite e septicemia por *Staphylococcus aureus*, acabou por falecer.

Conclui-se, desta forma, com concordância da bibliografia actual sobre o tema, que a SM constitui uma doença aguda, geralmente benigna e autolimitada, com evolução favorável, resolvendo-se em 2-6 semanas sem sequelas, em indivíduos previamente saudáveis (2,5,9,11) e também naqueles com comorbilidades associadas. Contudo, certas patologias prévias, como a infecção por *VIH*, por determinarem uma acentuada redução do grau de imunidade dos indivíduos, podem comprometer o curso natural da doença, resultando em sérias complicações, eventualmente, fatais.

No que respeita ao **tratamento** dos doentes estudados, tendo em conta a natureza autolimitada da doença, a maioria dos casos necessitou apenas de terapia de suporte com analgésicos, antipiréticos e/ou AINEs para alívio dos sintomas associados, nomeadamente febre e odinofagia, associado à instituição de fluidoterapia e repouso absoluto para prevenção da ruptura esplénica, evidência que vai ao encontro do recomendado na literatura. (4,5,8,20) Na realidade, esta não recomenda tratamento específico para a mononucleose, excepto suas complicações. (8) Assim, o ganciclovir constituiu a terapia para a coriorretinite por *CMV* em dois doentes *VIH*-positivos, correspondendo ao tratamento preconizado nestas situações. (24,25)

Constatou-se, ainda, que 50% dos doentes foram sujeitos a antibioterapia, nomeadamente com amoxicilina/ácido clavulânico. Na verdade, estes fármacos foram prescritos devido à coexistência de uma amigdalite pultácea, de origem bacteriana, com sinais de infecção, nomeadamente, a nível laboratorial (PCR elevada e neutrofilia) ou incorrectamente prescritos face à dificuldade no diagnóstico diferencial entre faringite estreptocócica e viral. (16) O *rash*, raramente desenvolvido na mononucleose, pode dever-se, maioritariamente, à instituição errónea destes antibióticos, (16,18) tornando relevante a análise entre essas duas variáveis. Contudo, embora dois dos três casos de *rash* manifestados tenham cursado com a instituição de antibióticos, a relação não se mostrou estatisticamente significativa.

Outros fármacos, como anti-histamínicos e corticóides foram empregues em 17,9% dos casos, provavelmente, na sua maioria para tratamento do *rash*. Neste domínio verificou-se

uma relação estatisticamente significativa entre o exantema e respectivo tratamento, o que vai ao encontro do referido na bibliografia. (17)

4.1. Limitações

A presente investigação, de carácter retrospectivo, desenvolveu-se através da consulta de processos clínicos, com informações, muitas vezes, limitadas. Por outro lado, a sua transversalidade limitou o acompanhamento dos doentes seleccionados ao período de internamento, não tendo sido documentada a evolução destes através de consultas posteriores, nomeadamente seguimento em consulta externa.

Geralmente a SM trata-se em ambulatório, limitando-se o internamento aos casos mais graves, face a comorbilidades importantes ou a complicações desenvolvidas. Este estudo centrou-se na análise dos casos de SM com necessidade de internamento pelo que a amostra apresenta tamanho, provavelmente, mais reduzido quando comparado à totalidade de indivíduos que realmente desenvolveu SM. Esta situação poderá dificultar, assim, a extrapolação dos dados obtidos à população geral de doentes com SM.

4.2. Conclusão e perspectivas futuras

Embora a SM, em particular a causada por *VEB*, constitua uma patologia, na sua generalidade, benigna e autolimitada, pode evoluir desfavoravelmente com desenvolvimento de complicações em alguns casos, particularmente em indivíduos com comorbilidades associadas. Assim, é fundamental o seu reconhecimento precoce e correcto, bem como o seu adequado acompanhamento. Para isso, apela-se a uma maior sensibilização para a doença entre os profissionais de saúde, salientando a importância de uma história clínica e exame objectivo correctamente realizados que, por si só, poderão fornecer o diagnóstico e explicar a evolução e fase da doença, sem necessidade de recorrer a determinados exames complementares de diagnóstico dispendiosos, sem benefício acrescido, numa altura em que os custos associados à saúde e à própria economia do país assumem relevante importância.

No sentido de colmatar as dificuldades encontradas e fornecer informações mais consistentes sobre a história natural da doença, considero que este estudo constitui um incentivo para futuras investigações.

Estudos posteriores deverão incluir uma amostra mais abrangente, com inclusão não só dos doentes internados mas também daqueles tratados em ambulatório e, em simultâneo, seleccionados de vários centros clínicos e não apenas de uma área geográfica.

A alteração da direccionalidade da investigação seria igualmente benéfica, optando-se por estudos prospectivos, de forma a obter informação de melhor qualidade e com menor risco de omissão de dados.

Por fim, identifica-se a importância da realização de um estudo longitudinal ou de coorte, com observações repetidas ao longo do tempo, não só no momento do diagnóstico e eventual internamento, como também ao longo de consultas posteriores, de forma a obter mais informação e possibilitar uma caracterização mais precisa da história natural e evolução da doença.

5. Referências bibliográficas

1. Wang X, Yang K, Wei C, Huang Y, Zhao D. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis. *Virology journal*. 2010;7:247.
2. Macsween KF, Higgins CD, McAulay KA, Williams H, Harrison N, Swerdlow AJ, et al. Infectious mononucleosis in university students in the United Kingdom: evaluation of the clinical features and consequences of the disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010 Mar 1;50(5):699-706.
3. Levine H, Mimouni D, Grotto I, Zahavi A, Ankol O, Huerta-Hartal M. Secular and seasonal trends of infectious mononucleosis among young adults in Israel: 1978-2009. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2012 May;31(5):757-60.
4. Mendoza N, Diamantis M, Arora A, Bartlett B, Gewirtzman A, Tremaine AM, et al. Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection. *American journal of clinical dermatology*. 2008;9(5):295-305.
5. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *The New England journal of medicine*. 2010 May 27;362(21):1993-2000.
6. Hurt C, Tamaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *The American journal of medicine*. 2007 Oct;120(10):911 e1-8.
7. Gequelin LC, Riediger IN, Nakatani SM, Biondo AW, Bonfim CM. Epstein-Barr virus: general factors, virus-related diseases and measurement of viral load after transplant. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2011;33(5):383-8.
8. Epstein-Barr virus and Infectious Mononucleosis [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases. 2006 [updated 2006 May 16]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/ebv.htm>.
9. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiologia Médica*. 5ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
10. Al Tabaa Y, Tuailon E, Jeziorski E, Ouedraogo DE, Bollere K, Rubbo PA, et al. B-cell polyclonal activation and Epstein-Barr viral abortive lytic cycle are two key features in

- acute infectious mononucleosis. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2011 Sep;52(1):33-7.
11. Williams H, Crawford DH. Epstein-Barr virus: the impact of scientific advances on clinical practice. *Blood*. 2006 Feb 1;107(3):862-9.
 12. Thomas R, Macsween KF, McAulay K, Clutterbuck D, Anderson R, Reid S, et al. Evidence of shared Epstein-Barr viral isolates between sexual partners, and low level EBV in genital secretions. *Journal of medical virology*. 2006 Sep;78(9):1204-9.
 13. Fiala M, Heiner DC, Turner JA, Rosenbloom B, Guze LB. Infectious mononucleosis and mononucleosis syndromes. *The Western journal of medicine*. 1977 Jun;126(6):445-59.
 14. Oliveira A. *Bioestatística, Epidemiologia e Investigação - Teoria e Aplicações*. Lisboa: Lidel; 2009.
 15. Maroco J. *Análise Estatística com a utilização do SPSS. 3ª Edição*. Lisboa: Silabo; 2007.
 16. Renn CN, Straff W, Dorfmueller A, Al-Masaoudi T, Merk HF, Sachs B. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *The British journal of dermatology*. 2002 Dec;147(6):1166-70.
 17. Jappe U. Amoxicillin-induced exanthema in patients with infectious mononucleosis: allergy or transient immunostimulation? *Allergy*. 2007 Dec;62(12):1474-5.
 18. Santiago Sánchez-Mateos JL, García Millán C, Aboín González S, Pérez Carmona L, Harto Castaño A, Jaén Olasolo P. Erupción cutánea tras toma de amoxicilina en paciente com fiebre y odinofagia. *Rev Clin Esp*. 2008;208(9):471-473.
 19. Tattevin P, Le Tulzo Y, Minjolle S, Person A, Chaplain JM, Arvieux C, et al. Increasing incidence of severe Epstein-Barr virus-related infectious mononucleosis: surveillance study. *Journal of clinical microbiology*. 2006 May;44(5):1873-4.
 20. Son KH, Shin MY. Clinical features of Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in hospitalized Korean children. *Korean journal of pediatrics*. 2011 Oct;54(10):409-13.
 21. O'Connor TE, Skinner LJ, Kiely P, Fenton JE. Return to contact sports following infectious mononucleosis: the role of serial ultrasonography. *Ear, nose, & throat journal*. 2011 Aug;90(8):E21-4.

22. Brncic N, Mijandrusic-Sincic B, Peric R, Milic S, Gorup L, Mazur-Grbac M. Splenic hematoma as a first manifestation of cytomegalovirus infection. *Collegium antropologicum*. 2010 Apr;34 Suppl 2:267-9.
23. Correa C, Martinez PA, Perez L, Alvarez A, Aleman Y, Soto Y, et al. Role of herpesvirus as a cause of mononucleosis-like and febrile syndromes in Cuba, 2006-2009. *MEDICC review*. 2011 Oct;13(4):45-9.
24. Shlomit F, Sandler, Jamie B, Rosenberg. Ganciclovir for Cytomegalovirus Retinitis. *Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2418-2419.
25. Barrett L, Walmsley S. CMV retinopathy in the antiretroviral therapy era: prevention, diagnosis, and management. *Current infectious disease reports*. 2012 Aug;14(4):435-44.
26. Rafailidis PI, Mavros MN, Kapaskelis A, Falagas ME. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2010 Nov;49(3):151-7.
27. Gulley ML, Tang W. Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*. 2008 Jul;10(4):279-92.
28. Varani S, Landini MP. Cytomegalovirus-induced immunopathology and its clinical consequences. *Herpesviridae*. 2011;2(1):6.
29. Crawford DH. Biology and disease associations of Epstein-Barr virus. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2001 Apr 29;356(1408):461-73.

6. Anexos

Anexo I - Valores de referência dos parâmetros hematológicos e bioquímicos

Parâmetro laboratorial	Valores de referência
Leucócitos	4,5-11,0 ($10^3/uL$)
Neutrófilos	1,7-8,3 ($10^3/uL$)
Linfócitos	1,5-4,0 ($10^3/uL$)
Plaquetas	150-400 ($10^3/uL$)
Hemoglobina	12,0-16,0 (g/dL)
TP	9,4-13,4 (seg)
TTPA	25,10-34,70 (seg)
VS	0-30 (mm/H)
PCR	0,00-0,75 (mg/dL)
Albumina	3,4-4,8 (g/dL)
Bilirrubina total	0,00-1,10 (mg/dL)
Fosfatase alcalina	40-129 (U/L)
GGT	7-66 (U/L)
ALT	0-41 (U/L)
AST	0-38 (U/L)
LDH	240-480 (U/L)
Creatinina	0,9-1,4 (mg/dL)
Ureia	13-43 (mg/dL)
Glicose	70-100 (mg/dL)