

**JNT - FACIT BUSINESS AND TECHNOLOGY
JOURNAL ISSN: 2526-4281 - QUALIS B1**



**MONONUCLEOSE INFECCIOSA
TRANSMITIDA PELO VÍRUS EPSTEN-
BARR: ASPECTOS CLÍNICO
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

**INFECTIOUS MONONUCLEOSIS
TRANSMITTED BY THE EPSTEN-BARR
VIRUS: CLINICAL ASPECTS DIAGNOSIS
AND TREATMENT**

Karinny Teixeira CELEDONIO
Faculdade de Ciências do Tocantins (FACIT)
E-mail. celedoniokarinny60@gmail.com

Vitoria de Oliveira SÁ
Faculdade de Ciências do Tocantins (FACIT)
E-mail: vitooriasa@gmail.com

Leandro Silva da CONCEIÇÃO
Faculdade de Ciências do Tocantins (FACIT)
E-mail:
leandro.conceicao@faculadefacit.edu.br



RESUMO

Introdução: A mononucleose infecciosa, habitualmente descrita como “Doença do beijo”, manifesta-se por uma infecção primária pelo contato com o vírus Epstein Barr, sendo uma patologia transmissível que afeta jovens de 15 a 25 anos de idade. **Objetivo:** Revisar a literatura em busca de conhecimento, elucidando a etiologia, formas de diagnóstico e possíveis plano de tratamento da mononucleose infecciosa. **Método:** A análise bibliográfica pautou-se na revisão de literatura através de livros, artigos científicos nacionais e internacionais, utilizando as seguintes bases de dados: PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde – a qual argumenta Mononucleose infecciosa transmitida pelo vírus Epsten-barr. **Resultado\ Discursão:** a mononucleose infecciosa é uma doença causada em 90 % dos casos pelo vírus Epstein bar, e se manifesta com características clínicas facilmente confundidas com outras doenças, que se manifesta com sintomas como febre e dor de garganta. **Conclusão:** Após a revisão literária conclui-se que, existe a importância de uma abordagem sistemática para confirmar a presença ou ausência da doença diante da suspeita clínica, para que medidas adequadas e específicas de controle possam ser implementadas para cada caso.

Palavras-chave: Doença do beijo. Epstein bar. Mononucleose infecciosa.

ABSTRACT

Introduction: Infectious mononucleosis, commonly described as “Kissing Disease”, manifests as a primary infection by contact with the Epstein Barr virus, is a transmissible pathology that affects young people between 15 and 25 years of age. **Objective:** Review literature in search of knowledge, elucidating the etiology, forms of diagnosis and possible treatment plan for infectious mononucleosis **Method:** The bibliographic analysis was based on the literature review through books, national and international scientific articles, using the following databases: PubMed, SciELO and Virtual Health Library - which argue Infectious mononucleosis transmitted by the Epsten-barr virus **Result\ Discussion:** Infectious mononucleosis is a disease caused in 90% of cases by the Epstein bar virus, and it manifests with clinical features easily confused with other diseases, which manifests itself with symptoms such as fever and sore throat. **Conclusion:** After the literature review,

Kariny Teixeira CELEDONIO; Vitoria De Oliveira SÁ; Leandro Silva da CONCEIÇÃO. MONONUCLEOSE INFECCIOSA TRANSMITIDA PELO VÍRUS EPSTEN-BARR: ASPECTOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. JNT- Facit Business and Technology Journal. QUALIS B1. AGOSTO-OUTUBRO/2022. Ed. 39. Vol. 2. Págs. 317-327. ISSN: 2526-4281 <http://revistas.faculdadefacit.edu.br>. E-mail: jnt@faculdadefacit.edu.br.

it is concluded that there is the importance of a systematic approach to confirm the presence or absence of the disease in the face of clinical suspicion, so that adequate and specific control measures can be implemented for each case.

Keyword: Epstein bar. Infectious mononucleosis. Kissing disease.

INTRODUÇÃO

A mononucleose infecciosa, habitualmente descrita como “Doença do beijo”, ocasiona-se por uma infecção primária pelo contato com o vírus Epstein Barr, é caracterizada como uma patologia transmissível que afeta principalmente jovens de 15 a 25 anos de idade. A manifestação clínica na maioria dos casos é benigna e com bom prognóstico¹.

A via primária de transmissão do vírus Epstein Barr são períodos caracterizados por comportamentos sociais envolvendo a troca de saliva, tanto na fase de primeira infância quanto na adolescência, tal como, compartilhamento de brinquedos e utensílios de primeira infância e por meio de beijos na adolescência e início da idade adulta².

Algumas apresentações de sintomas da mononucleose infecciosa são dor de garganta intensa, edema derivado da linfadenopatia dos gânglios linfáticos cervicais e sintomas clínicos típicos como, mal-estar e mialgia³. Um dos sintomas mais severos dessa patologia é a fadiga, persistindo em alguns casos em até 6 meses⁴.

Para um correto diagnóstico dessa enfermidade, é necessário a realização de anamnese, exame clínico e físico adequado, para averiguação de sinais e sintomas. Exames laboratoriais apropriados e específicos, também contribuem para a confirmação diagnóstica do caso.⁵ Dessa forma, o objetivo do trabalho foi revisar a literatura em busca de conhecimento, elucidando a etiologia, formas de diagnóstico e possíveis plano de tratamento da mononucleose infecciosa.

MÉTODOS

A análise bibliográfica dirigiu-se em uma revisão de literatura através de livros, artigos científicos nacionais e internacionais, utilizando as seguintes bases de dados: PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde a qual argumentam a síndrome Mononucleose infecciosa transmitida pelo vírus Epstein-barr. As buscas foram conduzidas pelos descritores catalogados no Descritor em Ciência e Saúde e operadores booleanos

Karinny Teixeira CELEDONIO; Vitoria De Oliveira SÁ; Leandro Silva da CONCEIÇÃO. MONONUCLEOSE INFECCIOSA TRANSMITIDA PELO VÍRUS EPSTEN-BARR: ASPECTOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. JNT- Facit Business and Technology Journal. QUALIS B1. AGOSTO-OUTUBRO/2022. Ed. 39. Vol. 2. Págs. 317-327. ISSN: 2526-4281 <http://revistas.faculdadefacit.edu.br>. E-mail: jnt@faculdadefacit.edu.br.

“and” e “or”, sendo estes: mononucleose infecciosa, vírus Epstein barr, infectious mononucleosis, no período dos últimos 12 anos. O critério de exclusão deu-se por intermédio de artigos que não apresentaram livre acesso, e os descritores supracitados. Por meio dos textos obtidos, delineou-se uma análise sobre a abordagem do tema utilizado.

REVISÃO DE LITERATURA

Etiologia do Vírus

Existem dois tipos EBV que são denominados como tipos 1 e 2, eles se caracterizam nos antígenos nucleares e na infecção nos linfócitos B in vitro⁶. Denominado formalmente como Herpes vírus 4, o vírus Epstein Barr é pertencente da família Herpesviridae. Este vírus se mantém latente no organismo assim como ocorre com os demais herpes⁷.

Ambos os Sorotipos do vírus, tem apresentação clínica aparentemente semelhante, No entanto os genes expressos no decorrer da infecção latente sejam diferentes⁸.

O Vírus Epstein Barr tipo 1 exibe um potencial de transformação das células B humanas em células linfoblastóides e por consequência disso, tem proliferação exacerbada em relação ao tipo 2⁹. O EBV-1 é o mais predominante em indivíduos assintomáticos. Entretanto o EBV tipo 2, atinge os linfócitos B lentamente com menor eficiência, é mais predominante em pessoas já infectadas com tipo 1 e portadores de HIV¹⁰. O vírus tem a ação de infectar os linfócitos B maduros de memória, provocando a proliferação das células, do mesmo modo para linfócitos T e células NK¹¹.

Transmissão

A transmissão é por via-oral, por meio do contato direto com saliva do hospedeiro infectado, isso ocorre através da infecção do vírus no epitélio da orofaringe, tornando a mononucleose infecciosa conhecida como a “doença do beijo”¹². Presumisse que além do beijo, existem outras formas de transmissão, como má higiene, contaminação de gotículas de saliva através de objetos (copos, talheres...), pelo ar e transfusão sanguínea¹³. A inoculação ocorre na cavidade oral, precisamente nas células epiteliais orofaríngeas, abrangendo as glândulas salivares e os tecidos linfoides³. Ocorre uma distribuição universal, sendo capaz de atingir qualquer faixa de idade¹⁴. Por certo, a idade intervém nas manifestações clínicas da doença¹⁵. Durante a faixa etária de 15 a 25 anos, inicia-se o contato pelo beijo na boca, tornando mais susceptível a infecção pelo vírus Epstein Barr¹⁶.

Karinny Teixeira CELEDONIO; Vitoria De Oliveira SÁ; Leandro Silva da CONCEIÇÃO. MONONUCLEOSE INFECCIOSA TRANSMITIDA PELO VÍRUS EPSTEN-BARR: ASPECTOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. JNT- Facit Business and Technology Journal. QUALIS B1. AGOSTO-OUTUBRO/2022. Ed. 39. Vol. 2. Págs. 317-327. ISSN: 2526-4281 <http://revistas.faculdadefacit.edu.br>. E-mail: jnt@faculdadefacit.edu.br.

Em países com padrão de higiene precários, a infecção pelo vírus ocorre com prevalência durante a infância, de três aos seis anos de idade, de forma que as crianças apresentem reatividade sorológica de 80% a 100%¹⁷. Por outro Lado, em países com alto desenvolvimento em padrões de higiene, a infecção acomete tardiamente a população, entre o período de 10 a 30 anos¹⁸.

Uma vez que o paciente é infectado, criam-se anticorpos contra o vírus, não dispondo da oportunidade de reinfeção. Ainda assim, pode transmitir o vírus EVB por um período de 18 meses ou permanecer em período latente no organismo, até que se comunique com sistema imunológico oportuno para se tornar ativo¹⁹.

Sintomas e Manifestações Clínicas

O período agudo da Mononucleose infecciosa pode ser sanado em até 7 dias, levando entre 2 e 3 semanas desde o início dos sintomas²⁰. Estes, se apresentam de uma forma clássica composta por febre alta, faringite e linfadenomegalia. É possível ainda, ter um pródrómo de fadiga, mal-estar e mialgia, em um período de até 2 semanas antes da febre²¹.

Na infância e em lactantes, a infecção pelo vírus Epstein Barr pode ser assintomática, de outro modo, pode vir acompanhada por um quadro enganoso, que se distingue por: mal-estar, seguido por alguns dias de febre, fadiga e adenite cervical¹⁶. O quadro segue com sintomas inespecíficos para idosos, assim como no período infante.

A manifestação clínica apontada na sensação de fadiga, institui um dos sintomas mais severos, capaz de permanecer em casos extremos por mais de 6 meses¹⁹. Nesse entremeio, a febre é o sinal predominante na doença, sinais clínicos de febre baixa em infantes e em adultos por um longo tempo e com maior intensidade (40,50°C)⁵.

Na linfadenopatia, os gânglios linfáticos cervicais posteriores são frequentemente envolvidos e mais afetados que os gânglios linfáticos cervicais anteriores, tendo potencial de evolução para sintomas generalizados, de outro modo, a faringite tem sinais acentuados como edema das amígdalas e úvula e possível presença de exsudado membranoso branco/acinzentado. Eventualmente, pode encontrar-se na região do palato na cavidade oral¹⁴.

Diagnóstico da Doença

Para diagnosticar esta patologia é necessária uma avaliação correta, dispondo dos exames laboratoriais, hemograma e Reação de Paul Bunnell Davidsohn. Estes são os exames mais satisfatórios e precisos, no entanto, existem inúmeras doenças com sintomas similares ao da mononucleose infecciosa tornando o diagnóstico minucioso²².

Para diagnosticar a doença, com auxílio do hemograma, necessita da característica de leucocitose, usualmente 10.000-20.000 leucócitos/mm³. Há um aumento no número de linfócitos circulantes com número superior a 50%, do qual mais de 10% equivalem a formas atípicas³. Todos os pacientes que manifestam linfocitose atípica de 40%, têm sorologia compatível com a patologia. Somente após uma semana da infecção é possível se tornar específico o diagnóstico da mononucleose com o hemograma¹⁰.

No exame de sorologia, o teste de Paul Bunnell-Davidsohn é a técnica mais utilizada e conhecida para diagnósticos dos anticorpos heterofilos da mononucleose infecciosa. O teste de Paul-Bunnell, detesta anticorpos heterofilos, no qual são capazes de ser apresentados a partir do nono dia de manifestação clínica¹⁰. O teste pode variar um falso-positivo na fase aguda da doença¹³.

Diagnostico Diferencial da Mononucleose Infecciosa

O fator genérico da síndrome, é determinado pela infecção primária do vírus Epstein Barr. No entanto, é indispensável instituir o diagnóstico diferencial, com outras circunstâncias patológicas e que apresentem sintomas congêneres¹⁹. Diante das respostas imunes excessivas da doença, emergem múltiplas doenças autoimunes em estágios mais desenvolvidos da infecção, com similaridades patológicas, como: Síndrome de Sjögren, nasofaringe carcinoma, epiteloma da glândula salivar, leocoplasia pilosa oral²³.

A Síndrome de Sjögren destrói gradualmente o tecido exócrino das glândulas salivares e lacrimais. As características clínicas são xerostomia, fadiga e outros sintomas que afetam o organismo²⁴. Essa síndrome afeta os tecidos epiteliais visados pelo EBV, e isso compõe a associação com a infecção por EBV²⁵.

O carcinoma nasofaringe é um tumor epitelial maligno que afeta o revestimento da mucosa. É uma espécie de câncer de cabeça e pescoço com múltiplos fatores etiológicos, como predisposição genética, dieta e infecção pelo vírus Epstein-Barr. As características predominantes associadas ao vírus Epstein Barr, está definida pela insistência de um

genoma episssoma do vírus, e a exigência de genes latente virais para consentir a transformação maligna²⁶.

O epiteloma da glândula salivar é similar histologicamente com o carcinoma nasofaringe indiferenciado e não queratinizado, e acontece habitualmente na glândula parótida com infiltrados linfoides. Também associado ao epiteloma da glândula salivar, o vírus Epstein Barr se caracteriza como uma infecção clonal latente, com prevalência de 5,9%, dentre outros carcinomas endêmicos de origem rara²⁷.

Os sinais clínicos exibidos pela leocoplasia pilosa oral são como lesões brancas elevadas tipicamente nas bordas laterais e dorso da língua, embora lesões também tenham sido descritas no palato mole, assoalho da boca e mucosa bucal²⁸. A partir da replicação do vírus Epstein Barr, obtém-se resultados diretos e não tem associação a uma infecção latente pelo vírus²⁹.

Tratamento

São poucos os casos da doença que requerem mais do que a terapia de suporte, visto que, até o presente momento, não existe tratamento específico admitido para a doença⁴.

A terapêutica, em casos de sintomas típicos como febre, cefaleia, mialgias e dor de garganta, as medicações indicadas são: paracetamol, ácido acetilsalicílico e ibuprofeno²⁰. O paracetamol, apesar da sua hepatóxidade devido ao aumento das transaminases hepáticas verificada na mononucleose infecciosa, ainda sim, é o fármaco de preferência em relação a aspirina³⁰.

A aspirina, é contraindicada para crianças com idade menor de 12 anos, sua ação também é contraindicada em pacientes com discrasias sanguíneas, dada a sua atividade inibitória sobre a agregação plaquetária, aumentando potencialmente o risco de hemorragias em doentes com trombocitopenia⁵.

Estudos mostram que não existem evidências capazes para recomendação e a utilização dos corticoides no tratamento da mononucleose infecciosa, a atribuição deles no tratamento é de caráter duvidoso¹¹.

Embora o desenvolvimento de uma vacina profilática efetiva contra o vírus seja promissor, vários contratempos precisam ser superados³¹. já existem agentes antivirais inibidores da replicação do vírus Epstein Barr, ainda assim, não teve aprovação pela Food

and Drug Administration (FDA) ou a Agência Europeia do Medicamento (EMA) para o tratamento³².

Outro recurso para tratar a doença é o repouso, embora o paciente não tenha necessidade de ficar de cama. É aconselhável que ele siga suas atividades diárias normais³³.

DISCUSSÃO

Segundo Brito³⁴, a mononucleose infecciosa é uma doença causada em 90 % dos casos pelo vírus Epstein bar, e se manifesta com características clínicas facilmente confundidas com outras doenças, como a faringite bacteriana, que se manifesta com sintomas como febre, dor de garganta, e um aumento de gânglios linfáticos no cérebro, contudo Oliveira et al.¹⁹ enfatizam a necessidade de um diagnóstico detalhado. A literatura diz que, como a mononucleose infecciosa é causada pelo Epstein bar vírus e tem sintomas muito semelhantes aos de outras doenças, é frequentemente diagnosticado erroneamente. Como resultado, é fundamental realizar exames específicos para obter o diagnóstico correto e evitar complicações¹⁹.

Mais de 90% dos adultos em todo o mundo são soropositivos para anticorpos do vírus Epstein bar antes dos 30 anos. A prevalência de anticorpos contra o vírus é menor em crianças e adolescentes, variando de 10 a 90%. Nesse período, a infecção primária é clinicamente silenciosa ou apresenta-se como uma doença aguda que geralmente não é reconhecida como mononucleose infecciosa¹¹. Em contraste, nos adolescentes e adultos jovens, a infecção primária do vírus, geralmente se apresenta com a Mononucleose Infecciosa, com maior incidência ocorrendo na faixa etária de 15 a 24 anos³⁵.

Anteriormente, foi esclarecido que a principal via de transmissão do vírus Epstein bar é a oral, principalmente através do beijo, ou seja, contato oral direto e íntimo que permite a troca de saliva. Além da transmissão por via oral, hemoderivados foram relatados como uma possível fonte de transporte para infecção do vírus, sugerindo que produtos sanguíneos são possíveis fontes de transmissão do vírus presente na circulação periférica do paciente³⁶. Todavia, a incidência exata da doença não é conhecida, diante do fato de que indivíduos que receberam hemoderivados com provável infecção pelo vírus apresentam-se assintomático devido a imunidade residual³⁷.

O início da doença aguda é indicado por uma alta carga viral, tanto na cavidade oral quanto no sangue, de intensidade leve a grave por um período de 2 a 6 semanas. As cargas virais na cavidade oral se apresentam em maior grau³⁷. No entanto, tem uma depuração

muito mais lenta do vírus do sangue, e a partir da segunda semana de doença aguda a quantidade de vírus no sangue diminui, mantendo a depuração viral na cavidade oral alta e até possivelmente com duração de até um ano³⁸.

Embora o desenvolvimento de uma vacina profilática efetiva contra o vírus seja promissor, vários contratempos precisam ser superados³¹. Portanto, o manejo da mononucleose infecciosa consiste em medidas farmacológicas que visam principalmente a prevenção de complicações. As escolhas de tratamento medicamentoso visam principalmente o controle dos sintomas dominantes da doença e consistem principalmente em analgésicos e antipiréticos, além de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)³⁹.

CONCLUSÃO

Após a revisão literária conclui-se que, existe a importância de uma abordagem sistemática para confirmar a presença ou ausência da doença diante da suspeita clínica, para que medidas adequadas e específicas de controle possam ser implementadas para cada caso. O exame físico revela sinais e sintomas inespecíficos, e o diagnóstico deve ser preciso, dependendo ainda da realização de exames laboratoriais apropriados.

REFERÊNCIAS¹

1. Michelow P, et al. A review of the cytomorphology of Epstein-Barr virus-associated malignancies. *Acta Cytol. Johannesburg, South Africa.* 2012; 56(1):1-14.
2. Jimenez M, Womack J. Common Questions About Infectious Mononucleosis. *2015;91(6):372-6.*
3. Lennon P, Crotty M, Fenton EJ. Infectious Mononucleosis. *BMJ.* 2015;350:1-7.
4. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HHJ. Infectious Mononucleosis. *CurrTopMicrobiol.Immunol.* 2015;390:211-40.
5. Aronson MD, Auwaerter PG. Infectious mononucleosis. In: Post T, editor. *UpToDate.* Waltham, MA. 2019;20-27.
6. Costa IC, Vallada MG. Mononucleose Infecciosa (Infecção pelo Vírus Epstein-Barr). In: Veronesi R, Focaccia R. (editor). *Veronesi: Tratado de Infectologia.* 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2007;577-581.

¹ De acordo com as normas de Trabalho de Conclusão de Curso da FACIT, baseada nas normas Vancouver. Disponível em: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

7. Arbone A, Gloghini A, Dotti G. EBV-associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment. *Oncologist*.2008;13(5):577-85
8. Silva .Mononucleose infecciosa causada pelo vírus epstein-barr.2019;27(3):88-91
9. Jha HC, Pei Y, Robertson ES. Epstein-barr virus: Diseases linked to infection and transformation. *Front Microbiol*. 2016;7(1602):1–16.
10. Cardoso M, Suzete A, Leal L, Araújo J, Santos M. Mononucleose infecciosa: estudo retrospectivo. *Revista portuguesa de otorrinolaringologia e cirurgiaacérvicofacial*.2010;48(4):195-200.
11. Becker JA, Smith JA. Return to Play After Infectious Mononucleosis. *Sports Health*. 2014;6(3):232–8.
12. Fica A. Síndrome de mononucleose infecciosa en pacientes adolescents y adultos. *Rev chil infect*.2013;20(4):235-42.
13. Setubal S, Oliveira SA. Síndrome mononucleose. In: Tavares W. (editor). *Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2007;926-3.
14. Lima LM, Oliveira MR, Gomes AP, et al. Avaliação hematológica do sangue. In: Calixto-Lima, Reis NT. (editores). *Interpretação de exames laboratoriais à nutrição clínica*. Rio de janeiro: Rubio; 2012;3-15.
15. Gross TG. Infectious mononucleosis and other Epstein-Barr virus related disorders. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. (editors). *Wintrobe’s clinical hematology*, 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams; 2012;1589-1611.
16. Cohen JI. Infecção pelo vírus Epstein Barr, incluindo a mononucleose infecciosa. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. (editors). *Harrison: Medicina Interna*. 17ª ed. New York: McGraw- -Hill; 20014;1106-9.
17. Sociedade Brasileira de Infectologia. Mononucleose Infecciosa. 2019 Disponível em: <https://www.infectologia.org.br/mononucleoseinfecciosa>. 2012;34-45.
18. Jenson HB. Epstein-Barr virus. In: Robert MK, Richard EB, Hal BJ, et al. (editors). *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders.2013;1372-6.
19. Oliveira JL, et al., O vírus Epstein-Barr e a mononucleose infecciosa, *Rev Bras Clin Med*. São Paulo, 2012; 10(6):535-43.
20. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH. Progress and problems in understanding and managing primary epstein-barr virus infections. *Clin Microbiol.Rev*.2013;24(1):193–209.

21. Waninger KN, Harcke HT. Determination of safe return to play for athletes recovering from infectious mononucleosis: a review of the literature. *Clin, Sport Med.* 2012;15:410-416.
22. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic Evaluation of Mononucleosis-Like Illnesses. *Am Med.* 2012;120(10):1-8.
23. Shannon-Lowe, C.; Rickinson, A. The Global Landscape of EBV-Associated Tumors. *Front. Oncol.* 2019;9-1.
24. Wang J, Zhou L, Liu B. Atualização na patogênese da doença, diagnóstico e tratamento da síndrome de Sjögren primária. *Int J Rheum Dis* 2020;175-185.
25. Cai J, et al. Prophylactic and Therapeutic EBV Vaccines: Major Scientific Obstacles, Historical Progress, and Future Direction. *Vaccines* 2021; 1290-1298.
26. Hau PM et al. Targeting Epstein-Barr Virus in Nasopharyngeal Carcinoma. REVIEW published:2020; 12-9.
27. Ambrosio MR, Mastrogiulio MG, Barone A, Rocca BJ, Gallo C, Lazzi S, Leoncini L, Bellan C. Lymphoepithelial-like carcinoma of the parotid gland: a case report and a brief review of the western literature. *Diagn Pathol.* 2013;8-11.
28. Triantos D, Porter SR, Scully C, Teo CG. Oral hairy leukoplakia: clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and clinical significance. *Clin Infect Dis.* 2012;1392-6.
29. Greenspan JS, Greenspan D, Lennette ET, Abrams DI, Conant MA, Petersen V, Freese UK. Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of oral “hairy” leukoplakia, an AIDS-associated lesion. *N Engl J Med.* 2014;1564-71.
30. Oliveira JL De, Freitas RT, Arcuri LJ, Gomes AP, Vitorino RR, Rodrigues DC, et al. O vírus Epstein-Barr e a mononucleose infecciosa. *Rev da Soc Bras Clínica Médica.* 2015;89-95.
31. Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunol.* 2015;4-2.
32. De Paor M, O’Brien K, Fahey T, Smith SM. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(12):1-44.
33. Andrei G, Trompet E, Snoeck R. Novel therapeutics for Epstein-Barr virus. *Molecules.* 2019;24(997):1-20.
34. Brito EE, Moreira LAC. Síndrome de mononucleose infecciosa com sorologia positiva para citomegalovírus e Epstein-Barr vírus. *Residência Pediátrica* 2016; 31-34.
35. Ali NH, Abou-Saleh H, Smatti MK, Al-Sadeq DW, Pintus G, Nasrallah GK. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol.* 2018;8.

36. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HHJ. Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;211– 40.
37. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol*. 2018;84–92
38. Ok CY, Li L, Young KH. EBV-driven B-cell lymphoproliferative disorders: From biology, classification and differential diagnosis to clinical management. *Exp Mol 73 Med*. 2015;132-14.
39. Hall LD, Eminger LA, Hesterman KS, Heymann WR. Epstein-Barr virus: Dermatologic associations and implications: Part I. Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus and nonmalignant disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2015;1– 19.