

A INCIDÊNCIA DE REATIVAÇÃO DO VÍRUS EPSTEIN-BARR EM PACIENTES COM COVID-19

João Pedro de Moura Medeiros¹
Givaildo Moreira Brito²
Phillippe Braga Santos³
Vaneza França de Lima⁴
Ana Cláudia Souza dos Santos⁵
Hudson Holanda de Andrade⁶

RESUMO: O presente artigo visa destacar e apresentar a diversidade genética do vírus Epstein-barr (EBV) em pacientes com a covid 19 com o objetivo de enriquecer o campo científico visando uma maior base de dados acerca do tema. A metodologia utilizada foi pesquisa bibliográfica, de natureza qualitativa, envolvendo uma abordagem interpretativa com a finalidade de buscar conhecimentos acerca do tema. Os resultados mostraram que a reativação do vírus EBV estão relacionados em alguns casos de Covid longa assim como estão relacionados em certas circunstâncias de estresse imunológico. Os dados revelam que ambos os vírus possuem relação entre si, assim como têm relação com outras patologias principalmente no trato da nasofaringe, no entanto a incidência desse fenômeno varia de paciente para paciente, e mais pesquisas são necessárias para compreender completamente a relação e a reativação do EBV e a COVID-19.

Palavras-chave: Epstein-Barr, Covid-19, Relação EBV e a COVID-19.

ABSTRACT: This article aims to highlight and present the genetic diversity of the Epstein-Barr virus (EBV) in patients with Covid 19 with the aim of enriching the scientific field by aiming for a larger database on the topic. The methodology used was bibliographical research, of a qualitative nature, involving an interpretative approach with the purpose of seeking knowledge and filtering on the specific topic. The results showed that the reactivation of the EBV virus is related in some cases of long Covid as well as being related in certain circumstances of immunological stress. The data reveal that both viruses are related to each other, as well as to other pathologies mainly in the nasopharyngeal tract, however the incidence of this phenomenon varies from patient to patient, and more research is needed to fully understand the relationship and reactivation of EBV and COVID-19.

4492

Keywords: Epstein-Barr, Covid-19, EBV Relationship and COVID-19.

INTRODUÇÃO

O sistema imunológico humano, também chamado de sistema imune, é o sistema do nosso corpo ajustado para a defesa do organismo. Tem capacidade de memória, formado por diversos elementos, como moléculas, células, tecidos e órgãos (ARTMED, 2014).

¹ Discente em Biomedicina no Centro Universitário LS (UniLS).

² Discente em Biomedicina no Centro Universitário LS (UniLS).

³ Docente no Centro Universitário LS (UniLS), bacharel em Biomedicina e mestre em Patologia Molecular (UnB)

⁴ Docente Centro no Centro Universitário LS e bacharel em Biomedicina (UDF).

⁵ Docente do Centro Universitário LS (UniLS) e bacharel em Biomedicina (ICESP).

⁶ Mestre em Saúde Animal UnB. Docente e Mestre em Microbiologia (UnB). UniLS - Centro Universitário.

A imunidade inata é aquela que nasce em nossa companhia, que oferece defesa imediata para bloquear o avanço de agressores no organismo, mesmo que de maneira genérica (Artmed, 2014, p7). A imunidade adaptativa é criada ao decorrer da vida, mediante exposição e aprendizado sobre como se defender dos invasores de maneira específica. Esse sistema adaptativo identifica um fator estranho e gera uma resposta contra esse elemento próprio, denominando assim capacidade de especificidade (ARTMED, 2014).

Outra qualidade importante do sistema imune é a sua capacidade de memória, sendo ele capaz de detectar um agente que já esteve em contato com nosso organismo precedentemente. Essa especificidade de memória faz com que o sistema imunológico combata de forma mais precisa diante de uma ameaça já detectada. Tendo assim essa capacidade que os cientistas afirmam que são capazes de imunizar nosso organismo contra uma determinada patologia (ARTMED, 2014).

1.1 Covid-19

Em 2019 a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi atentada sobre inúmeros casos de pneumonia na localidade de Wuhan, na República Popular da China (ZHOU et al., 2020). Pertencente de uma nova cepa de coronavírus que não havia sido reconhecido anteriormente em humanos.

4493

Em janeiro de 2020, as autoridades chinesas comprovaram que haviam nomeado um novo tipo de coronavírus(SARS-CoV-2). O SARS-CoV-2 pode atacar o organismo de diversas maneiras, causando danos aos pulmões, coração, sistema nervoso, rins, fígado e outros órgãos (OMS 2020).

Ganhando proporções imensuráveis essa nova cepa do vírus logo foi identificada em vários locais do planeta assim desencadeando uma pandemia.

Não demorou muito para que tomassem grandes proporções de observações sobre a doença que acometia tantas pessoas no mundo, estudos a fundo sobre sequenciamento genético, causa, transmissão, diagnostico, tratamento e vacina (BRASIL, 2023).

1.2 Epstein-Barr

A mononucleose infecciosa é uma doença transmissível causada por um vírus, o Epstein-Barr (EBV), também nomeado de herpes vírus 4 (HHV-4). Supõe-se que mais de 90% da população adulta já tiveram contato com essa patologia (OLIVEIRA, 2012). O indivíduo diagnosticado com mononucleose pode manifestar sintomas como febre, mal-estar e dores na garganta.

A enfermidade normalmente se cura sozinha, não havendo nenhum antiviral particular para a doença. A medicação visa apenas debater os sintomas, assim como outros vírus da família Herpesviridae, o EBV não é abolido do organismo, mantendo-se latente mesmo após a cura da enfermidade (OLIVEIRA, 2012).

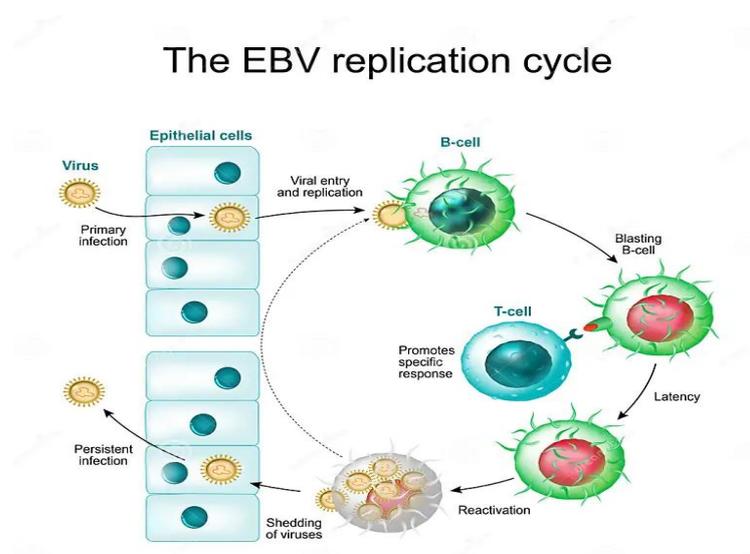
Estudos recentes mostraram uma relação entre o Epstein-Barr e o SARS-CoV-2, causando o que os especialistas chamam de “Covid longa”, causando sintomas mais fortes e deixando mais sequelas que o da infecção causada por SARS-CoV-2 isolada.

1.3 Relação de possível reativação do EBV em pacientes com Covid-19

O vírus da Covid-19 pode estar sendo relacionado com o vírus Epstein-Barr causador a mononucleose, também denominada como “doença do beijo”, que gera sintomas como dor de garganta, febre e mal-estar. nas publicações científicas de 17 de junho no jornal científico Pathogens e em 25 de maio de 2021 na revista Scientific Reports os autores relatam que a reativação dessa patologia no organismo pode estar correlacionada também a sintomas mais longos e a um quadro mais grave de Covid-19.

Essa reativação acontece quando o EBV passa da fase inativa do seu ciclo de vida para sua fase ativa, na qual inicia cópias de si mesmo. Essa ação é diferente d, na qual o organismo se recupera da patologia inicial e é afetado pelo agente infeccioso outra vez como ilustrado na figura abaixo.

Figura 1: Ciclo de replicação do Vírus EBV



Fonte: Inmagine Lab Pte Ltd 2023.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O objetivo da pesquisa tem como base averiguar a reativação do vírus Epstein-Barr em pacientes infectados com a Covid-19. O presente artigo aborda a história de ambos os vírus, identificando as principais complicações, causas, sintomas, relação entre os dois vírus e uma possível reativação do EBV. As bases de dados incluídas na busca foram: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e US National Library of Medicine (PubMed), revistas científicas, dissertações e artigos científicos de outras instituições de ensino superior do Brasil. Para a busca utilizaram-se os descritores presentes no banco de dados do site Ciência da saúde (DeCS). Entre as palavras contidas no DeCS: " Covid-19, SARS-CoV-2, Epstein-Barr, Mononucleose infecciosa, relação Covid-19 ao Epstein-Barr". Para reforçar ainda mais o artigo e alcançar os objetivos, fez-se o uso da pesquisa voltada para o propósito descritivo com abordagem qualitativa. A pesquisa qualitativa envolve uma abordagem interpretativa, criando novos insights e fortalecendo o acervo acadêmico acerca do tema abordado.

3 DESENVOLVIMENTO

A COVID-19 é uma patologia que é causada por um novo coronavírus denominado SARS-CoV-2. A Organização Mundial da Saúde (OMS) tomou consciência deste vírus em 31 de dezembro de 2019, após admitir a notificação de algumas pessoas com casos de “pneumonia viral” em Wuhan, na República Popular da China (ZHOU et al., 2020). 4495

A COVID-19 é motivada pelo vírus SARS-CoV-2, que se espalha pela boca ou nariz de um indivíduo infectado em pequenas partículas, as evidências disponíveis indicam que o vírus se espalha entre pessoas que estão em contato próximo umas com as outras, normalmente em um curto alcance. Um indivíduo pode ser infectado quando aerossóis ou gotículas contendo o vírus são inalados ou entram em contato direto com os olhos, nariz ou boca. (OPAS, 2020).

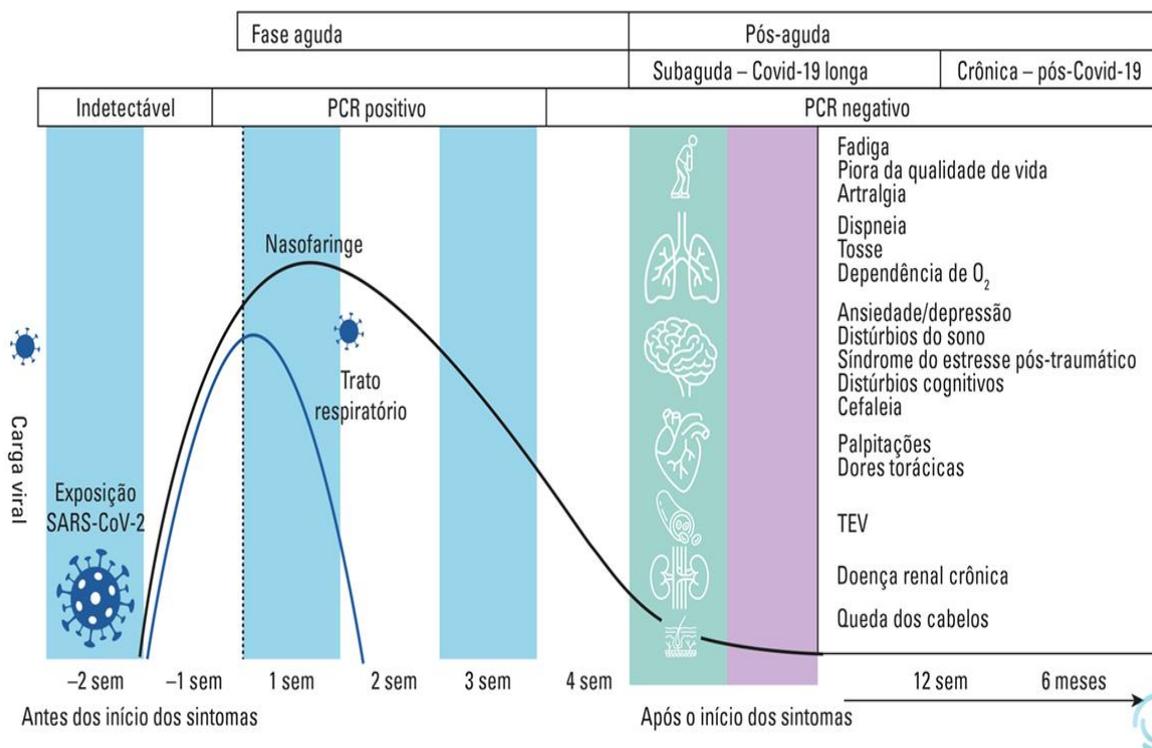
Os sintomas mais comuns da COVID-19 são febres, cansaço e tosse seca. Outros sintomas menos comuns e que podem afetar alguns pacientes são: perda de paladar ou olfato, congestão nasal, conjuntivite, dor de garganta, dor de cabeça, dores nos músculos ou juntas, diferentes tipos de erupção cutânea, náusea ou vômito, diarreia, calafrios ou tonturas (OMS 2020). Entre os sintomas de quadros graves da COVID-19, estão falta de ar, perda de apetite, confusão, dor persistente ou pressão no peito e alta temperatura (HABAS et al., 2020).

Estudo como “Persistent” COVID-19 syndrome. A narrative review” mostra alguns casos de síndrome pós-COVID-19 que mostra sintomas de longo prazo que alguns indivíduos

sofrem depois de terem COVID-19. Enquanto grande parte das pessoas que desenvolvem essa patologia se recuperam totalmente, alguns progridem uma variedade de efeitos de médio e longo prazo, como fadiga, falta de ar e disfunção cognitiva (por exemplo, confusão, esquecimento ou falta de foco e clareza mental). Algumas pessoas também experimentam efeitos psicológicos. Esses sintomas persistem desde a etapa inicial da patologia ou pode se desenvolver após a recuperação (OMS, 2020).

O nascimento de mutações é um ato natural e previsto dentro do processo evolução dos vírus. As medidas protetivas funcionam para todas as mutações do vírus causador da COVID-19 (SARS-CoV-2) registradas até o momento, como Alfa, Beta, Delta, Gamma, Ômicron e por último a Éris. Quanto mais o vírus da COVID-19 circular, através da movimentação das pessoas, mais chances terão de sofrer modificações. Então, a coisa mais importante que os indivíduos podem fazer é reduzir o risco de exposição ao vírus e se vacinar contra a COVID-19, continuar usando máscaras, manter a higiene das mãos, deixar os ambientes bem ventilados se possível, evitar aglomerações e diminuir ao máximo o contato próximo com muitas pessoas, principalmente em espaços fechados (OMS, 2023).

Figura 2: Gráfico latência covid longa.



Fonte: Síndrome pós-aguda de COVID-19, 2021.

3.1 Apresentação clínica EBV

O Epstein-Barr vírus (EBV) é um herpes-vírus humano tipo 4 (HHV-4) com dupla fita de DNA, como os outros da família Herpesviridae. Dominantemente em aproximadamente 90 a 95% da população mundial que apresenta sorologia positiva para tal (SANTOS, 2012). O EBV está presente nas secreções da orofaringe que é transmitido pelo contato com a saliva, após a infecção, afeta o complexo reticulo endotelial, criando a imunidade celular e humoral. A mononucleose infecciosa é uma patologia popularmente conhecida como “doença do beijo”, visando a principal forma de transmissão. A primo-infecção comumente ocorre na infância, mostrando-se de forma subclínica (não produz manifestações). Com o avançar da idade, a incidência de infecção sintomática aumenta gradualmente, atingindo o auge entre 15 e 24 anos de idade (MOHSENI, 2023).

Vale salientar que a infecção pelo EBV é permanente, ou seja, após a infecção primária, o EBV mantém-se dentro dos linfócitos por toda a vida, ainda que não se manifeste (MOHSENI, 2023).

A apresentação clínica mais ocorrente é a mononucleose infecciosa, que se caracteriza por febre, linfonodomegalia, fadiga, faringite e leucocitose com atipia linfocitária e aumento de mononucleares, pelo caráter inespecífico de seus sinais e sintomas, a mononucleose infecciosa pode ser comumente confundida com várias infecções do trato respiratório, apesar de que possa apresentar-se de forma assintomática. Contudo, a infecção pode acometer qualquer órgão ou sistema, e podem estar presentes tosse, dor abdominal, náuseas, vômitos, hepatoesplenomegalia, icterícia e edema bupalpebral (sinal de Hoagland), entre outros (MOHSENI, 2023).

O diagnóstico é feito clinicamente, tendo ponto de partida do exame físico e a análise dos sintomas desenvolvidos. Geralmente, a ampliação dos linfonodos no pescoço ou aumento do fígado e baço (hepatoesplenomegalia) são achados sugestivos de mononucleose infecciosa. Exames laboratoriais complementares são capazes e necessários para a confirmação diagnóstica (MOHSENI, 2023).

O EBV tem sido extensamente estudado quanto a sua relação causal com a esclerose múltipla, linfoma de Hodgkin e ao Covid-19.

3.2 Relação entre EBV e a Covid-19

Segundo Chen Xi et al. (2020), possivelmente as patologias virais podem ter a necessidade de um atendimento de porte alto, internação prolongada e podem acometer a síndrome do

desconforto respiratório agudo, conta-se que possuem influências no tratamento e prognóstico da patologia. Já que as coinfeções virais causam danos no sistema imunológico, isso possibilita a infecção por outros agentes oportunistas como os vírus, no entanto, podem atrapalhar e alongar o tratamento.

Confirma-se diante da literatura que os casos de coinfeções com Sars-CoV-2 e outras doenças devem ocorrer frequentemente. As consequências podem ter um elevado impacto na qualidade de vida e no meio trabalhista e social.

A crise causada pelo coronavírus agravou as condições de um mercado de trabalho já fragilizado e, por mais que tenha repercutido na sociedade de maneira geral, evidenciou e ampliou desigualdades já existentes. Desta forma, a classe trabalhadora foi fortemente atingida, aumentando os índices de desocupação e levando muitos trabalhadores a informalidade e a marginalização econômica. (FIGUEIREDO, 2021, p. 16).

A literatura avisa que não se pode abandonar a infecção por SARS-CoV-2 simultânea com outras patologias, pois devem contribuir em resultados falso-negativos e até mesmo pior o quadro dos indivíduos com COVID-19. Conta-se que os pacientes com Covid-19 devem ter uma probabilidade de adquirir infecções oportunistas ou os agentes etiológicos e interferir no diagnóstico.

A COVID longa tem sido associada a pacientes que tiveram casos subagudos, leves ou graves de COVID-19 (LOPEZ-LEON ET AL, 2021). Sintomas e ou parâmetros clínicos irregulares que durem duas ou mais semanas após o início da COVID-19 e que não voltam a um valor inicial saudável podem ser possivelmente considerados efeitos de longo prazo da doença. Apesar de que tal alteração seja mencionada comumente em sobreviventes de doenças graves e críticas, os efeitos longos podem ocorrer em indivíduos com infecção leve que não necessitaram de hospitalização (LOPEZ-LEON ET AL, 2021).

4498

Porém, ainda não foi relatado como alguns fatores, como sexo, gênero, idade, etnia, condições de saúde subjacentes, dose viral ou progressão da COVID-19 podem afetar significativamente o risco de desenvolver os efeitos a longo prazo em pacientes contaminados com COVID-19 (LOPEZ-LEON et al., 2021).

A partir do primeiro levantamento, notou-se um maior número de pacientes em pesquisas científicas com o intuito de detalhar COVID-19 crônica. Foram descritos dezenas de artigos científicos, incluindo coortes que tem em vista efeitos específicos de doenças e vários relatos de casos. Entretanto, há necessidade de uma ampla visão de todos os possíveis efeitos longos da COVID-19 (LOPEZ-LEON ET AL, 2021).

Com o propósito de demarcar a prevalência de Covid Longa em indivíduos com COVID-19 e determinar se há uma associação entre a ocorrência de sintomas de COVID longa e a reativação do vírus Epstein-Barr (EBV) em pacientes com COVID-19 (Gold et al. 2021). Evidenciou-se de que há uma taxa de cerca de 30,3% de pacientes com COVID-19 versus

infecção somente única e interação de cerca de (20/30) dos indivíduos com COVID de longa duração versus 10% (2/20) dos indivíduos controle de longo prazo foram positivos para reativação do EBV com base em títulos positivos para EBV EA-D IgG ou EBV VCA IgM (Gold et al.2021).

A descoberta que a infecção por SARS-COV-2 é capaz de reativar o vírus EBV, os pesquisadores despertam novas possibilidades de tratamento para os indivíduos que sofrem com a Covid longa. Ao manifestar sinais de reativação do vírus EBV, eles podem ser tratados antecipadamente com os fármacos que comumente são

CONCLUSÃO

Diversos estudos apresentam o aumento da reativação do EBV em indivíduos com COVID-19, principalmente aqueles gravemente doentes (Paolucci et al, 2021). Essa reativação surgiu mais precedentemente após a hospitalização em UTI e foi relacionada à internação de longo prazo. O curso da COVID-19 pode ser acentuado em indivíduos que tiveram a reativação de EBV, esses pacientes tiveram taxa de mortalidade maior e receberam mais apoio imunológico do que pacientes com SARV-CoV-2 sem coinfeção por EBV.

Além disso, (Verma et al, 2021). Descreveram que a reativação do EBV em células epiteliais nasofaríngeas e orofaríngeas aumenta a expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA₂), o receptor celular para SARS-CoV-2, contribuindo assim a infecção pela patologia. 4499

Embora esteja muito bem estabelecido que o vírus da Covid-19 tem relação direta com o vírus Epstein-Barr, muitos estudos são controversos necessitando de estudos mais específicos para abordarem assunto supracitados, já que se trata de uma questão de notoriedade pública. Dessa forma, o artigo de revisão tem como base criar novos insights, auxiliando em novas pesquisas que utilizarão o tema como base.

REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde. COVID-19 Painel Coronavírus. 2021a. Disponível em: . Acesso em: 05 de out. de 2023

Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med. 2000; 343(7):481-92.

Costa IC, Vallada MG. Mononucleose Infecciosa (Infecção pelo Vírus Epstein-Barr). In: Veronesi R, Focaccia R. (editor). Veronesi: Tratado de Infectologia. 3^a ed. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 577-581.

Delves PJ, Roitt D. The Immune System – First of two parts. N Engl J Med 2000; 343:37-50.

He H, Wang Y, Wu M, Sun B. Detecção positiva do vírus Epstein-Barr e mortalidade em pacientes com insuficiência respiratória internados na unidade de terapia intensiva. *Clin. Respir. J.* 2017; 11 :895-900. doi: 10.1111/crj.12433

Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., et al. Consequências de 6 meses de COVID-19 em pacientes que receberam alta hospitalar: um estudo de coorte. *Lanceta.* 2021; 397:220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. - DOI - PMC - PubMed

KARAM, Khaddour et al. Relato de Caso: A Importância da Nova Doença do Coronavírus (COVID-19) e coinfeção com outros patógenos respiratórios na pandemia atual. Disponível em: < <https://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.20-0266>>. Acesso em: 28 de setembro de 2023.

Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196 de 10/10/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *DOU* 1996 Ouc 16; nº 201, seção 1:21082-21085

Paolucci S, et al. Aumento do DNA do EBV em pacientes com COVID-19 com contagem prejudicada da subpopulação de linfócitos. *Internacional J. Infectar. Dis.* 2020; 104 :315-319. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.051.

Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet* 2001; 357:1777-89.

Roncati L, Lusenti B, Nasillo V, Manenti A. Coinfeção fatal por SARS-CoV-2 no curso de doença linfoproliferativa associada ao EBV. *Ana. Hematol.* 2020; 99 :1945-1946. doi: 10.1007/s00277-020-04098-z.

4500

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. p. 926-34.

SIMIN, Ma et al. Características clínicas de pacientes criticamente enfermos co-infectados com SARS-CoV-2 e o vírus da gripe em Wuhan, China. 2020 Disponível em: Acesso em: 21 de set. de 2023

Singh V., Upadhyay P., Reddy J., Granger J. Coinfecções respiratórias SARS-CoV-2: incidência de co-patógenos virais e bacterianos. *Internacional J. Infectar. Dis.* 2021; 105:617-620. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.087. - DOI - PMC - PubMed

Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, Pintus G., Abou-Saleh H., Nasrallah GK Epidemiologia do vírus Epstein-Barr, sorologia e variabilidade genética do oncogene LMP-1 entre a população saudável: uma atualização. *Frente. Oncol.* 2018; 8:211. doi: 10.3389/fonc.2018.00211. - DOI - PMC - PubMed

VIEIRA, Luisane Maria Falci; EMERY, Eduardo; ANDRIOLO, Adagmar. COVID-19. *Diagnóstico Laboratorial para Clínicos.* 2020.

XIAOJING, Zou et al. Características da função hepática em pacientes com SARS-CoV-2 e coinfeção crônica por HBV. 2020. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356520308211#>>. Acesso em: 23 de setembro de 2023