



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cardiologia

### **A “Doença do Beijo” e o Coração**

#### **A Propósito de um Caso Clínico**

João Henrique Mateus Pinho

---

**JULHO'2017**





FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cardiologia

### **A “Doença do Beijo” e o Coração**

#### **A Propósito de um Caso Clínico**

João Henrique Mateus Pinho

**Orientado por:**

Dra. Mónica Mendes Pedro

---

**JULHO'2017**



## **Resumo**

O Vírus Epstein-Barr (EBV) é um herpesvírus B linfotrópico que infecta de forma crónica a maioria da população adulta. A infecção aguda sintomática ocorre especialmente em adolescentes e jovens adultos, classicamente manifestando-se por mononucleose infecciosa. Embora seja uma doença frequente, a sua complicação com miocardite é aparentemente rara.

A miocardite é definida como uma patologia inflamatória do miocárdio, cuja etiologia é frequentemente viral.

No presente trabalho é descrito o caso clínico de um jovem previamente saudável que desenvolveu miocardite aguda, manifestada por dor de tipo anginoso, durante a infecção EBV aguda. O doente evoluiu com resolução das alterações analíticas e electrocardiográficas, mantendo sempre função sistólica ventricular esquerda preservada. Aos 12 meses de seguimento mantinha-se sem intercorrências.

Foi realizada uma revisão da literatura relativa à miocardite relacionada com infecção EBV. Apesar da evidência em animais e humanos suportar a existência de cardiotropismo do vírus, com infecção de cardiomiócitos, o papel etiológico na inflamação miocárdica e a capacidade de persistência viral no miocárdio, não foram identificados estudos clínicos sólidos dedicados a esta entidade, embora estudos clínicos com pesquisa de agentes virais em biópsia endomiocárdica de doentes com miocardite e com miocardiopatia dilatada tenham revelado a presença de EBV num pequeno subgrupo. No entanto, os grupos de controlo incluídos não têm dimensão suficiente para estabelecer uma associação inequívoca. Por outro lado, apenas foram encontradas 30 descrições de caso na literatura, que se referem, maioritariamente, a miocardite aguda nos contextos de infecção aguda e de infecção crónica activa em doentes aparentemente imunocompetentes. A epidemiologia, a clínica, a histopatologia e a evolução descritas enquadram-se nas reconhecidas para a miocardite aguda viral. Na infecção crónica activa destaca-se o desenvolvimento de aneurismas coronários.

Assim, esta entidade aparenta constituir uma pequena fracção dos casos de miocardite. O nosso caso poderá ser o décimo quarto descrito na literatura em contexto de infecção EBV aguda e o trigésimo primeiro associado a infecção EBV.

A continuação do estudo da miocardite associada a infecção por EBV é necessária para esclarecer a história natural face às outras etiologias virais e para sugerir terapêuticas dirigidas aos mecanismos etiopatogénicos.

**Palavras chave:** Vírus Epstein-Barr, EBV, mononucleose infecciosa, miocardite, miocardite viral.

*O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.*



## **Abstract**

Epstein-Barr virus (EBV) is a B lymphotropic herpesvirus that chronically infects most of the adult population. Symptomatic acute infection is more common in adolescents and young adults, classically manifesting as infectious mononucleosis. Although this is a common disease, complication with acute myocarditis is apparently rare.

Myocarditis is defined as an inflammatory disease of the myocardium and its aetiology is frequently viral.

This work describes the case of a previously healthy young adult presenting with acute myocarditis manifesting as pseudo-ischemic chest pain during acute EBV infection. The laboratorial and electrocardiographic changes subsided, and the patient maintained a preserved left systolic function. At 12 months of follow-up the clinical course has been unremarkable.

A review of the literature regarding myocarditis in EBV infection was undertaken. Despite animal and human evidence supporting the existence of viral cardiotropism, the ability of the virus to infect cardiomyocytes, its aetiologic role in myocarditis and the capacity for viral persistence in the myocardium, no solid clinical studies dedicated to this entity were found, although clinical studies with viral detection in endomyocardial biopsies had revealed the presence of EBV in a small subgroup of patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. Nevertheless, none of the studies included control groups large enough to establish a clear association. On the other hand, only 30 case reports were found in the literature, mainly describing acute myocarditis in the contexts of acute and chronic active infection in apparently immunocompetent patients. Epidemiology, clinical presentation, histopathology and clinical course were similar to those described in viral acute myocarditis. In chronic active infection, the development of coronary aneurysms stood out.

Therefore, this entity seems to contribute to a small fraction of the cases of myocarditis. Our case may be the fourteenth described in the literature in the context of acute EBV infection, and the thirtieth first related to EBV infection.

Further investigation on myocarditis related to EBV infection is necessary to clarify its natural history in comparison with the other viral aetiologies and to propose therapeutics targeted at the aetiopathogenic mechanisms.

**Keywords:** Epstein-Barr virus, EBV, infectious mononucleosis, myocarditis, viral myocarditis.



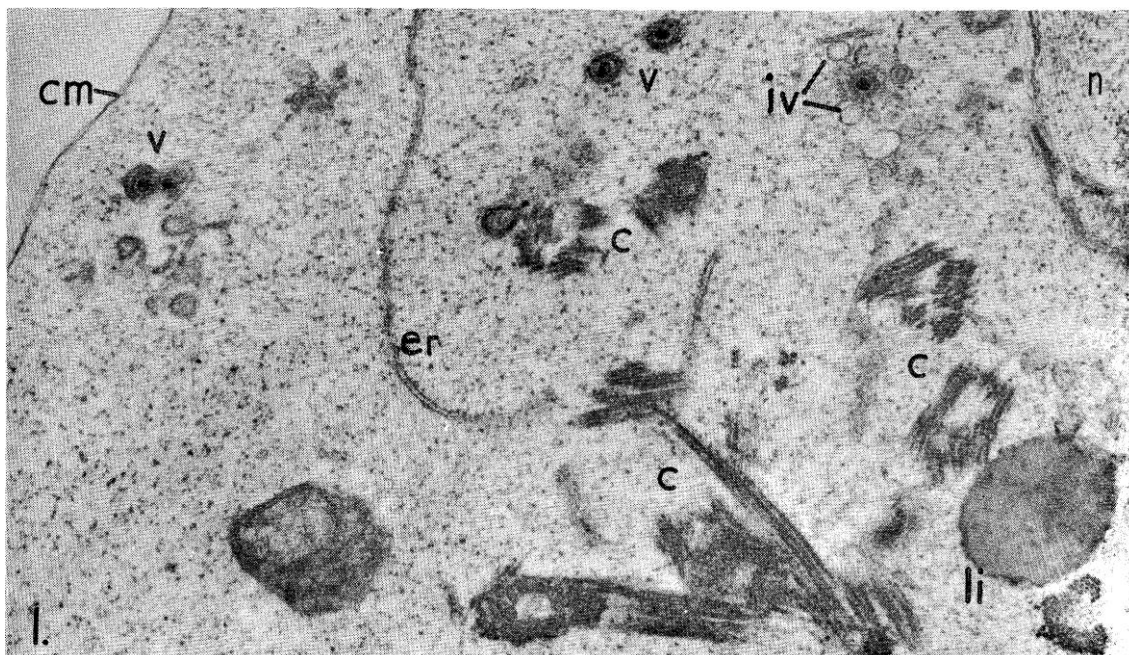
## Índice

Introdução .....	1
Caso clínico .....	6
Discussão .....	13
i. Estudos clínicos .....	14
ii. Estudos em modelos animais .....	18
iii. Casos clínicos .....	19
iv. Critérios de diagnóstico, de terapêutica e de seguimento actuais .....	36
Conclusão .....	39
Agradecimentos .....	40
Bibliografia .....	41
Anexo – Detalhes da revisão da literatura .....	i



## Introdução

O Vírus Epstein-Barr (EBV) é um vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA) de cadeia dupla da família dos herpesvírus. Foi identificado pela primeira vez em 1964, em células de linfoma de Burkitt endêmico<sup>1</sup> (Figura 1), e por estudos sero-epidemiológicos foi associado à entidade nosológica conhecida como mononucleose infecciosa<sup>2</sup>.



**Figura 1 – Electromicrofotografia (x42 500) de linfoblasto cultivado a partir de amostra de linfoma de Burkitt, apresentada por Epstein, Achong & Barr na primeira descrição do Vírus Epstein-Barr. Várias partículas virais maduras (v) no citoplasma celular e algumas partículas virais imaturas (iv). Abreviaturas: c, cristais; cm, membrana celular; er, retículo endoplasmático; li, corpo lipídico. (Epstein et al., 1964<sup>1</sup>)**

O EBV é um vírus B linfotrópico que infecta linfócitos B não previamente ativado, ou *naïve*, e induz a sua activação e diferenciação em linfócitos B de memória, nos quais persiste em fase latente. A activação da replicação viral com produção de partículas virais infecciosas, isto é, a fase lítica, permite a infecção de outros linfócitos B do indivíduo e a transmissão do vírus a outros indivíduos através da saliva, por contacto oral íntimo. As partículas virais assim transmitidas infectam linfócitos B presentes no tecido linfático da faringe<sup>3</sup>. Devido a esta via de transmissão, a mononucleose infecciosa é também conhecida por “doença do beijo”.

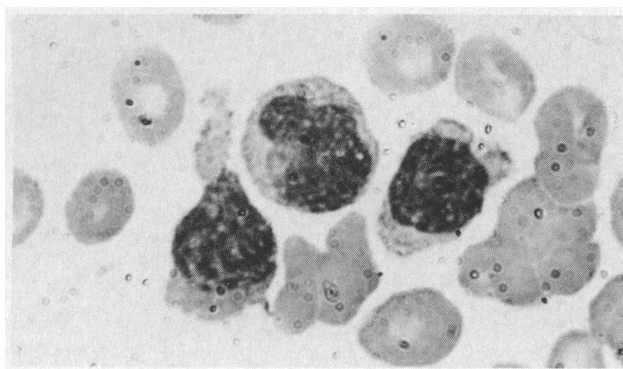
Para além de causar mononucleose infecciosa, a infecção por este agente tem sido associada a diversas neoplasias, nomeadamente os linfomas de Burkitt, de Hodgkins, imunoblástico, de linfócitos T e de células *natural killer* (NK), os carcinomas da

nasofaringe, do estômago e das glândulas salivares e o leiomiossarcoma, e a patologias auto-imunes, em particular a esclerose múltipla, o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a síndrome de Sjögren e a artrite reumatóide<sup>3</sup>.

Aos 30 anos de idade, até 90% dos adultos apresentam evidência serológica de contacto com o vírus. Em crianças pré-adolescentes a prevalência de seroconversão varia entre 20 e 80% de acordo com a região geográfica, o nível socioeconómico, o grupo cultural e as condições de habitação, entre outros factores. Nos países desenvolvidos e grupos socioeconómicos altos verifica-se uma tendência para o atraso da idade de infecção até à adolescência.

As manifestações da infecção aguda dependem da idade, sendo aparentemente oligo-sintomática em crianças pequenas. Dos aspectos enunciados resulta que a maioria das infecções agudas sintomáticas ocorrem em adolescentes e jovens adultos<sup>3-6</sup>. Estudos prospectivos nesta faixa etária indicam que cerca de 75% dos casos de seroconversão cursam com mononucleose infecciosa, 15% com manifestações atípicas e 10% são assintomáticos<sup>4</sup>.

A mononucleose infecciosa é caracterizada pela síndrome de odinofagia, fadiga, febre e linfadenopatias cervicais, e é assim designada pela presença no sangue periférico de linfocitose com linfócitos atípicos (Figura 2).



**Figura 2 – Detalhe de esfregaço do sangue periférico de uma doente com síndrome mononucleósica por infecção por Vírus Epstein-Barr.**

*Células mononucleares de dimensões superiores a linfócitos normais e com núcleos excêntricos, com cromatina grosseira e vários nucléolos, e citoplasma vacuolizado e basofílico, compatíveis com linfócitos atípicos. (“Weekly Clinicopathological Exercises”, 1987)*

A odinofagia é frequentemente intensa e pode acompanhar-se de amigdalite pseudo-purulenta, a fadiga pode ser subaguda e as linfadenopatias cervicais são comumente múltiplas, bilaterais e em ambos os triângulos cervicais, anteriores e

posteriores. O desenvolvimento de hepatite subclínica, evidenciada por elevação da aspartato aminotransferase e da alanina aminotransferase séricas (AST e ALT, respectivamente), está descrito em 75 a 90% dos casos. Manifestações menos frequentes incluem esplenomegalia, linfadenopatias axilares e inguinais, hepatomegalia, icterícia, petéquias palatinas, exantema maculopapular fino, dor abdominal, náuseas e vômitos<sup>4-6</sup>. Estudos prospectivos indicam que a maioria dos sintomas tem uma duração média de 10 dias, com resolução da generalidade das manifestações clínicas e laboratoriais até às 4 semanas. A fadiga e as linfadenopatias cervicais resolvem mais gradualmente, com uma média de duração de 3 semanas<sup>4,8</sup>.

Estima-se que a infecção por EBV seja responsável por 50 a 90% dos casos de síndrome mononucleósica<sup>9</sup>. O diagnóstico diferencial inclui as infecções por Herpesvírus humano 6 (HHV-6), Citomegalovírus (CMV), Vírus herpes simplex (HSV), *Toxoplasma gondii*, Vírus da imunodeficiência humana (HIV) e Adenovírus, e neoplasias hematológicas<sup>5,9</sup>. O diagnóstico da infecção aguda por EBV pode ser estabelecido com sensibilidade e especificidade elevadas pela evolução da serologia, nomeadamente os anticorpos IgM e IgG anti-antígeno da cápside viral (VCA) e IgG anti-antígeno nuclear 1 (EBNA1). A quantificação da carga viral no sangue periférico apresenta correlação com a gravidade da doença e é particularmente útil em doentes imunocomprometidos, mas perde sensibilidade no doente imunocompetente<sup>4</sup>.

Durante a infecção aguda a percentagem de linfócitos B infectados é elevada, segue-se uma diminuição por controlo imunitário e um equilíbrio em baixos níveis de infecção. Os linfócitos atípicos observados no sangue periférico correspondem a linfócitos CD8+ activados que, na sua maioria, respondem a células infectadas por EBV. Conjectura-se que as manifestações da infecção aguda resultem da activação de linfócitos B em número elevado e do estado inflamatório decorrente do reconhecimento viral e da destruição dos linfócitos infectados<sup>3,4</sup>. Não é recomendada a realização de terapêutica farmacológica específica na infecção não complicada<sup>4,5,10</sup>. A realização de antibioterapia com aminopenicilinas, nomeadamente ampicilina, por interpretação do quadro como amigdalite bacteriana, foi no passado associada com a ocorrência de exantema em 70 a 100% dos casos, sendo mesmo referido o valor diagnóstico deste fenómeno. Os estudos mais recentes, referentes à utilização de amoxicilina, não identificaram uma incidência aumentada de exantema<sup>6,11</sup>.

As complicações da infecção aguda por EBV são pouco comuns (Tabela 1). Estimam-se incidências superiores a 1% de obstrução da via aérea, meningoencefalite, anemia hemolítica, trombocitopenia e faringite estreptocócica e incidências inferiores a 1% de outras complicações neurológicas, rotura esplénica, neutropenia, parotidite, pancreatite, pneumonite, pericardite, miocardite e linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH)<sup>4</sup>.

**Tabela 1 – Complicações possíveis da mononucleose infecciosa<sup>4</sup>.**

<b>Incidência &gt;1%</b>	Obstrução da via aérea
	Meningoencefalite
	Anemia hemolítica
	Trombocitopenia imune
	Faringite estreptocócica
<b>Incidência &lt;1%</b>	Outras complicações neurológicas
	Rotura esplénica
	Neutropenia
	Parotidite
	Pancreatite
	Pneumonite
	Pericardite
	Miocardite
	Linfo-histiocitose hemofagocítica

Apesar da baixa incidência descrita de miocardite, eram reconhecidas como relativamente frequentes em doentes com síndrome mononucleósica, previamente à identificação da relação com o EBV, alterações inespecíficas e transitórias do traçado electrocardiográfico<sup>12</sup>.

A utilização de corticosteróides em algumas complicações, nomeadamente compromisso da via aérea, trombocitopenia, hepatite, pericardite, miocardite e encefalite, por vezes em associação com antivirais, assenta em descrições de casos e pequenas séries clínicas<sup>10, 13</sup>.

Défices no controlo imunitário da infecção EBV, nomeadamente por compromisso da função dos linfócitos T CD4+, CD8+ ou *natural killer* invariáveis (iTNK) ou das células

*natural killer* (NK), podem resultar em níveis de viremia e de infecção de linfócitos B persistentemente elevados e, em alguns casos, em linfoproliferação e linfoma. Algumas imunodeficiências primárias parecem ser específicas para a infecção EBV. Este comportamento é atribuído ao facto do EBV infectar e activar linfócitos B, dependendo a normal evolução da infecção e o seu controlo de interacções intra-imunitárias. A doença linfoproliferativa ligada ao X é um exemplo paradigmático. Manifesta-se aquando da infecção por EBV, que pode cursar com mononucleose infecciosa fulminante, LHH, disgamaglobulinemia, linfoma, anemia aplástica, granulomatose linfomatóide e vasculite 3, 4, 14.

A infecção EBV crónica activa (CAEBV) e a LHH associada a infecção EBV são complicações raras, de patogénese ainda pouco esclarecida e possivelmente relacionadas entre si. A CAEBV caracteriza-se por manifestações persistentes ou recidivantes de mononucleose infecciosa, carga viral elevada e evolução para lesão multiorgânica, LHH e doença linfoproliferativa. A LHH constitui um estado hiper-inflamatório que cursa com febre, pancitopenia, hipercitocinemia, hiperferritinemia e lesão multiorgânica. A CAEBV e a LHH associada a EBV têm sido descritas predominantemente na Ásia Oriental e em associação com infecção significativa e com expansão clonal de linfócitos T ou de células NK, apesar de em alguns casos este aspecto não se ter verificado. Ambas comportam mau prognóstico. Supõe-se a existência de uma susceptibilidade genética, evidenciada pela identificação de casos associados a imunodeficiências primárias que cursam com infecção EBV grave<sup>4, 14-16</sup>.

Na grande maioria dos indivíduos, contudo, a infecção por EBV cursa sem complicações para além das queixas associadas à síndrome mononucleósica.

No presente trabalho, é apresentado e discutido um caso clínico de infecção EBV complicada com miocardite. Como referido, embora tenham sido descritas no passado alterações electrocardiográficas inespecíficas e transitórias nos doentes com síndrome mononucleósica, a miocardite associada à infecção EBV é reconhecida apenas raramente. Apesar da grande prevalência da infecção EBV, foram encontrados na literatura apenas 30 descrições de casos clínicos de miocardite nos quais foi feita uma associação clara com a infecção EBV, 13 em contexto de infecção EBV aguda. Assim, e a propósito desse caso clínico, este trabalho procura rever e reunir o conhecimento actualmente existente sobre este assunto.

## Caso clínico

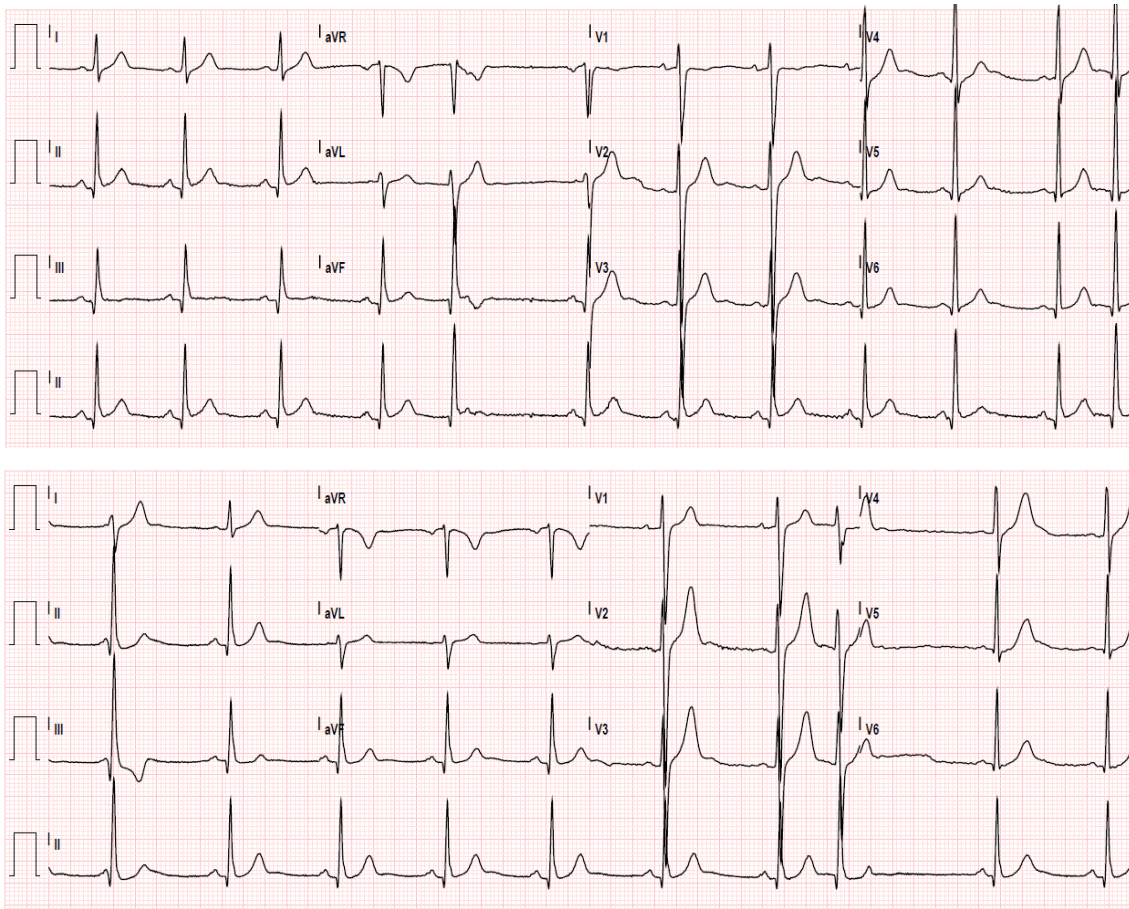
E. F. S., do sexo masculino e de 21 anos de idade, recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital Santa Maria no dia 1 de Julho de 2015. Três semanas antes, referia o início de cefaleia frontal e de obstrução nasal, seguidas nos últimos cinco dias de agravamento da cefaleia, sensação febril, fadiga, odinofagia e epigastralgia. Mencionava automedicação com anti-inflamatório não-esteróide com alívio parcial das cefaleias, da sensação febril e da odinofagia. Desde a véspera, relatava dois episódios de dor retro-esternal, que motivaram a ida ao Serviço de Urgência e que caracterizava como um aperto, sem irradiação, de intensidade moderada, duração aproximada de 15 minutos e com remissão espontânea. Não identificava factores desencadeantes nem agravantes, nomeadamente o esforço, os movimentos respiratórios ou a modificação de postura. Negava disfagia, náuseas, vômitos, diarreia, alterações neurológicas, dispneia, palpitações ou lipotímia. Nos antecedentes pessoais tinha apenas a referir otites frequentes na infância, sinusites frequentes e fractura do septo nasal dois anos antes, em contexto desportivo. Não realizava medicação crónica, embora mencionasse a utilização actual de suplementos proteicos para aumento de massa muscular. Negava a utilização de substâncias anabolizantes e negava o consumo excessivo de álcool. Desconhecia antecedentes familiares de doença cardíaca precoce ou hereditária.

Ao exame objectivo apresentava-se vígil, lúcido, orientado e colaborante, hemodinamicamente estável, eupneico, com temperatura timpânica de 38,5°C, orofaringe hiperemiada, pequenas linfadenopatias cervicais bilaterais, sem outras linfadenopatias palpáveis, auscultações cardíaca e pulmonar sem alterações, abdómen doloroso à palpação epigástrica e com bordo hepático palpável imediatamente abaixo do rebordo costal direito, e membros inferiores sem alterações. Não apresentava alterações ao exame neurológico.

A avaliação electrocardiográfica revelou a presença de ritmo sinusal, sem alterações da condução aurículo-ventricular ou intraventricular, e discreto supra-desnívelamento do segmento S-T de concavidade superior nas derivações DII, aVF e V6 (Figura 3).

Na avaliação analítica destacavam-se contagem periférica de neutrófilos de  $1,67 \times 10^9/L$  – ligeiramente diminuída –, proteína C reactiva (PCR) de 2,00 mg/dL, AST e ALT respectivamente de 76 e 66 U/L, restantes enzimas hepáticas e provas de função hepática dentro da normalidade, desidrogenase láctica (LDH) de 859 U/L, creatina-cinase total

(CK total) de 1730 U/L, troponina I de 7,38 ng/mL e terminal-N da pró-hormona do péptido natriurético B (NT-proBNP) de 162 pg/mL.



**Figura 3 – Registos electrocardiográficos no dia de apresentação ao Serviço de Urgência (em cima) e ao 10.º dia de internamento (em baixo).**

*Discreto supra-desnivelamento do segmento S-T de concavidade superior nas derivações DII, aVF e V6 no primeiro electrocardiograma, não presente no registo efectuado ao 10.º dia.*

O estudo ecocardiográfico transtorácico sumário não evidenciou alterações da função ou da morfologia cardíacas nem envolvimento pericárdico, tendo como único achado positivo regurgitação mitral ligeira.

Foi realizada radiografia pósterio-anterior do tórax que não revelou alterações (Figura 4).

Foi colocada a hipótese diagnóstica de miocardite aguda no contexto de síndrome viral e o doente foi internado no Serviço de Cardiologia para vigilância e para estudo etiológico.



**Figura 4 – Radiografia de tórax no dia de apresentação ao Serviço de Urgência.**

*Sem alterações.*

Durante o internamento, o doente ficou em repouso no leito e iniciou medicação com ibuprofeno 400 mg oral *tid*, omeprazol 20 mg oral *id*, loratidina 10 mg *id* e paracetamol 1000 mg em SOS. Ocorreu resolução da febre, da cefaleia e da epigastralgia ao quarto dia, da obstrução nasal ao oitavo dia e da odinofagia ao 12.º dia. Durante os 14 dias de internamento, o doente manteve-se hemodinamicamente estável, sem desenvolvimento de insuficiência cardíaca, sem evidência de disritmias e sem recorrência da dor retro-esternal.

Os estudos analíticos realizados no primeiro dia de internamento revelaram velocidade de sedimentação de 12 mm/h e electroforese de proteínas dentro da normalidade. A serologia para EBV foi positiva para IgM anti-VCA e negativa para IgG anti-VCA e IgG anti-EBNA1. As serologias para *Chlamydia pneumoniae*, Parvovírus e Vírus da rubéola foram positivas para infecção no passado. As serologias para Coxsackievírus, Ecovírus, Vírus do sarampo, HIV-1 e 2, Vírus da hepatite A, B e C, CMV, Adenovírus, HSV-1 e 2, *Coxiella burnetti*, brucelose por Rosa de Bengala, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxoplasma gondii* e *Treponema pallidum* foram negativas.

A pesquisa de anticorpos anti-DNA de dupla cadeia (anti-dsDNA) foi positiva, tendo sido negativas a pesquisa de anticorpos antinucleares e citoplasmáticos por imunofluorescência e a pesquisa de anticorpos anti-SSA, SSB, Sm, RNP, HS70 e JO1, anti-mitocôndria, anti-músculo liso e anti-citoplasmáticos MPO e c-ANCA.

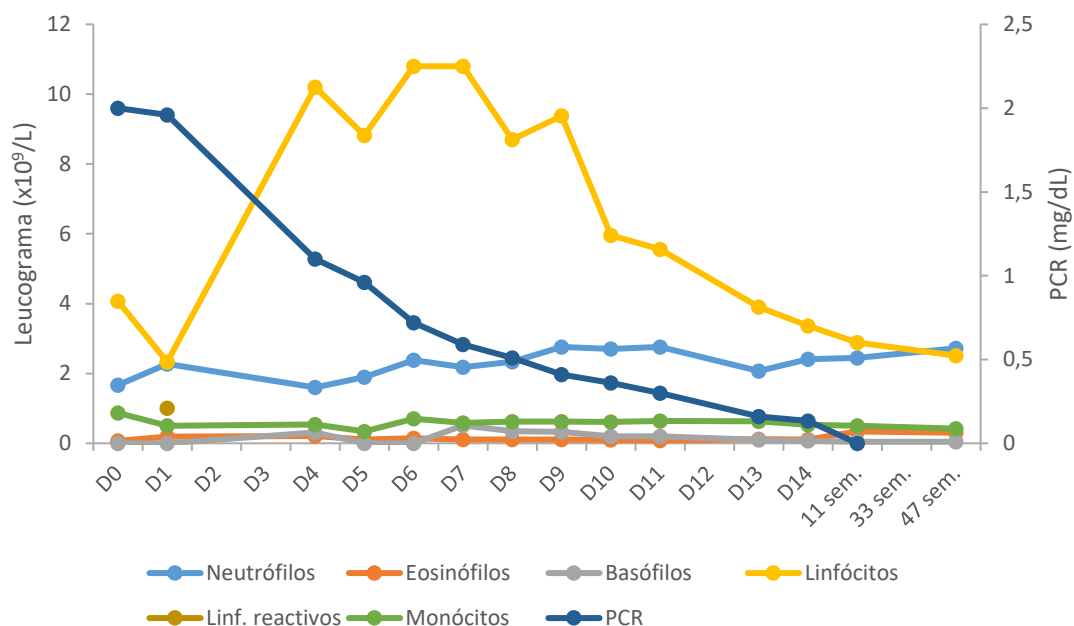
Os estudos serológicos são apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2 – Estudos serológicos realizados durante o internamento e no seguimento em ambulatório.**

Estudo/data de realização	D1	11 sem.	18 sem.	40 sem.	47 sem.
EBV VCA (IgG/IgM)	-/+	+/-		+/-	+/-
EBV EBNA1 (IgG)	-	-		+	+
<i>C. pneumoniae</i> (IgG/IgA)	+/+	+/+			
CMV (IgG/IgM)	-/-	-/-			
HIV-1 e 2	-	-			
<i>M. pneumoniae</i> (IgG/IgM)				-/-	
PV; Rubéola (IgG/IgM)	+/-				
ADV; CsV; EcV; HAV; HSV-1; HSV-2; <i>C. burnetti</i> ; <i>L. pneumophila</i> ; <i>T. gondii</i> (IgG/IgM)	-/-				
AgHBs/anti-HBs/anti-HBc	-/-/-				
HCV; Rosa de Bengala; Sarampo IgG; <i>T. pallidum</i>	-				
Anti-dsDNA	+		-		-
Imunofl. AN e AC	-				-
ANA; ASMA; Anti-MPO; c-ANCA	-				

Abreviaturas: **ADV**, Adenovírus; **AgHBs**, antígeno de superfície do Vírus da hepatite B; **ANA**, anticorpos anti-nucleares; **anti-dsDNA**, anticorpos anti-ácido desoxirribonucleico de dupla cadeia; **anti-HBs**, anticorpo anti-antígeno de superfície do Vírus da hepatite B; **anti-HBc**, anticorpo anti-antígeno do core do Vírus da hepatite B; **anti-MPO**, anticorpos anti-mieloperoxidase; **ASMA**, anticorpos anti-músculo liso; **c-ANCA**, anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo, padrão citoplasmático; **C. burnetti**, Coxiella burnetti; **CMV**, Citomegalovírus; **C. pneumoniae**, Chlamydia pneumoniae; **CsV**, Coxsackievírus; **D**, dia; **EBV**, Vírus Epstein-Barr; **EcV**, Ecovírus; **HAV**, Vírus da hepatite A; **HIV**, Vírus da imunodeficiência humana; **HSV**, Vírus herpes simplex; **HCV**, Vírus da hepatite C; **imunofl. AN e AC**, imunofluorescência para anticorpos anti-nucleares e anti-citoplasmáticos; **L. pneumophila**, Legionella pneumophila; **M. pneumoniae**, Mycoplasma pneumoniae; **PV**, Parvovírus; **sem.**, semana; **T. gondii**, Toxoplasma gondii; **T. pallidum**, Treponema pallidum.

O leucograma evoluiu para leucocitose com linfocitose, com valores máximos ao sétimo dia de  $14,24 \times 10^9/L$  e  $10,80 \times 10^9/L$ , respectivamente, normalizando progressivamente em seguida. A contagem de linfócitos reactivos, medida no primeiro dia, correspondia a 16,0% da contagem de leucócitos. Houve uma descida gradual da PCR com normalização ao nono dia (Figura 5).



**Figura 5 – Evolução do leucograma e da proteína-C reactiva (PCR) durante os 14 dias de internamento e em ambulatório.**

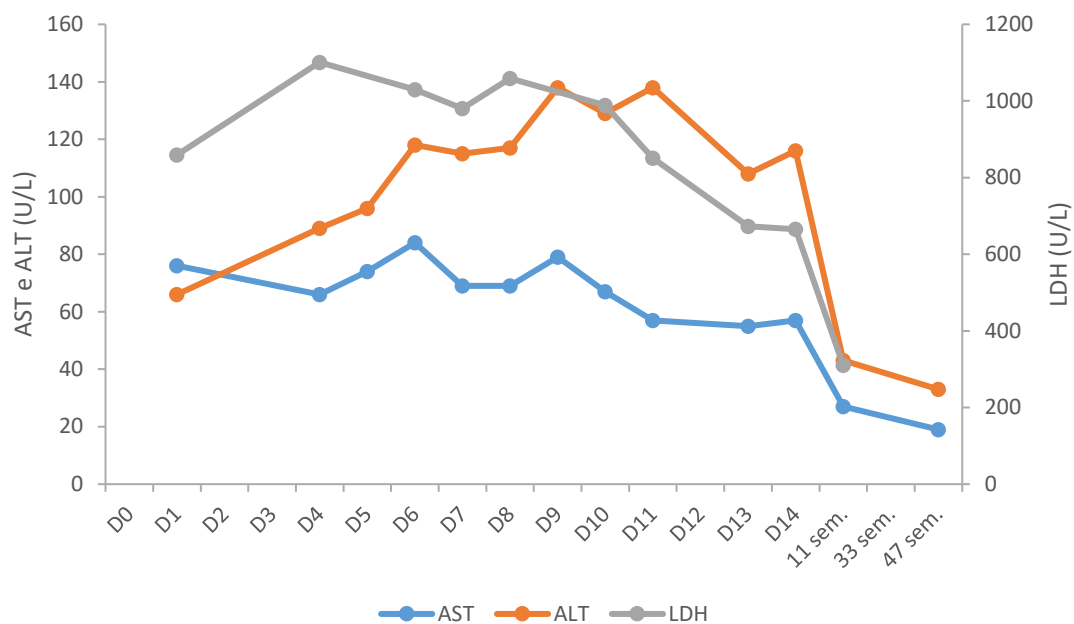
*Abreviaturas: D, dia; sem., semana.*

A AST manifestou tendência para a normalização a partir do 11.º dia, enquanto a ALT teve subida progressiva até 138 U/L e tendência decrescente a partir do 13.º dia. A LDH atingiu um máximo de 1101 U/L e decresceu a partir do 10.º dia. No dia da alta, registaram-se valores de 57, 116 e 665 U/L, respectivamente (Figura 6). Os valores séricos de fosfatase alcalina, de gama-glutamil transferase, de bilirrubina total e directa e de albumina e o tempo de protrombina e o rácio normalizado internacional (INR) mantiveram-se dentro da normalidade.

A troponina I atingiu o valor máximo de 8,89 ng/mL ao primeiro dia, seguido de diminuição até normalização ao 11.º dia. A CK total medida ao nono dia apresentava-se normalizada. O NT-proBNP iniciou decréscimo ao sexto dia e ao nono dia já havia normalizado (Figura 7).

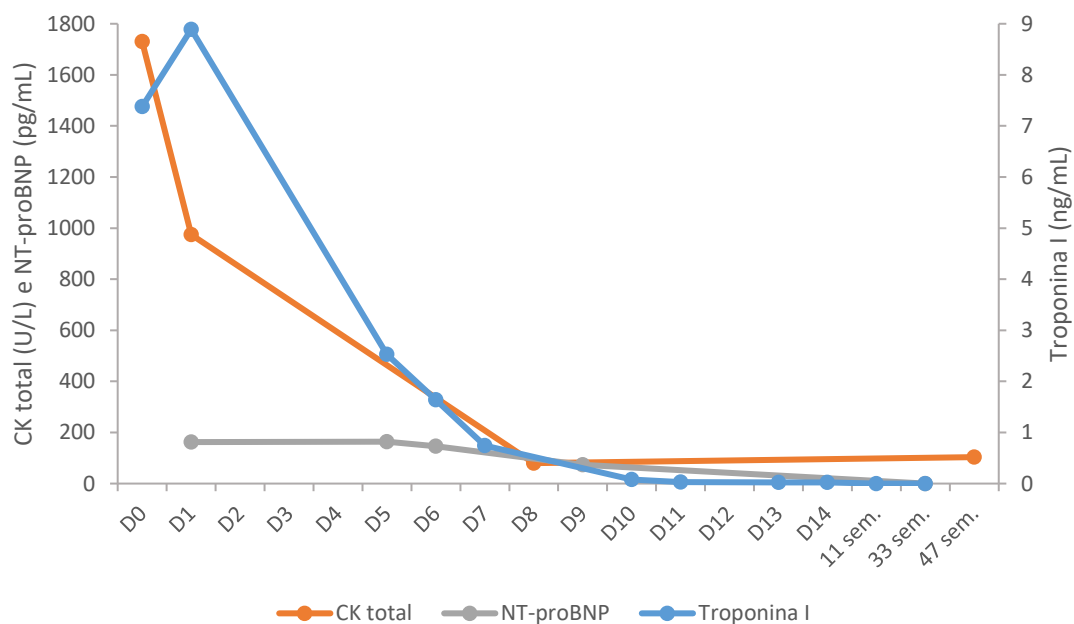
O estudo ecocardiográfico transtorácico completo não mostrou alterações dos padrões e parâmetros da normalidade (Figura 8), tendo-se documentado fracção de ejeção ventricular esquerda de 61%, e, posteriormente, o estudo pré-alta foi sobreponível.

Não foi possível realizar estudo imagiológico por ressonância magnética cardíaca devido à utilização pelo doente de aparelho dentário fixo incompatível com esta técnica.



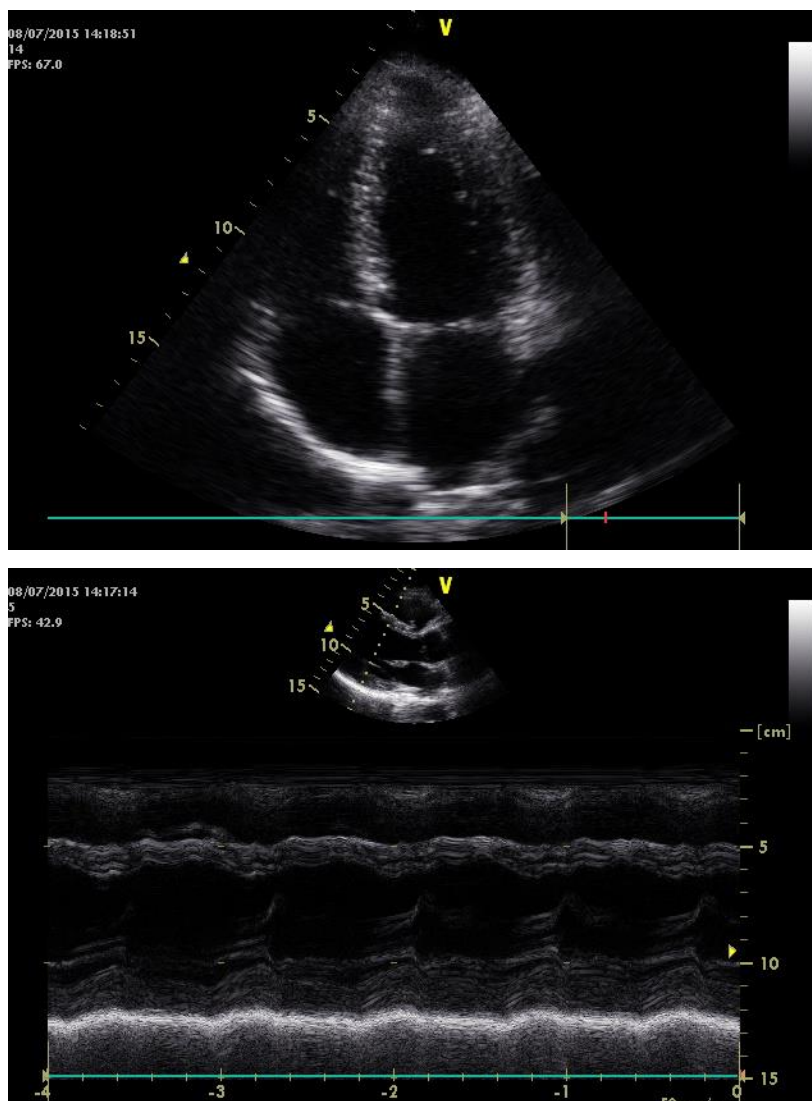
**Figura 6 – Evolução dos valores de aspartato aminotransferase (AST), de alanina aminotransferase (ALT) e de desidrogenase láctica (LDH) durante os 14 dias de internamento e em ambulatório.**

Abreviaturas: *D*, dia; *sem.*, semana.



**Figura 7 – Evolução dos valores de creatina-cinase total (CK total), de terminal N da pró-hormona do péptido natriurético B (NT-proBNP) e de troponina I durante os 14 dias de internamento e em ambulatório.**

Abreviaturas: *D*, dia; *sem.*, semana.



**Figura 8 – Estudo ecocardiográfico transtórcico ao 8.º dia de internamento, corte de quatro câmaras (em cima) e corte paraesternal com avaliação em modo M (em baixo).**

*Sem alterações.*

O doente teve alta com indicação para não realizar esforço físico durante seis meses e para manter a medicação com ibuprofeno e omeprazol, na mesma posologia, por 15 dias.

Em consulta de seguimento doze semanas após a apresentação ao Serviço de Urgência, o doente permanecia assintomático. Mantinha pequenas linfadenopatias cervicais bilaterais e bordo hepático palpável imediatamente abaixo do rebordo costal direito. As auscultações cardíaca e pulmonar e os membros inferiores não apresentavam alterações. O estudo analítico revelou parâmetros hepáticos normalizados (Figura 6), diminuição da VS para 2 mm/h e pesquisa de anticorpos anti-dsDNA negativa (Tabela 2). Foi realizado estudo do complemento que não mostrou alterações. A serologia para EBV evoluiu para IgM anti-VCA negativa e seroconversão de IgG anti-VCA e IgG anti-EBNA1,

respectivamente às 11 e às 40 semanas (Tabela 2). Os valores de troponina I e de NT-proBNP encontravam-se dentro da normalidade (Figura 7).

Foram programados reavaliação clínica, ecocardiograma transtorácico, prova de esforço e monitorização Holter de 24 horas aos três, seis, 12 e 24 meses.

Aos três meses, a prova de esforço mostrou boa tolerância ao esforço, respostas cronotrópica e tensional adequadas e ausência de eventos clínicos ou electrocardiográficos.

No Holter constatou-se a presença de sístoles prematuras ventriculares frequentes, em média 172 por hora, monomorfas, isoladas e assintomáticas.

Aos seis meses, o ecocardiograma e a prova de esforço foram sobreponíveis aos anteriores, não tendo sido realizada a monitorização Holter.

Aos 12 meses, mantinha ecocardiograma sobreponível, prova de esforço negativa e a avaliação por Holter registou sístoles prematuras ventriculares raras, totalizando 25, bimorfas, isoladas e assintomáticas.

No contacto mais recente, ao 12.º mês de seguimento, o doente permanecia assintomático. Atendendo à presença do aparelho dentário, até à data não foi possível realizar o estudo por ressonância magnética cardíaca.

## Discussão

A miocardite é uma patologia inflamatória do miocárdio definida por critérios histológicos e imuno-histoquímicos (Tabela 3).

**Tabela 3 – Definição de miocardite<sup>17</sup>.**

<b>Miocardite</b>	Doença inflamatória do miocárdio diagnosticada por critérios histológicos, imunológicos e imuno-histoquímicos: <ul style="list-style-type: none"><li>- Critérios histológicos de Dallas: evidência histológica miocárdica de infiltrados inflamatórios, degeneração miocitária e necrose não isquémica (miocardite <i>borderline</i> se não for visível lesão dos miócitos)</li><li>- Infiltrado inflamatório anormal identificado por imuno-histoquímica: <math>\geq 14</math> leucócitos/mm<sup>2</sup>, incluindo até 4 monócitos/mm<sup>2</sup> e na presença de <math>\geq 7</math> linfócitos T CD3+/mm<sup>2</sup></li></ul>
-------------------	---

Pode ser desencadeada por agentes infecciosos, reacções de hipersensibilidade, auto-imunidade, estados catecolaminérgicos, agentes tóxicos, agentes físicos ou

mecanismos idiopáticos. A etiologia viral parece ser a mais frequente. Os vírus mais habitualmente implicados incluem os Enterovírus, o Adenovírus, o HHV-6, o Parvovírus B19, os Influenza A e B, o Rinovírus, os HSV-1 e 2, o CMV, o EBV, o Vírus da hepatite C e o HIV.

O conhecimento actual da patogénese da miocardite viral deriva sobretudo do estudo da miocardite por Coxsackievírus. O Coxsackievírus infecta os cardiomiócitos e parece ser directamente citopático. A lesão celular provocada estimula uma resposta imunitária com infiltração linfocítica do miocárdio. É aceite que estes eventos podem resolver, com eliminação viral e controlo da inflamação, ou perpetuar-se por persistência viral ou através do surgimento de fenómenos auto-imunes<sup>17-21</sup>.

A miocardite é uma entidade clínica heterogénea, pode ser assintomática ou manifestar-se por insuficiência cardíaca, dor retro-esternal ou disritmia, e o prognóstico varia desde resolução sem sequelas até morte, necessidade urgente de transplante cardíaco ou evolução para miocardiopatia dilatada, por lesão miocárdica continuada ou devido à remodelação induzida pela lesão inicial<sup>17-19, 21-25</sup>.

### **i. Estudos clínicos**

Foram identificados na literatura 23 estudos clínicos que incluíram pesquisa de EBV no miocárdio, publicados entre 1992 e 2014, a quase totalidade não dirigidos em específico ao estudo da miocardite associada a EBV<sup>26-48</sup>. O vírus foi isolado em populações com suspeita clínica ou diagnóstico de miocardite, apresentação semelhante a enfarte agudo do miocárdio (*EAM-like*) sem lesões coronárias, morte súbita no lactente inexplicada, síndrome X refractária à terapêutica, miocardiopatia dilatada com e sem miocardite por critérios de Dallas, miocardiopatia peri-parto, e transplante cardíaco, numa percentagem de doentes que varia entre 0,5 e 38%<sup>26, 28-48</sup>. Em particular, as médias ponderadas de detecção nos contextos de miocardite, de suspeita clínica de miocardite e de miocardiopatia dilatada foram de 6,8%, 6% e 0,6 a 7,3%, respectivamente. Nos 13 estudos que incluíram grupos de controlo<sup>31-34, 36-39, 41, 43, 46-48</sup>, a pesquisa de EBV no grupo de controlo foi positiva somente no contexto da miocardiopatia peri-parto, em que foi identificado EBV numa doente e numa paciente do grupo de controlo.

Os resultados desta análise são resumidos na Tabela 4 e os detalhes são incluídos em anexo.

**Tabela 4 – Estudos clínicos com pesquisa de Vírus Epstein-Barr em amostras miocárdicas.**

População	Número de estudos; dimensão das amostras	Identificação de EBV	
		Grupos de estudo: média (extremos)	Grupos de controlo: dimensão; média
Miocardite <sup>29, 31, 36, 47</sup>	4; n=8+12+38+17	7% (0-13%)	n=5+8; 0%
Suspeita clínica de miocardite <sup>45</sup>	1; n=124	6%	Não
Suspeita clínica ou diagnóstico de miocardite <sup>33</sup>	1; n=624	0,5%	n=50; 0%
Apresentação EAM-like e coronariografia sem lesões <sup>30, 35</sup>	2; n=7+24	7% (0-29%)	Não
Morte súbita e suspeita de miocardite <sup>32</sup>	1; n=13	0%	n=10; 0%
Morte súbita inexplicada no lactente <sup>38</sup>	1; n=62	5%	n=11; 0%
Miocardiopatia dilatada <sup>33, 39, 40, 47</sup>	4; n=149+77+124+35	0,6% (0-2%)	n=150+48+20; 0%
Miocardiopatia dilatada e miocardite <sup>34, 37</sup>	2; n=41+142	7% (6-12%)	n=5+8; 0%
Miocardiopatia dilatada sem miocardite por critérios de Dallas <sup>42</sup>	1; n=245	3%	Não
Biópsia por miocardiopatia de início recente ou insuficiência cardíaca refractária <sup>46</sup>	1; n=100	0%	n=4; 0%
Miocardiopatia peri-parto <sup>41</sup>	1; n=26	4%	n=33; 3%
Síndrome X refractária <sup>43</sup>	1; n=13	38%	n=35; 0%
SIDA e miocardite em autópsia <sup>28</sup>	1; n=30	23%	Não
HIV e hipertensão arterial pulmonar <sup>48</sup>	1; n=15	0%	n=10; 0%
Pós-transplante cardíaco <sup>26, 27, 44</sup>	3; n=29+40+94	10% (0-28%)	Não

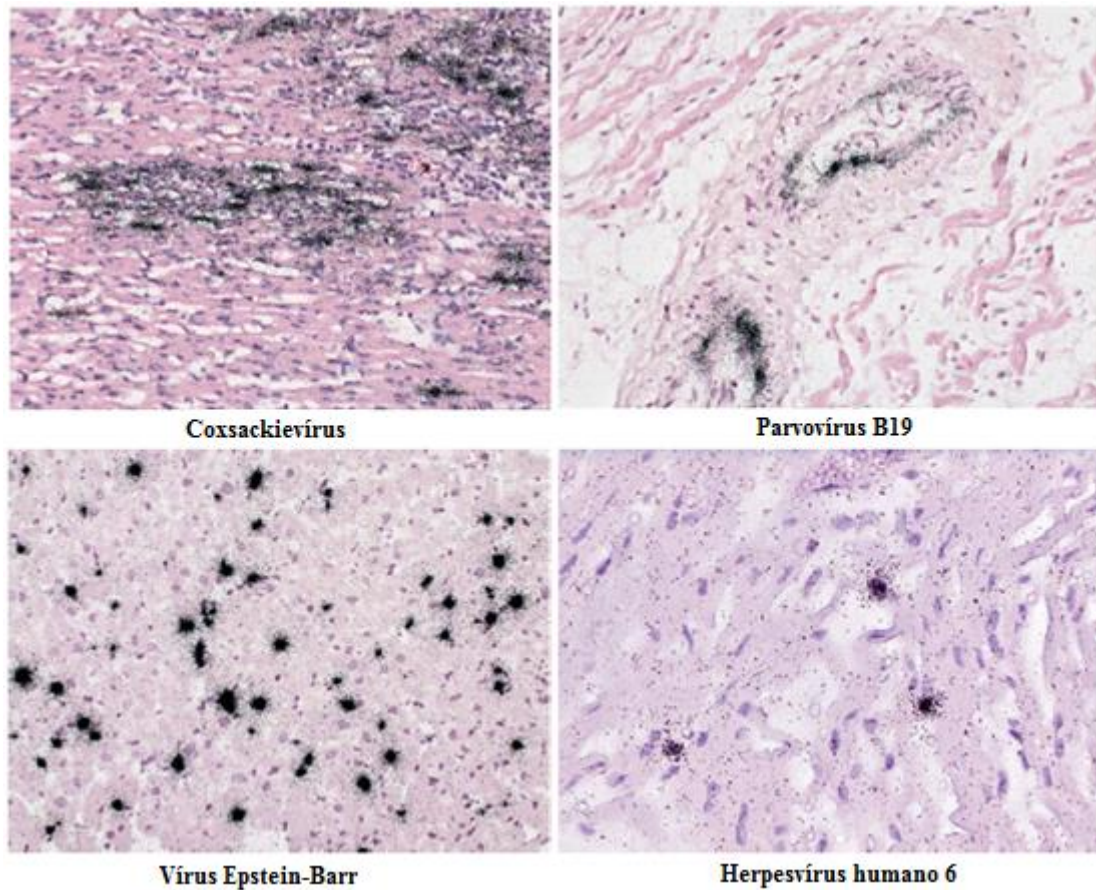
*Detalhes em anexo. Abreviaturas: **EAM-like**, semelhante a enfarte agudo do miocárdio; **EBV**, Vírus Epstein-Bar; **HAP**, hipertensão arterial pulmonar; **HIV**, Vírus da imunodeficiência humana; **SIDA**, síndrome de imunodeficiência adquirida.*

O EBV parece, deste modo, estar presente no miocárdio de pequenos subgrupos de doentes com miocardite e com miocardiopatia dilatada acompanhada ou não de histologia de miocardite, e os restantes contextos em que se verificou a presença de EBV poderão também estar associados do ponto de vista fisiopatológico a inflamação miocárdica. Esta

constatação sugere que o EBV poderá, numa fracção dos doentes, participar na etiologia destas patologias. A dimensão dos grupos de controlo é, contudo, pequena quando comparada com a taxa de detecção de EBV nos grupos de estudo, não permitindo excluir a presença fortuita do vírus no miocárdio. Além disso, a interpretação da identificação viral no miocárdio é controversa. A pesquisa de genomas virais por *polymerase chain reaction* (PCR) é susceptível de contaminação por partículas virais presentes no sangue, não identifica as populações celulares infectadas, não implica actividade viral e não implica patogenicidade<sup>20, 24, 46, 47, 49</sup>. No caso particular do EBV, a presença fortuita em linfócitos B intersticiais é uma potencial fonte de falsos positivos<sup>37</sup>. É interessante notar, contudo, que nos estudos realizados em doentes submetidos a transplantação cardíaca, a detecção no enxerto de EBV, CMV ou HSV e a detecção de EBV foram associadas, respectivamente, a inflamação significativa semelhante a rejeição e a vasculopatia precoce com diminuição da sobrevida do enxerto<sup>26, 44</sup>.

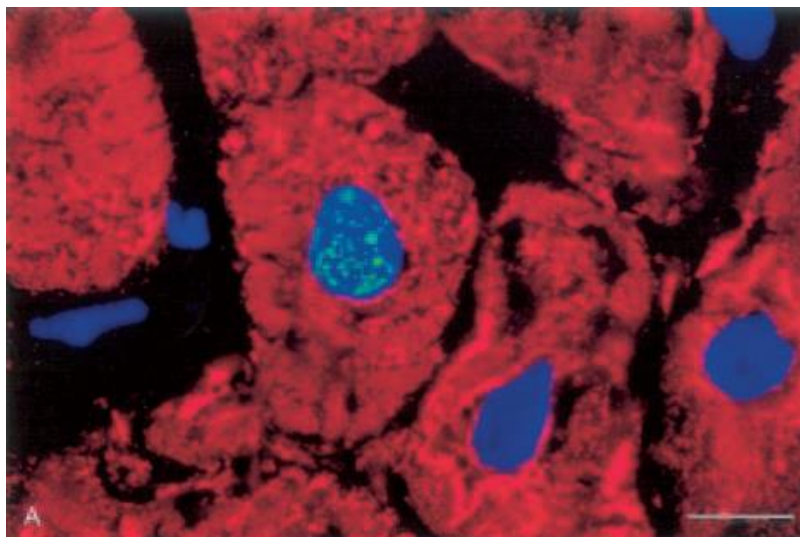
Ao contrário dos avanços no conhecimento da cardiopatogenicidade dos enterovírus, os mecanismos de inflamação e de lesão miocárdica por herpesvírus permanece pouco esclarecido. Alguns autores sugerem que a cardiopatogenicidade dos herpesvírus é primariamente mediada por fenómenos imunes, por activação inflamatória ou por lesão endotelial, ao invés de resultar de infecção dos cardiomiócitos, de acção citopática directa e de lesão inflamatória secundária como demonstrado para os enterovírus. Esta hipótese assenta em estudos de hibridização *in situ*, em biópsias endomiocárdicas de doentes com miocardite, que revelam infecção por EBV, CMV e HHV-6 restrita a células do interstício miocárdico e a células endoteliais<sup>18, 20</sup> (Figura 9).

No entanto, Chimenti *et al.*<sup>37</sup> utilizaram a microdissecção laser de amostras miocárdicas para tentar identificar o tipo celular infectado por EBV em doentes com miocardiopatia dilatada e miocardite por critérios de Dallas. Nos nove doentes estudados foi detectado por PCR genoma de EBV em cardiomiócitos microdissecados, sem identificação de EBV nos linfócitos infiltrantes. A imunofluorescência para EBNA1 revelou nos nove doentes uma marcação granular nuclear em raros cardiomiócitos, sem marcação de outros tipos celulares (Figura 10).



**Figura 9 – Estudos de hibridização *in situ* para Cocksackievírus, Parvovírus B19, Vírus Epstein-Barr e Herpesvírus humano 6 em amostras miocárdicas de doentes com miocardite.**

*Detecção do genoma de Cocksackievírus em cardiomiócitos, do genoma de Parvovírus B19 em células endoteliais e dos genomas de Vírus Epstein-Barr e de Herpesvírus humano 6 em células imunitárias intersticiais. (Pankuweit & Klingel, 2013<sup>20</sup>)*



**Figura 10 – Estudo de imunofluorescência para o antígeno nuclear 1 do Vírus Epstein-Barr (EBNA1), em biópsia endomiocárdica de doente com miocardiopatia inflamatória.**

*Marcação da actina  $\alpha$ -sarcomérica a vermelho e dos núcleos a azul. Fluorescência verde para EBNA1, granular, no núcleo de um miócito. (Chimenti et al., 2004<sup>37</sup>)*

A evolução clínica destes doentes foi de insuficiência cardíaca crónica. Nenhum referia história de mononucleose infecciosa, mas todos apresentavam serologia indicadora de infecção no passado. Em nenhum foi positiva a pesquisa de EBV por *PCR* no sangue periférico, sugerindo uma carga viral em linfócitos B circulantes inferior ao limiar de detecção. A histologia miocárdica revelou infiltrados inflamatórios focais compostos maioritariamente por linfócitos T e com necrose miocitária adjacente, aspectos compatíveis com miocardite por critérios de Dallas, acompanhados de fibrose intersticial e áreas de fibrose de substituição. Nos cinco controlos seropositivos e nos três controlos seronegativos, os estudos por *PCR* e por imuno-histoquímica do miocárdio e a pesquisa viral no sangue foram negativos.

O estudo de doentes com síndrome X refractária à terapêutica revelou resultados semelhantes, acrescidos da detecção de EBV em células endoteliais e musculares lisas dos vasos intramurais. Em 13 doentes consecutivos, foi identificado EBV no miocárdio de cinco, acompanhado de Adenovírus num dos casos. Três dos cinco doentes com detecção de EBV no miocárdio apresentavam infiltrados inflamatórios focais compostos maioritariamente por células T, e todos apresentavam alterações degenerativas dos cardiomiócitos e fibrose intersticial, perivascular e áreas de fibrose de substituição. Em 15 doentes com doença coronária estável e em 20 doentes com estenose mitral, estudados como grupo controlo, não foram identificados agentes virais no miocárdio nem alterações significativas da histologia<sup>43</sup>.

Estes resultados são, então, a favor da existência de cardiotropismo do EBV e, em particular, da sua capacidade de infectar cardiomiócitos e de persistir no miocárdio após a infecção aguda, potencialmente induzindo por mecanismos citopáticos ou por reconhecimento imunitário a resposta inflamatória que é observada e, subsequentemente, provocando lesão miocárdica.

## **ii. Estudos em modelos animais**

Os estudos de miocardite pós-infecção EBV em modelos animais cingem-se a um estudo de infecção de ratinhos por  $\gamma$ -Herpesvírus murino 68 (MHV-68)<sup>50</sup>. O MHV-68 apresentou capacidade de replicação no coração de ratinhos imunocompetentes, seguida do surgimento de infiltrados inflamatórios focais compostos sobretudo por linfócitos T e, posteriormente, de necrose miocárdica e de clínica de insuficiência cardíaca. Este infiltrado não pareceu incluir significativamente monócitos e células citotóxicas, ao

contrário do que está descrito na miocardite associada a infecção por enterovírus. Em avaliação por imunofluorescência foi detectada a presença viral no citoplasma de cardiomiócitos. Em alguns ratinhos verificou-se diminuição da replicação viral e da inflamação, enquanto outros mantiveram níveis virais elevados e inflamação miocárdica durante os três meses de estudo, sugerindo o potencial de persistência viral no miocárdio e de lesão crónica activa.

Em ratinhos de uma estirpe diferente foram identificadas replicação viral e inflamação miocárdicas sem o surgimento de necrose ou o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. As diferenças entre ratinhos da primeira estirpe e entre as duas estirpes sugerem a existência de susceptibilidade genética do hospedeiro.

A infecção de ratinhos incapazes de produzir linfócitos T e B resultou em cargas virais miocárdicas elevadas sem o surgimento de necrose, por um lado suportando o papel da resposta imunitária na lesão miocárdica e, por outro, evidenciando a capacidade de replicação viral miocárdica na ausência de linfócitos.

Dunmire *et al.*<sup>4</sup> ressaltam que, apesar do MHV-68 ser aceite como modelo da infecção humana por EBV, os vírus apresentam diferenças genéticas importantes. Além disso, a interacção com o hospedeiro no que se refere ao desenvolvimento de miocardite poderá não ser extrapolável.

### **iii. Casos clínicos**

Na revisão da literatura realizada foram identificados apenas 30 casos de miocardite associada a infecção EBV, os quais foram publicados entre os anos de 1978 e de 2016<sup>30, 51-77</sup>. Foram consideradas as descrições de caso que relatam evidência não invasiva ou anatomopatológica de lesão miocárdica, evidência de relação com infecção EBV por detecção directa do agente, por serologia de infecção aguda ou por diagnóstico de CAEBV e escritos em Inglês ou Português, e foram, ainda, considerados casos inseridos em estudos clínicos para os quais foi possível extrair dados individuais.

A análise dos casos é resumida na Tabela 5 e os detalhes são incluídos em anexo.

**Tabela 5 – Casos clínicos descritos de miocardite associada a infecção por Vírus Epstein-Barr.**

Contexto de infecção EBV		Aguda	Aguda e LHH	Crónica activa	Prévia	Prévia e vasculite	Serologia n.d./ambígua	Total
<b>Número de casos</b>		13 (43%)	1 (3%)	5 (17%)	4 (13%)	1 (3%)	6 (20%)	30
<b>Género feminino</b>		46%	100%	20%	50%	100%	17%	40%
<b>Idade (anos)</b>		1-40	4	7-45	17-24	46	1-56	1-56
<b>Imunocompromisso</b>		-	100%	40%	25%	100%	-	17%
<b>Manifestações</b>	Insuficiência cardíaca	46%	-	60%	50%	100%	83%	57%
	Dor de tipo anginoso	38%	-	-	-	-	50%	27%
	Paragem cardiorrespiratória	15%	100%	20%	50%	-	17%	23%
	Taquidistritmia	8%	-	20%	-	100%	17%	13%
	Alterações da condução AV ou intraventricular	8%	-	20%	-	100%	17%	13%
	Aneurismas coronários	-	100%	60%	-	-	-	13%
	Miopericardite	8%	-	20%	25%	-	-	10%
<b>Estudos realizados</b>	Biópsia endomiocárdica	46%	-	60%	75%	100%	83%	60%
	RMNc	23%	-	-	25%	-	17%	17%
<b>Evolução</b>	Normalização das alterações	69%	-	-	50%	-	33%	43%
	Morte de causa cardíaca ou transplante em contexto agudo	23%	-	20%	50%	-	50%	30%
	Insuficiência cardíaca crónica	-	-	40%	-	-	-	7%
	Sequela de aneurisma coronário	-	100%	-	-	-	-	3%
	Morte de qualquer causa	23%	-	100%	50%	100%	33%	43%

*Detalhes em anexo. Abreviaturas: AV, aurículo-ventricular; EBV, Vírus Epstein-Barr; LHH, linfocitose hemofagocítica; n.d., não disponível; RMNc, ressonância magnética nuclear cardíaca.*

Nos 30 casos clínicos encontrados, a miocardite associada a infecção EBV foi descrita nos contextos de infecção aguda, de infecção no passado, de CAEBV e de LHH. Num dos casos foi colocada a hipótese de vasculite associada a infecção por EBV<sup>71</sup>. A descrição foi mais frequente no sexo masculino com uma razão de 1,4:1, e compreende a faixa etária dos 12 meses aos 56 anos.

Em 12 casos é relatada evidência serológica de infecção aguda recente<sup>30, 51-56, 58, 64, 65, 68, 70</sup>. Em apenas um caso é relatada serologia EBV negativa, numa criança de 12 meses com miocardite fulminante e morte 5 dias após a admissão<sup>57</sup>. Os anticorpos anti-VCA IgM não estão presentes em 25% dos doentes no início dos sintomas e em 5% nunca são detectados<sup>4</sup>, pelo que se configura provável que aquele caso se tratasse de uma infecção aguda.

As apresentações clínicas descritas nos 13 casos referidos acima incluem insuficiência cardíaca aguda, síndrome *EAM-like*, miopericardite, taquidisritmia ventricular, alterações da condução aurículo-ventricular e intraventricular e paragem cardiorrespiratória. Como síndrome viral associada, está descrita síndrome mononucleósica, sintomas do tracto respiratório superior, síndrome gripal e sintomas gastro-intestinais. Em alguns casos a síndrome viral surgiu depois da manifestação clínica da miocardite e noutros não foi identificada síndrome viral.

O doente cujo caso clínico é apresentado neste trabalho manifestou uma síndrome mononucleósica composta por quadro de cefaleia, obstrução nasal, sensação febril, odinofagia e epigastralgia, com observação de hiperemia da orofaringe, pequenas linfadenopatias cervicais bilaterais e hepatomegalia ligeira e com evidência analítica de citólise hepática ligeira e linfocitose transitória, com início antes das manifestações de miocardite. A hipótese diagnóstica de mononucleose infecciosa complicada por miocardite aguda foi colocada face a episódios de dor retro-esternal de tipo anginoso, acompanhados de evidência electrocardiográfica e analítica de lesão miocárdica.

A evolução clínica descrita na literatura varia desde a normalização de todas as alterações, como se verificou no nosso caso, até morte de causa cardíaca. Na totalidade dos casos com morte de causa cardíaca estes eventos ocorreram no contexto agudo, por insuficiência cardíaca refractária, disritmia ou sequelas de paragem cardiorrespiratória.

Em cinco casos é relatada serologia compatível com infecção no passado. A associação a infecção EBV foi estabelecida em três doentes por detecção de EBV por *PCR* no

miocárdio<sup>60,71</sup>, no miocárdio e no sangue periférico numa doente<sup>61</sup>, e no sangue periférico e no fluido pericárdico no último doente<sup>75</sup>. Nos dois primeiros casos, a miocardite manifestou-se por morte súbita após síndrome gripal e gastrite, respectivamente. No terceiro caso, manifestou-se por insuficiência cardíaca e taquicardia ventricular uma semana após terapêutica com pulsos de metilprednisolona por miopatia em estudo, com detecção em biópsia de EBV, CMV, Enterovírus e Parvovírus B19, hipóteses diagnósticas de vasculite associada a EBV ou a miopatia inflamatória, evolução recidivante corticodependente e morte de causa assumida como infecciosa. No quarto caso, a miocardite manifestou-se por insuficiência cardíaca 11 meses após evidência serológica de infecção aguda, em contexto de imunossupressão pós-transplante pulmonar por fibrose quística, foi acompanhada de aumento da carga viral e de detecção de EBV no miocárdio por *PCR*, e é referida a normalização da função cardíaca sob terapêutica com valaciclovir. No último caso, é descrita miopericardite com tamponamento cardíaco por quilopericárdio e evolução com resolução do quadro após pericardiocentese.

Em seis casos a serologia para EBV é ambígua, não foi realizada ou não é mencionada<sup>30, 62, 69, 72-74</sup>.

Cinco casos de miocardite ocorreram no contexto de CAEBV e um caso no contexto de LHH associada a infecção EBV, os seis descritos no Japão<sup>59, 63, 66, 67, 76, 77</sup>. Para além das manifestações já referidas, destaca-se o desenvolvimento de aneurismas coronários em quatro casos<sup>63, 67, 76, 77</sup>. Em dois casos de CAEBV constatou-se evolução para insuficiência cardíaca crónica<sup>59, 66</sup>, um destes casos configurando a única morte tardia de causa cardíaca.

Em cinco casos a miocardite foi diagnosticada em contexto de realização de terapêutica imunossupressora: ciclosporina em baixa dose, sirolimus, azatioprina e prednisona na doente submetida a transplante pulmonar; pulsos de metilprednisolona no caso em que se colocou a hipótese de vasculite; e após o início de terapêutica citotóxica em dois doentes com o diagnóstico de CAEBV<sup>59, 67</sup> e na doente com o diagnóstico de LHH<sup>77</sup>.

Nos casos clínicos identificados na literatura, a associação da miocardite a infecção EBV foi maioritariamente feita por serologia compatível com infecção aguda, em semelhança ao caso clínico apresentado. A serologia é o estudo mais acessível, e em 14 dos 30 casos não foi realizada pesquisa de EBV no miocárdio. No contexto de infecção aguda, a serologia é certamente útil para associar a miocardite a este agente viral. Nos contextos de miocardite crónica ou de miocardite aguda tardia, face à elevada prevalência de

seroconversão para EBV na população em geral, é expectável que a serologia perca utilidade, como já foi demonstrado para a miocardite viral em geral<sup>17, 45</sup>. Por esta razão, deve ser tida em conta a possibilidade de um viés desta análise no sentido do diagnóstico de casos associados a serologia de infecção aguda.

Nos casos em que é referida serologia de infecção EBV no passado, a miocardite poderá reflectir uma complicação subaguda tardia, uma capacidade cardiopatogénica do EBV mesmo sob controlo imunitário, a existência de flutuações da carga viral ou de carga viral persistentemente elevada por alterações da função imunitária, ou a detecção de EBV no contexto de miocardite de outra etiologia.

No total, foi realizada pesquisa de agentes virais no miocárdio em 16 dos 30 casos, em todos com identificação de EBV<sup>30, 54, 57, 59–62, 64, 66, 67, 69, 71–73</sup>. Apenas no caso em que foi colocada a hipótese diagnóstica de vasculite foram detectados outros vírus.

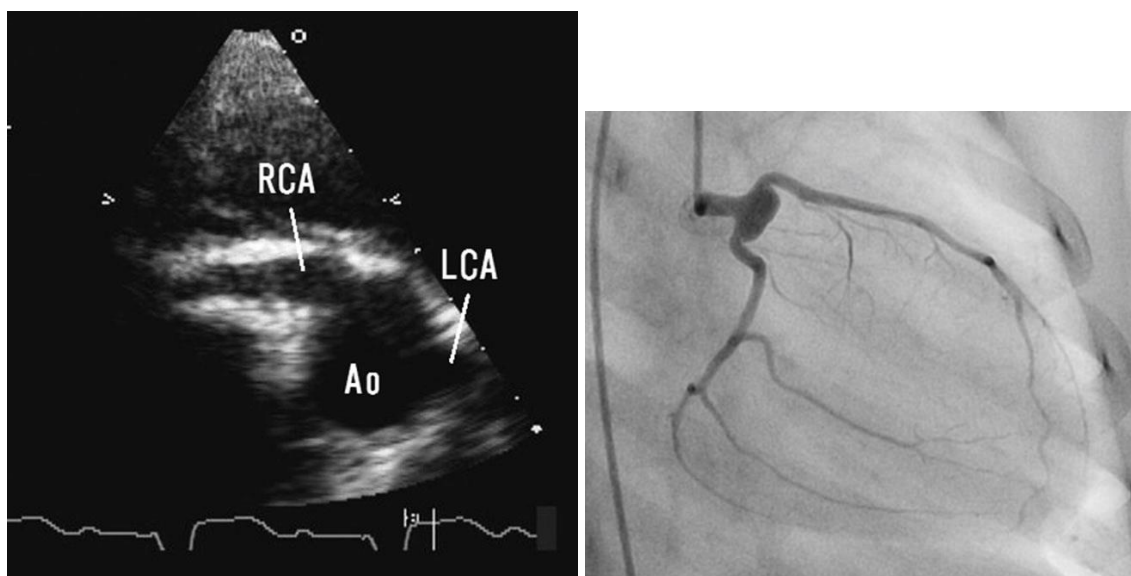
No único caso em que foram detectados outros vírus no miocárdio e num caso de miocardiopatia dilatada associada à utilização de esteróides anabolizantes, pode ter sido detectado EBV no miocárdio sem que o vírus tenha influído no desenvolvimento da lesão miocárdica. Outra explicação possível consiste numa interacção entre o vírus e os outros factores cardiopatogénicos. Nos restantes 14 casos, a identificação isolada de EBV, apesar de não implicar uma relação etiológica, sugere essa hipótese.

Em ambos os contextos agudo e tardio, a epidemiologia, a clínica e a evolução da miocardite enquadram-se nas descritas para a miocardite aguda viral em geral. Nos doentes com CAEBV, a constatação de evolução para insuficiência cardíaca crónica reflecte provavelmente o carácter inflamatório crónico, em oposição às manifestações transitórias da infecção aguda. Deve ser tida em conta, contudo, a possibilidade de um viés de perda de seguimento nos doentes com aparente resolução da miocardite, para os quais globalmente não é descrito seguimento prolongado.

Devido ao pequeno número de casos em doentes imunocomprometidos e ao possível papel das patologias de base na lesão miocárdica, não é possível identificar uma maior susceptibilidade destes doentes em desenvolver miocardite. É interessante notar que, excluindo os casos de CAEBV e de LHH por apresentarem estes diagnósticos antes de ser instituída terapêutica citotóxica e o caso de vasculite por indefinição do diagnóstico e detecção de vários agentes virais no miocárdio, apenas um caso em 23 ocorreu em contexto de imunocompromisso. Por outro lado, a CAEBV, se for tida em conta a sua

raridade, aparenta comportar um risco aumentado de miocardite quando comparada com a infecção aguda.

Os estudos experimentais descritos anteriormente não consideram os contextos de CAEBV e de LHH. Não é de excluir que os mecanismos de patogênese da miocardite nestes casos difiram do contexto da infecção não complicada. Nos casos clínicos analisados destacou-se a ocorrência de aneurismas coronários em três dos cinco casos de CAEBV<sup>63, 67, 76</sup> e no único caso de LHH<sup>77</sup> (Figura 11), não descritos nos restantes casos.



**Figura 11 – Aneurismas das artérias coronárias em doentes com infecção por Vírus Epstein-Barr crónica activa (à esquerda) e aguda complicada por linfo-histiocitose hemofagocítica (à direita).**

*À esquerda:* Aneurismas das artérias coronária direita e coronária esquerda ao nível da emergência da raiz da aorta, de aspecto tubular, em ecocardiografia transtorácica. (Fukuda et al., 2015<sup>76</sup>)

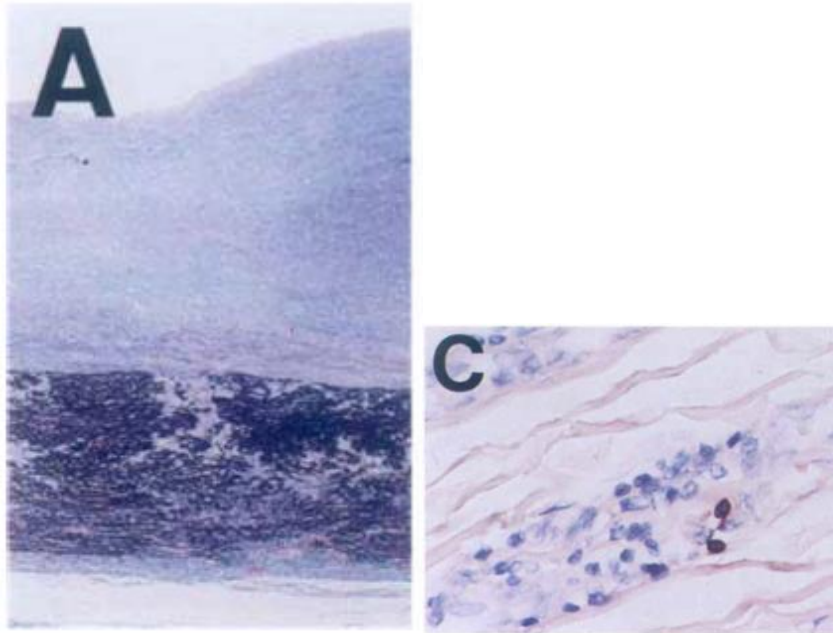
*À direita:* Aneurisma da artéria coronária esquerda ao nível da bifurcação do tronco comum, de aspecto sacular, em coronariografia. (Kawamura et al., 2016<sup>77</sup>)

Como será referido abaixo, nos casos de CAEBV a hibridização *in situ* apenas detectou EBV em linfócitos infiltrantes. Este aspecto poderá reflectir, como sugerem alguns autores, um papel na lesão miocárdica da infiltração ou da produção elevada de citocinas por linfócitos infectados<sup>76</sup>. Por outro lado, a susceptibilidade destes doentes em desenvolver aneurismas coronários implica que o surgimento de miocardiocitólise remeta o clínico para a identificação de isquemia miocárdica.

A ocorrência de aneurismas arteriais em doentes com CAEBV e com LHH associada a EBV tem sido descrita na literatura de forma esporádica, em particular com afecção do território coronário<sup>78-88</sup> e raramente da aorta<sup>82, 89</sup>, da aorta e ramos aórticos<sup>83, 87</sup>, das artérias vertebrais<sup>86</sup> e das artérias intracranianas<sup>90</sup>. Nestas publicações, quando é relatada

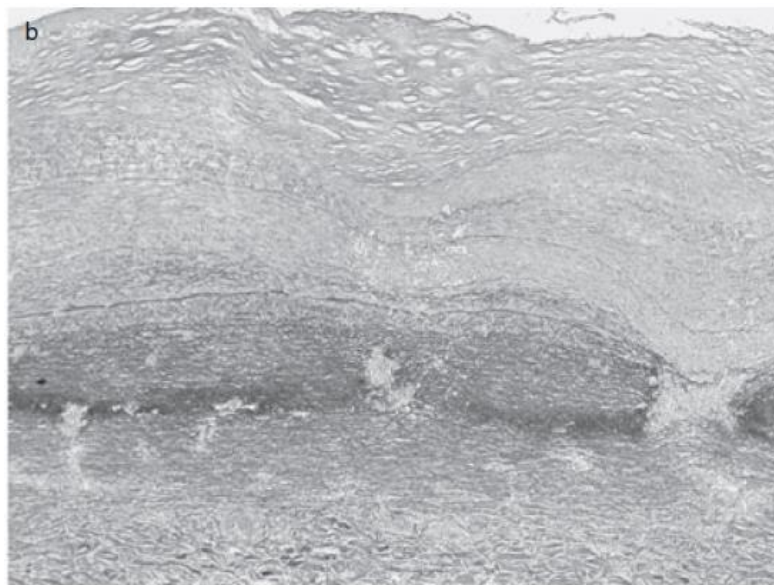
a avaliação histológica, é descrita vasculite linfocítica e necrose fibrinóide<sup>82, 83, 85, 89</sup>. Murakami *et al.*<sup>83</sup> descrevem mesoarterite aórtica com infiltrados de linfócitos T em torno dos *vasa vasorum*, co-localizados com destruição focal das lâminas elásticas da túnica média com aspecto “comido por traça”, e raras lesões isquémicas necróticas da parede do vaso. Estes autores sugerem um processo de endarterite dos *vasa vasorum* como mecanismo de lesão. Por hibridização *in situ* é descrita a presença de EBV nos linfócitos T que infiltram as lesões vasculares<sup>82, 83</sup> e em linfócitos T de outras proveniências<sup>78, 81, 85, 89</sup> (Figura 12). Em duas publicações é referida evidência de expansão oligoclonal dos linfócitos T<sup>84, 85</sup>. Dos casos analisados na revisão de miocardite associada a infecção EBV, o único caso de CAEBV com aneurismas coronários em que foi realizada avaliação anatomopatológica descreve, também, mesoarterite com zonas de destruição da lâmina elástica interna e infiltração dos *vasa vasorum* por linfócitos T CD4+, positivos para EBV na hibridização *in situ* (Figura 13). Os autores fazem referência a dilatações coronárias e a arterite de grandes vasos, sem especificar, e não é explicitado em que vaso se observou esta histopatologia<sup>67</sup>.

A ocorrência de aneurismas coronários é remanescente da doença de Kawasaki, também de maior incidência na região asiática mas muito mais frequente<sup>91</sup>. Na doença de Kawasaki suspeita-se da existência de um factor infeccioso ou antigénico respiratório que precipita a doença num fundo de susceptibilidade genética<sup>91-93</sup>. Evidência em modelos animais e em doentes identifica como possível mecanismo envolvido o aumento da actividade das vias imunitárias dos linfócitos T *helper* 17 (Th-17) e T *helper* 1 (Th-1) e a depleção de linfócitos T reguladores<sup>92, 93</sup>. De forma dissimilar à vasculite nos doentes com CAEBV, contudo, a histopatologia descrita na doença de Kawasaki consiste na fase aguda em panarterite necrotizante de artérias musculares de calibre médio, com infiltração neutrofílica a partir do lúmen, seguida de infiltração subaguda a partir da adventícia por linfócitos T, em particular CD8+, e por eosinófilos e, na fase crónica, de proliferação miofibroblástica luminal estenosante<sup>92, 94-96</sup> (Figura 14).



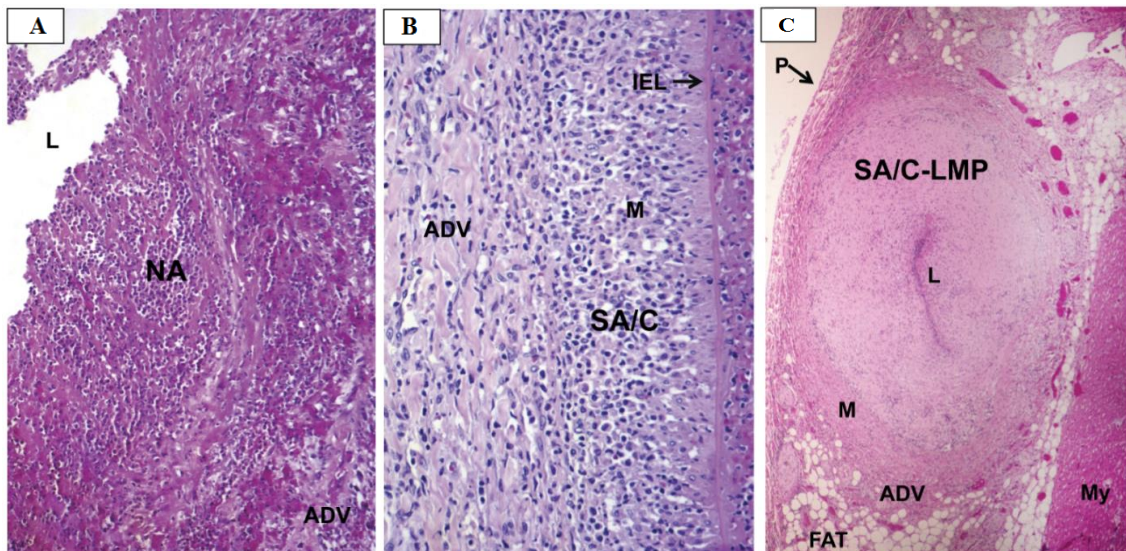
**Figura 12 – Histopatologia da parede arterial em doente com infecção por Vírus Epstein-Barr crónica activa e dilatação aneurismática das grandes artérias elásticas e dos principais ramos aórticos.**

*Marcado espessamento da íntima e destruição do tecido elástico da túnica média em aspecto “comido por traça” (A, coloração de Masson, ampliação 20x), e hibridização in situ para RNA1 do Vírus-Epstein Barr, positiva em linfócitos infiltrantes CD3+ CD20-, localizados em redor dos vasa vasorum (C, ampliação 200x). (Murakami et al., 1998<sup>83</sup>)*



**Figura 13 – Histopatologia da parede arterial em doente com infecção por Vírus Epstein-Barr crónica activa, miocardite, dilatações das artérias coronárias em ecocardiograma e identificação em autópsia de arterite de grandes vasos.**

*Mesoarterite com espessamento da íntima, destruição das lâminas elásticas da túnica média em aspecto “comido por traça” e infiltração linfocítica em redor dos vasa vasorum. Os autores não explicitam qual o vaso estudado. (Hasegawa et al., 2009<sup>67</sup>)*

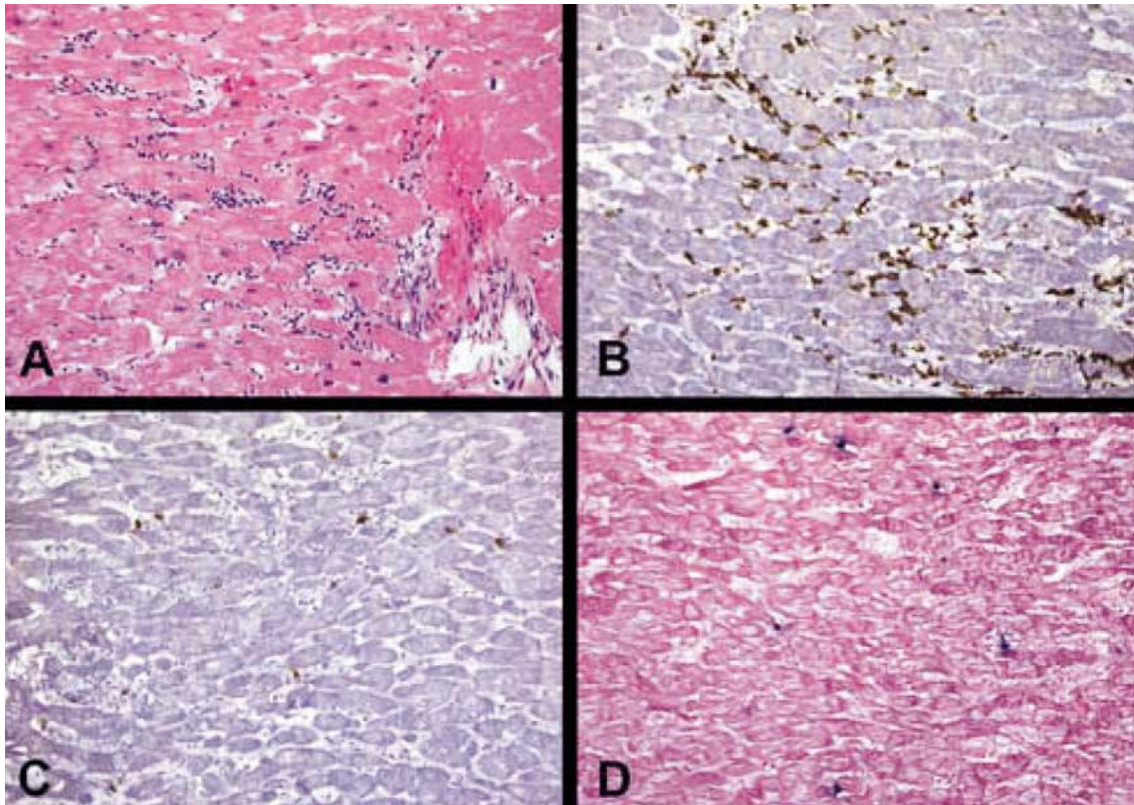


**Figura 14 – Histopatologia vascular na doença de Kawasaki.**

**A:** Fase aguda de arterite necrotizante, com parede arterial friável composta por neutrófilos e detritos celulares (hematoxilina-eosina, ampliação 16x). **B:** Inflamação subaguda/crônica, estendendo-se desde a adventícia até perto da lâmina elástica interna, obscurecendo a maioria da túnica média, composta sobretudo por pequenos linfócitos e por eosinófilos. **C:** Obstrução do lúmen por proliferação miofibroblástica, observando-se concomitantemente rarefacção da túnica média. Abreviaturas: **ADV**, adventícia; **FAT**, gordura; **IEL**, lâmina elástica interna; **L**, lúmen; **M**, túnica média; **My**, miocárdio; **NA**, arterite necrotizante; **P**, pericárdio; **SA/C**, vasculite subaguda/crônica; **LMP**, proliferação miofibroblástica luminal. (Orenstein et al., 2012<sup>94</sup>)

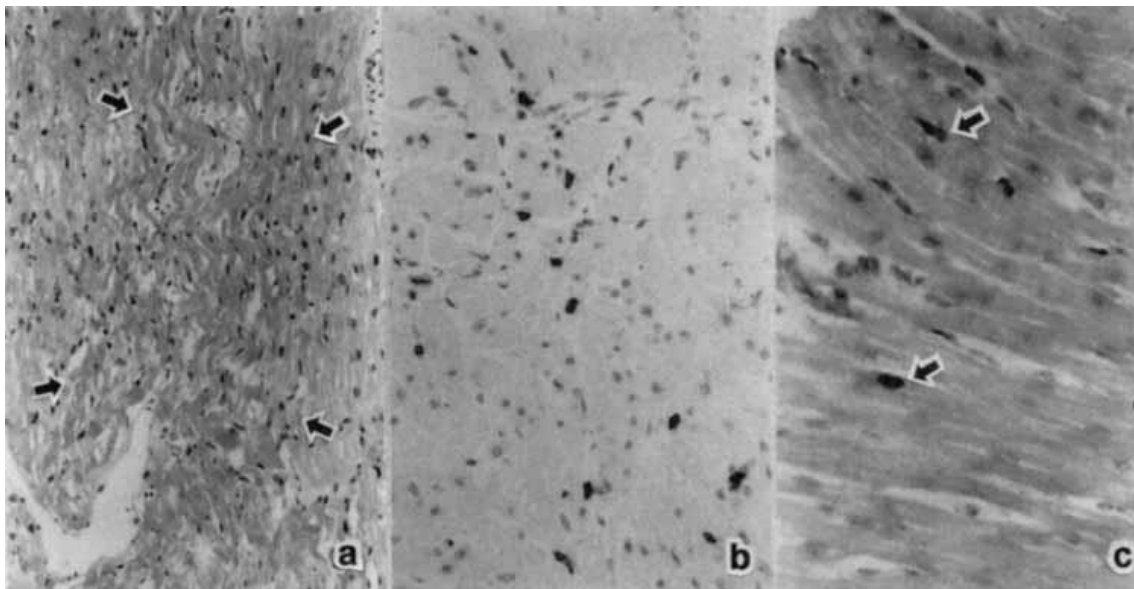
Em 18 dos 30 casos reunidos da literatura é relatada a histologia miocárdica<sup>30, 52–54, 57, 59–62, 64, 66, 67, 69, 71, 72</sup>. Excluindo um caso de miocardiopatia dilatada associada à utilização de esteróides anabolizantes, a maioria dos 17 casos restantes descreve a existência de infiltrado mononuclear ou linfocítico, por vezes associado a degeneração miocitária e a necrose e, em poucos casos, a fibrose (Figura 15 e Figura 16)<sup>30, 52–54, 57, 61, 62</sup>.

Nos casos não associados a CAEBV em que esta caracterização foi feita, a população celular maioritária é identificada como sendo constituída por linfócitos T<sup>30, 54, 57, 60, 61</sup>. Apenas num caso foi realizada distinção entre subpopulações de linfócitos T, identificando-se uma maioria de linfócitos CD8+ e raros linfócitos CD4+<sup>57</sup>. Em alguns casos é referida a presença concomitante de macrófagos<sup>30, 54, 57, 60</sup> e de eosinófilos<sup>53, 54, 60</sup>, mais raramente são referidos linfócitos B<sup>57, 61</sup>, plasmócitos<sup>53</sup> e células NK<sup>57</sup>. Em dois casos foi identificado EBV em fase lítica por hibridização *in situ*, respectivamente, apenas em linfócitos B presentes no interstício<sup>61</sup> (Figura 15) e em cardiomiócitos e células linfóides mononucleares<sup>57</sup> (Figura 16). Em dois casos, descritos na mesma publicação, a pesquisa por *PCR* foi positiva na presença de hibridização *in situ* negativa para as proteínas virais EBNA1 e LMP1. A amostra endomiocárdica para estudo histológico apresentava raros linfócitos B<sup>60</sup>.



**Figura 15 – Biópsia endomiocárdica de doente com infecção por Vírus Epstein-Barr no passado, miocardite aguda e detecção do vírus no miocárdio.**

*Infiltrado linfocítico em hematoxilina-eosina (A), imuno-histoquímica para CD3, identificando linfócitos T (B), e para CD20, identificando linfócitos B (C), e hibridização in situ para o gene viral EBV1, sugerindo a infecção de células B (D). (Weinkauff et al., 2005<sup>61</sup>)*



**Figura 16 – Estudo anatomopatológico miocárdico de doente com infecção aguda por Vírus Epstein-Barr, miocardite aguda e detecção do vírus no miocárdio.**

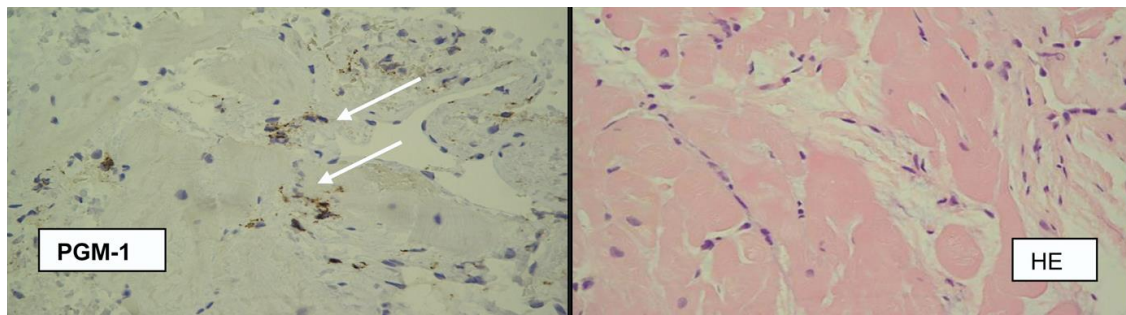
*Miocitólise em hematoxilina-eosina (a), imuno-histoquímica para CD8, identificando linfócitos T CD8+ (b), e hibridização in situ para EBV, com sinal positivo no núcleo de miócitos (setas) e de linfócitos infiltrantes. (Koga et al., 2001<sup>57</sup>)*

Num caso com apresentação *EAM-like* e choque cardiogénico foi repetida a biópsia endomiocárdica às cinco semanas, em reavaliação ambulatoria após melhoria clínica. É descrita resolução das alterações inflamatórias e o surgimento de ligeira fibrose residual<sup>52</sup>.

A infiltração por linfócitos T CD4+, linfócitos T CD8+ e macrófagos é típica da miocardite, definindo miocardite linfocítica<sup>17, 19, 21–23, 49, 97, 98</sup>. Os aspectos de resolução da inflamação e surgimento de ligeira fibrose em fase de convalescença são compatíveis com a definição histológica de miocardite curada<sup>49, 98</sup>.

A disparidade de resultados nos casos em que foi realizada hibridização *in situ* para EBV poderá resultar de diferentes mecanismos patogénicos ou de diferenças de amostragem miocárdica. A detecção por *PCR* com hibridização *in situ* negativa poderá reflectir a maior sensibilidade da *PCR*, um baixo nível ou ausência de expressão de proteínas virais, ou a detecção de EBV nos raros linfócitos B infiltrantes.

Num caso com apresentação *EAM-like* sem compromisso da função cardíaca, serologia de infecção EBV aguda e detecção de EBV no miocárdio, avaliado por biópsia na fase aguda, é relatada a presença de macrófagos e de poucos linfócitos, sem miocitólise (Figura 17). A evolução do doente não é referida<sup>64</sup>.



**Figura 17 – Biópsia endomiocárdica de doente com infecção aguda por Vírus Epstein-Barr, miocardite aguda e detecção do vírus no miocárdio.**

*Imuno-histoquímica para CD68 demonstrando infiltrado constituído por macrófagos e raros linfócitos (à esquerda) e ausência de miocitólise ou necrose em hematoxilina-eosina (à direita).* (Walenta et al., 2006<sup>64</sup>)

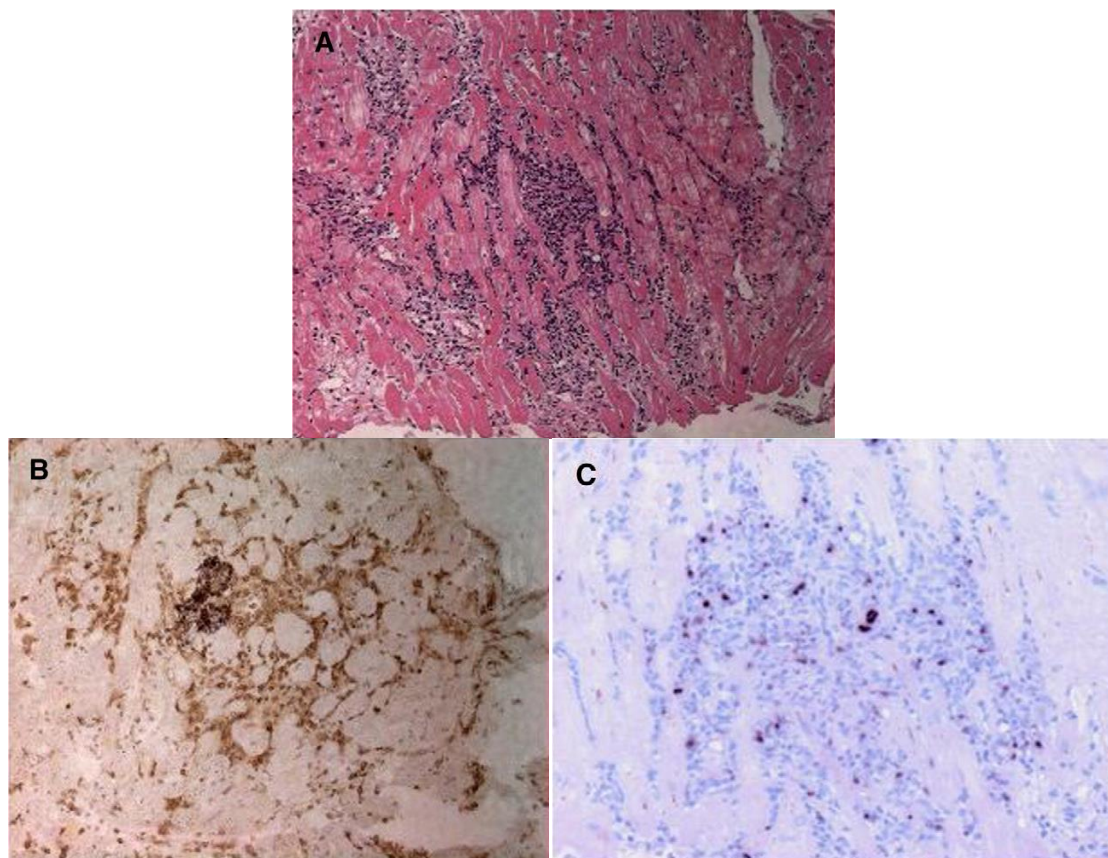
A presença predominante de macrófagos é associada na literatura a miocardite crónica com fibrose<sup>22</sup> e eventualmente a uma fase tardia da miocardite aguda<sup>38</sup>. Os macrófagos estão envolvidos na miocardite como células efectoras da imunidade inata, promotoras da reparação tecidual e produtoras de factores pró-fibróticos<sup>99</sup>.

Por último, num caso foi diagnosticada miocardite de células gigantes, tendo a associação a infecção EBV ocorrido por detecção do vírus no miocárdio por *PCR*<sup>69</sup>.

Estão descritos na literatura raros casos clínicos de miocardite de células gigantes associada a infecção por HSV<sup>100</sup>, Coxsackievírus B2<sup>101</sup>, Parvovírus B19<sup>102</sup> e *Mycobacterium tuberculosis*<sup>103</sup>. A miocardite de células gigantes é uma patologia rara, idiopática, que se manifesta por miocardite aguda ou fulminante, cuja história natural comporta mau prognóstico, que se acompanha frequentemente de patologias auto-ímmunes, e de patogénese ainda pouco esclarecida mas aparentemente envolvendo fenómenos auto-ímmunes. Constitui indicação para a realização de terapêutica imunossupressora e é reconhecido o risco de recorrência nos doentes submetidos a transplante cardíaco<sup>24, 25, 104, 105</sup>. Os casos descritos de associação com agentes infecciosos poderão resultar de relação fortuita ou da interação entre estes agentes ou a resposta imunitária que provocam com os mecanismos de patogénese da miocardite de células gigantes.

Nos três casos de CAEBV em que foi realizada avaliação anatomopatológica do miocárdio, é igualmente descrita infiltração linfocítica, identificada como linfócitos T<sup>59, 66</sup>, e degeneração cardiomiocitária<sup>59, 66, 67</sup>. Num dos casos a caracterização imuno-histoquímica identificou 20% dos linfócitos como CD8+ e ausência de marcação para CD4<sup>59</sup>, e noutro é mencionada a presença de mesoarterite de grandes vasos associada a infiltração por linfócitos T CD4+, sem referência à caracterização da população linfocítica no miocárdio<sup>67</sup>. Nos três foi identificada a presença de EBV em fase lítica por hibridização *in situ*, confinada aos linfócitos infiltrantes (Figura 18).

A avaliação anatomopatológica nestes casos é também compatível com miocardite linfocítica. Destaca-se que nos três casos em que foi realizada hibridização *in situ* foi identificado EBV em linfócitos T, sem identificação em cardiomiócitos. Relembre-se a associação da CAEBV com a infecção de linfócitos T. A caracterização dos linfócitos T de acordo com os marcadores de superfície é díspar nos dois casos em que foi realizada, o que poderá resultar da expansão clonal de diferentes populações infectadas por EBV.



**Figura 18 – Biópsia endomiocárdica de doente com infecção por Vírus Epstein-Barr crónica activa, miocardite aguda e detecção do vírus no miocárdio.**

*Infiltração linfocítica focal com miocitólise em hematoxilina-eosina (A), imuno-histoquímica para CD45RO, identificando linfócitos T (B), e hibridização in situ para RNA de EBV, com sinal positivo em linfócitos (C). (Takano et al., 2008<sup>66</sup>)*

Está descrito na literatura o caso clínico de uma doente com o diagnóstico de síndrome de Sjögren na qual foram detectados anticorpos anti-dsDNA três meses após infecção EBV aguda, sem desenvolvimento de manifestações de LES no seguimento. Os autores indicam como possíveis mecanismos a activação de clones auto-reactivos de linfócitos B ou a interferência na autorregulação imunitária<sup>106</sup>. Reconhece-se que a fisiopatologia da infecção EBV é potencialmente permissiva da sobrevivência de linfócitos B auto-reactivos<sup>3</sup>, e está descrito após a infecção *in vitro* o isolamento de clones produtores de auto-anticorpos, incluindo clones produtores de anticorpos que reconhecem o DNA de dupla cadeia<sup>107, 108</sup>. Por outro lado, existe evidência em modelos animais de mimetismo antigénico entre a proteína viral EBNA1 e o DNA de dupla cadeia<sup>109-111</sup>. No caso clínico apresentado neste trabalho, foram detectados anticorpos anti-dsDNA durante o internamento, os quais negativaram após a alta. Salienta-se que quando foram detectados os anticorpos anti-dsDNA, a pesquisa de anticorpos anti-EBNA1 ainda se apresentava negativa, como esperado pela cronologia da resposta humoral.

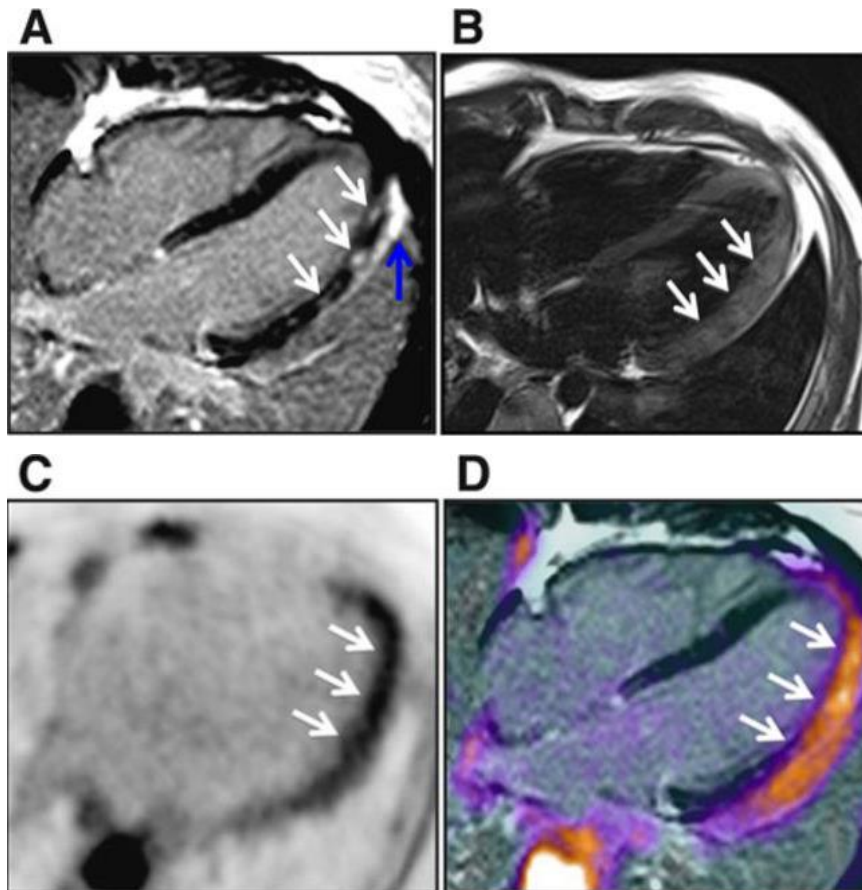
Como já referido, existe evidência de relação entre a infecção EBV e o LES. Os indivíduos sem seroconversão para EBV têm um menor risco de apresentar LES; existe reacção cruzada entre os anticorpos anti-Sm B/B', anti-Sm D e anti-Ro<sub>169-180</sub> de doentes com LES e o antigénio EBNA1; a imunização com EBNA1 é capaz de induzir auto-imunidade em modelos animais; e em doentes com LES estão descritas alterações da resposta imunitária à infecção EBV<sup>112</sup>. No caso clínico apresentado, para além de ter ocorrido negatização dos anticorpos anti-dsDNA, não se identificou durante os 12 meses de seguimento qualquer outra manifestação analítica ou clínica de auto-imunidade.

Curiosamente, Laroche-Traineau *et al.*<sup>113</sup>, na tentativa de isolar um anticorpo monoclonal humano para a glicoproteína IIIa através da imortalização por infecção EBV de linfócitos B de um doente com trombostenia de Glanzmann, isolaram um anticorpo capaz de reconhecer com alta afinidade a cadeia pesada da miosina cardíaca humana.

Apesar destes dados e da evidência experimental da relação do EBV com a auto-imunidade humoral, a evidência em humanos e animais existente, como discutido anteriormente, sugere um tropismo cardíaco do EBV como mecanismo de patogénese.

A susceptibilidade de alguns doentes em desenvolverem miocardite após a infecção por EBV poderá resultar da conjugação de factores do hospedeiro, do vírus e do ambiente, como se conjectura para a miocardite viral em geral, e já com alguma evidência na miocardite por Cosxsackievírus<sup>17, 18, 20, 21, 23, 49</sup>. O EBV apresenta reconhecida diversidade genética, cuja relação com as patologias associadas ao EBV é ainda pouco clara<sup>114, 115</sup>. Como esperado, o antigénio leucocitário (HLA) do doente parece influir na resposta imunitária ao EBV<sup>4, 115</sup>. O caso clínico de uma criança com três episódios de miocardite aguda, aos 5, aos 7 e aos 9 anos, respectivamente em contexto de varicela, de gastrite aparentemente viral e de infecção EBV aguda, e sem outra evidência clínica de imunodeficiência, salienta o papel da susceptibilidade individual<sup>54</sup>.

Em cinco dos 30 casos reunidos foi realizada ressonância magnética nuclear cardíaca (RMNc)<sup>64, 65, 70, 74, 75</sup>. Os autores descrevem aumento da espessura da parede ventricular, hipersinal difuso em ponderação T2 e realce tardio intramiocárdico focal, subepicárdico focal e subepicárdico difuso em aquisições com administração de gadolínio. Três casos apresentavam serologia de infecção aguda, um de infecção no passado e no outro não é reportada a serologia. Neste último caso, foi realizado estudo duplo por tomografia de emissão de positrões com 18-fluorodesoxiglucose (PET) e RMNc, tendo o realce em PET apresentado correspondência com os achados em RMNc (Figura 19)<sup>74</sup>.



**Figura 19 – Estudo por ressonância magnética nuclear cardíaca (RMNc) e tomografia de emissão de positrões com 18-fluorodesoxiglucose (PET), em doente com miocardite aguda e detecção de Vírus Epstein-Barr no sangue periférico por PCR.**

*Realce tardio intramiocárdico nodular (setas brancas) e subepicárdico difuso (seta azul) em aquisição com administração de gadolínio (A), sinal intramiocárdico fraco e subepicárdico difuso em ponderação T2 (B), captação intensa de 18-fluorodesoxiglucose na parede lateral em PET (C), e co-localização da captação de 18-fluorodesoxiglucose e do realce tardio por gadolínio na fusão das imagens de RMNc e de PET (D). (Olshausen et al., 2014<sup>74</sup>)*

Também num dos casos de CAEBV foi realizada PET, tendo sido identificada hipercaptação heterogénea global pelo ventrículo esquerdo, máxima na parede lateral<sup>66</sup>.

Os achados em RMNc descritos são semelhantes aos descritos para a miocardite em geral. No caso clínico que se apresenta neste trabalho, o estudo por PET poderia ter sido uma alternativa para evidenciar inflamação miocárdica uma vez que o doente tinha contra-indicação formal para a realização de RMNc. Esta técnica imagiológica parece ter boa correlação com os achados de ressonância magnética e com a identificação de inflamação activa em biópsia endomiocárdica<sup>116, 117</sup>. No entanto, dada a boa evolução clínica do doente, a ausência de alterações ecocardiográficas e a dificuldade no acesso a este meio complementar de diagnóstico, considerou-se dispensável a sua realização.

Mavrogeni *et al.*<sup>118</sup>, apesar de não referirem dados individuais pormenorizados, descrevem uma série clínica de seis doentes com taquicardia ventricular que motivou realização de RMNc e de biópsia endomiocárdica. Nos seis doentes, a RMNc foi compatível com o diagnóstico de miocardite e foi identificado na biópsia EBV por *PCR*. Quatro apresentavam contexto clínico de síndrome viral e de miocardite aguda com clínica *EAM-like*. Os restantes dois tinham antecedente de síndrome viral com seroconversão para EBV dois anos antes e tinham permanecido assintomáticos até ao evento arritmico. Os quatro doentes com clínica aguda apresentavam RMNc positiva para miocardite em pelo menos dois dos estudos T2, realce precoce por gadolínio ou realce tardio, e critérios de miocardite activa em biópsia endomiocárdica. Os doentes com infecção no passado apresentavam somente realce tardio por gadolínio e histologia de miocardite curada. Esta descrição sugere que: 1) cicatrizes fibróticas resultantes de miocardite subclínica associada a infecção EBV podem originar complicações arrítmicas tardias; 2) a RMNc pode ter um papel na estratificação do risco destas complicações; e 3) o EBV pode permanecer no miocárdio após a resolução da infecção aguda. Ressalve-se, contudo, que a detecção de EBV por *PCR* no miocárdio dos dois doentes com infecção aguda dois anos antes poderá também reflectir a detecção fortuita em linfócitos B presentes no interstício miocárdico, como já foi referido acima. Estas observações podem sustentar a realização de RMNc no caso descrito neste trabalho quando for possível a remoção do aparelho dentário.

Na miocardite aguda viral não existe actualmente evidência que suporte a utilização de terapêutica antiviral ou imunomoduladora. Existe evidência que sugere o benefício de terapêutica com interferão- $\beta$  na persistência de disfunção ventricular com detecção de Enterovírus ou Adenovírus no miocárdio, e o benefício de imunossupressão com corticosteróide e azatioprina na miocardite linfocítica crónica com disfunção cardíaca e sem detecção viral. As entidades clínico-histológicas miocardite de células gigantes, miocardite eosinofílica necrotizante e sarcoidose cardíaca são indicações para terapêutica imunossupressora (Tabela 6)<sup>17, 19, 21, 23, 24, 119, 120</sup>.

Frustaci *et al.*<sup>34</sup> avaliaram a resposta de 41 doentes com miocardite e disfunção ventricular esquerda progressiva apesar de terapêutica convencional para a insuficiência cardíaca à terapêutica imunossupressora com prednisona e azatioprina, identificando evidência a favor de benefício em doentes sem detecção viral miocárdica ou com detecção de Vírus da hepatite C. Neste estudo, cinco doentes em 20 que não beneficiaram de terapêutica

imunossupressora apresentavam detecção de EBV, sem co-infecção por outros vírus, face a nenhum dos doentes com benefício.

**Tabela 6 – Recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia relativas à utilização de terapêutica imunossupressora em doentes com miocardite<sup>17</sup>.**

O início de terapêutica imunossupressora deve aguardar a exclusão de infecção activa por pesquisa por *PCR* em biópsia endomiocárdica

Com base no conhecimento em doenças auto-imunes não cardíacas, deve ser considerada terapêutica imunossupressora em formas comprovadamente auto-imunes de miocardite, na ausência de contra-indicação para imunossupressão, incluindo a miocardite de células gigantes, a sarcoidose cardíaca e as miocardites associadas a doenças auto-imunes extra-cardíacas

Está indicada corticoterapia na sarcoidose cardíaca na presença de disfunção ventricular ou de disritmia e em algumas formas de miocardite eosinofílica não infecciosa e de miocardite tóxica com insuficiência cardíaca ou com disritmia

Pode ser considerada terapêutica imunossupressora caso a caso na miocardite linfocítica não infecciosa refractária à terapêutica convencional em doentes sem contra-indicação para imunossupressão

Pode ser necessária repetição da biópsia endomiocárdica para guiar a intensidade e a duração da terapêutica imunossupressora

*Abreviaturas:* **PCR**, polymerase chain reaction.

Nos 30 casos analisados, se forem excluídos os oito casos em contextos de imunossupressão, de miocardite de células gigantes, de CAEBV, de LHH e de vasculite, em apenas um caso foi realizada terapêutica específica<sup>55</sup>. Esta descrição de caso relata a utilização de aciclovir e de deflazacort, durante duas e seis semanas respectivamente, no tratamento de miocardite aguda numa criança de três anos. É relatado um quadro clínico de febre e perda de peso de dois quilogramas, com duração de dois meses, seguidos do surgimento de odinofagia e dispneia de esforço nos últimos 20 dias. À apresentação é descrita insuficiência cardíaca descompensada, síndrome mononucleósica e serologia EBV compatível com infecção aguda. Os autores referem que a terapia com aciclovir, 15 mg/kg tid, e deflazacort, 80 mg *id* com redução progressiva, foi instituída ao segundo dia por deterioração da função sistólica do ventrículo esquerdo sob terapia com digoxina, furosemida e captopril. Descrevem melhoria clínica após uma semana e seguimento até aos 6 meses com aparente resolução do quadro. Não foi realizada biópsia endomiocárdica.

Nos restantes contextos em que foi realizada terapêutica específica, a evolução foi favorável no caso associado a imunossupressão pós-transplante pulmonar, com diminuição da carga viral e normalização da fracção de ejeção após o início de terapêutica com valaciclovir<sup>61</sup>, e no caso de LHH associada a infecção EBV, com diminuição da carga viral e controlo das manifestações de LHH após terapêutica com

rituximab, um anticorpo monoclonal dirigido aos linfócitos B<sup>77</sup>. No caso de miocardite de células gigantes foi necessário realizar transplante cardíaco em contexto urgente<sup>69</sup>, e nos cinco casos de CAEBV<sup>59, 63, 66, 67, 76</sup> e no caso de vasculite<sup>71</sup> os doentes faleceram, maioritariamente por causas relacionadas com a doença de base.

Um estudo avaliou a utilização de colchicina em dose baixa ao longo de dois anos em cinco doentes com suspeita de miocardite aguda associada a co-infecção por EBV e por CMV determinada por serologia, reportando uma melhoria da fracção de ejeção<sup>121</sup>. Contudo, parecem ter sido utilizados critérios serológicos para infecção no passado, não foram realizadas biópsias endomiocárdicas, a coorte de doentes é pequena e não foi incluído um grupo de controlo para avaliar a melhoria da função cardíaca sob terapêutica convencional da insuficiência cardíaca, aspectos que condicionam de forma importante a interpretação do estudo.

#### iv. Critérios de diagnóstico, de terapêutica e de seguimento actuais

Em 2013, foi publicado o último consenso em miocardite da Sociedade Europeia de Cardiologia, no qual o grupo de trabalho propõe critérios não invasivos para suspeita de miocardite, na ausência de doença cardíaca de outra causa (Tabela 7)<sup>17</sup>.

**Tabela 7 – Critérios para suspeita de miocardite propostos pela Sociedade Europeia de Cardiologia<sup>17</sup>.**

<b>Apresentação clínica</b>	Dor retro-esternal aguda, de tipo anginoso ou pleurítico
	Insuficiência cardíaca de novo (<3 meses), subaguda/crónica (>3 meses) ou agravamento de insuficiência cardíaca pré-existente
	Palpitações, síncope ou disritmia inexplicadas, ou morte súbita cardíaca
	Choque cardiogénico não explicado
<b>Estudos não-invasivos</b>	Alterações de novo no ECG, estudo Holter ou prova de esforço
	Elevação de marcadores de miocardiocitolise
	Alterações estruturais ou funcionais de novo ou inexplicadas, em imagiologia cardíaca
	Estudo por RMNc com edema ou realce tardio em padrão típico de miocardite

*Suspeita de miocardite na presença de um ou mais critérios de apresentação clínica associados a um ou mais critérios de exames complementares de diagnóstico, ou dois critérios de exames complementares de diagnóstico na ausência de sintomas, após exclusão de outras causas de doença cardíaca. Abreviaturas: ECG, electrocardiograma; RMNc, ressonância magnética nuclear cardíaca.*

Para além dos critérios clínicos e das alterações nos meios complementares cardiológicos convencionais, são hoje em dia reconhecidos os valores diagnóstico e prognóstico da RMNc na miocardite. O estudo por ponderações T2, realce precoce por gadolínio e realce tardio por gadolínio, permitem identificar, respectivamente, edema miocárdico, hiperemia e aumento da permeabilidade capilar, e necrose e fibrose miocárdicas. Os padrões típicos de miocardite incluem envolvimento intramural do septo interventricular e subepicárdico da parede livre do ventrículo, sem respeitar os territórios coronários<sup>17, 21, 23, 24, 122</sup>.

No entanto, a avaliação anatomopatológica miocárdica é o *gold standard* diagnóstico, e o método aceite para implicação de etiologia viral é a detecção do vírus no tecido miocárdico por *PCR*<sup>17, 19, 21–24, 49, 97</sup>. Por conseguinte, a biópsia endomiocárdica permite o diagnóstico definitivo de miocardite, a avaliação da etiologia mais provável de acordo com as características histológicas e, consequentemente, do prognóstico e da necessidade de terapêutica específica, e a investigação da presença de agentes virais no miocárdio. No entanto, o risco de complicações, apesar de baixo, não é desprezável, e a sensibilidade é limitada pela natureza focal das lesões<sup>17, 21, 23, 49, 97, 98</sup>.

No caso clínico exposto, o doente cumpria um critério clínico – dor retroesternal – e dois critérios de meios complementares de diagnóstico – alterações electrocardiográficas e enzimologia de lesão miocárdica – para miocardite tal como proposto pelo consenso da Sociedade Europeia de Cardiologia, em contexto de infecção EBV e na ausência de suspeita de doença sistémica ou reacção alérgica, pelo que se assume como mais provável a hipótese diagnóstica de miocardite aguda viral a EBV. A utilização pelo doente de aparelho dentário fixo constituiu uma contra-indicação para a realização de estudo por RMNc, e a realização de biópsia endomiocárdica foi considerada dispensável dado o quadro clínico típico e a excelente evolução, embora nesta sua declaração de posição de 2013, o Grupo de Estudos das Doenças do Miocárdio e do Pericárdio da Sociedade Europeia de Cardiologia defenda, com base em consenso de especialistas, a realização de angiografia coronária e de biópsia endomiocárdica em todos os doentes com critérios de miocardite por avaliação não invasiva, referindo o valor etiológico acrescentado pelos estudos imuno-histoquímico e viral<sup>17</sup>. No entanto, mais recentemente, Sinagra *et al.*<sup>24</sup> sugerem a estratificação de prognóstico baseada na evidência como guia para a actuação clínica (Tabela 8). Consideram não existir indicação para a realização de biópsia em contextos de bom prognóstico e sem prospectiva de implicações clínicas da avaliação

histológica, sugerindo nesses casos um acompanhamento clínico não invasivo. Esta actuação é também defendida por outros autores<sup>23</sup> e foi utilizada no nosso doente.

**Tabela 8 – Estratificação prognóstica da miocardite, adaptada de Sinagra *et al.*, 2016<sup>24</sup>.**

<b>Alto risco</b>	Insuficiência cardíaca descompensada	
	Disfunção ventricular esquerda grave	
	Arritmias potencialmente fatais	
	Bloqueio aurículo-ventricular avançado e disfunção ventricular esquerda	
<b>Risco intermédio</b>	Disfunção ventricular esquerda ligeira a moderada persistente	
	Alterações da contractilidade segmentar persistentes	
	Alterações electrocardiográficas persistentes	
	Presença de realce tardio por gadolínio	
	Arritmias ventriculares não sustentadas frequentes, sem síncope	
<b>Baixo risco</b>	Dor retro-esternal	
	Arritmias supraventriculares	Com função ventricular esquerda preservada
	Bloqueio aurículo-ventricular avançado	

Assim, no caso exposto neste trabalho, as características clínicas, nomeadamente a apresentação por dor retro-esternal de tipo anginoso, a fracção de ejeção preservada, a ausência de alterações da contractilidade e de disritmias importantes, e a resolução das alterações electrocardiográficas e analíticas em uma a quatro semanas, constituem nessa estratificação prognóstica uma síndrome de baixo risco, suportando a decisão tomada de acompanhamento clínico não invasivo, não estando indicada terapêutica farmacológica específica na miocardite aguda viral. No caso clínico apresentado, a evolução foi favorável apesar da não utilização de terapêutica específica para a infecção EBV. Como descrito acima, na literatura não foram encontradas evidência sólida ou recomendações sobre esta questão, e, pela sua natureza de descrição de casos, os dados reunidos nesta revisão não permitem tirar conclusões relativamente a este tópico. O doente não apresentava qualquer evidência de imunocompromisso prévio e a infecção EBV não se complicou com LHH ou com CAEBV. As manifestações e a evolução da miocardite são comparáveis às dos casos encontrados na literatura de miocardite em contexto de infecção EBV aguda, em doentes não imunocomprometidos.

Após a fase aguda, o último consenso da Sociedade Europeia de Cardiologia concorda que os doentes com apresentação *EAM-like*, fracção de ejeção preservada e normalização dos marcadores de miocardiocitolise devem ser seguidos a longo prazo de forma não invasiva<sup>17</sup>. Também é recomendada a restrição de actividade física até à resolução completa do quadro e pelo menos durante seis meses. Em atletas é recomendada a repetição da avaliação antes da participação em eventos desportivos, em intervalos de seis meses<sup>17, 22</sup>. No caso clínico exposto, o doente mantém seguimento em consulta, com a avaliação mais recente aos 12 meses. Neste período, manteve-se assintomático e sem alterações dos meios complementares de diagnóstico não invasivos realizados.

## **Conclusão**

O presente trabalho descreve o caso clínico de miocardite aguda associada a infecção EBV aguda e revê os casos descritos na literatura e a evidência existente respeitantes à relação entre a infecção EBV e a miocardite.

A miocardite aguda como complicação da infecção EBV aguda é uma entidade descrita na literatura, mas aparentemente rara – o presente trabalho parece constituir a décima quarta descrição de caso e o trigésimo primeiro caso de miocardite associada a infecção EBV. A miocardite associada a infecção EBV constitui uma fracção de dimensão ainda mal definida da totalidade dos casos de miocardite. Assume importância clínica pela sua potencial gravidade e pela ubiquidade da infecção por EBV.

O estudo experimental da miocardite associada a infecção EBV é complicado pela inexistência de modelos animais pequenos susceptíveis a infecção por este agente. De qualquer modo, a evidência em animais e humanos disponível suporta a existência de cardiotropismo do vírus, com infecção de cardiomiócitos, o seu papel etiológico na miocardite e a capacidade de persistência viral no miocárdio.

Não foram identificados estudos clínicos sólidos dedicados à epidemiologia, à história natural ou à terapêutica da miocardite associada a infecção EBV. A sua realização é possivelmente dificultada pela aparente baixa incidência de miocardite desta etiologia. A maior parte do conhecimento neste tópico deriva de estudo clínicos com pesquisa de agentes virais em biópsia endomiocárdica, onde se constata a detecção de EBV em populações de doentes diversas, incluindo em doentes com miocardiopatia dilatada e com

miocardite crónica, e de descrições de casos, cuja análise sugere que a miocardite associada a infecção EBV ocorre maioritariamente nos contextos de infecção aguda e de CAEBV, sem evidência que permita definir um risco aumentado em doentes imunocomprometidos. Devem ser tidas em conta as possibilidades de detecção do vírus no miocárdio sem que aquele tenha papel patológico, e de viés diagnóstico no sentido da associação da miocardite a infecção aguda e a CAEBV. A epidemiologia, a clínica, a histopatologia e a evolução parecem enquadrar-se nas descritas para a miocardite aguda viral em geral.

Apesar da abordagem clínica actual da miocardite viral não ter em conta o agente viral envolvido, a hipótese de que os diferentes agentes virais condicionem a história natural da doença e as possibilidades terapêuticas é plausível. A continuação do estudo deste tópico é necessária para esclarecer estas questões e sugerir terapêuticas dirigidas aos mecanismos etiopatogénicos. Aparentemente, a maioria dos casos de miocardite cursam com uma clínica fruste, ausência de envolvimento miocárdico funcional e com bom prognóstico, como é exemplificado pelo caso exposto, o que dificulta a realização de grandes estudos sobre esta entidade. O significado prognóstico a longo prazo da miocardite, em particular no que se refere ao desenvolvimento de miocardiopatia dilatada idiopática, é ainda pouco conhecido e estará entre os aspectos que conferem importância a esta investigação. O estudo do miocárdio por ressonância magnética cardíaca extensível a todos os doentes com miocardite, a utilização mais alargada de biópsia endomiocárdica, em particular do ventrículo esquerdo, a utilização de marcadores imuno-histoquímicos mais finos e a continuação da investigação da biologia da interacção vírus-miocárdio poderão, no futuro, fornecer mais respostas sobre a patogenicidade miocárdica real dos vários agentes virais, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e os marcadores de mau prognóstico, de modo a encontrar terapêuticas dirigidas e eficazes e a eleger os doentes que delas beneficiem.

## **Agradecimentos**

Agradeço à minha orientadora, a Dra. Mónica Mendes Pedro, por toda a disponibilidade que demonstrou durante a realização do trabalho.

## Bibliografia

1. Epstein, M. A., Achong, B. G., & Barr, Y. M. (1964). Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*, 28(1), 702–703.
2. Henle, G., Henle, W., & Diehl, V. (1968). Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 59(1), 94–101.
3. Thorley-Lawson, D. A. (2015). EBV Persistence - Introducing the Virus. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 390(Pt 1), 151–209.
4. Dunmire, S. K., Hogquist, K. A., & Balfour, H. H. (2015). Infectious Mononucleosis. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 390(Pt 1), 211–240.
5. Lennon, P., Crotty, M., & Fenton, J. E. (2015). Infectious mononucleosis. *BMJ*, 350(April).
6. Ebell, M. H., Call, M., Shinholser, J., & Gardner, J. (2016). Does this patient have infectious mononucleosis? *JAMA*, 315(14), 1502–1509.
7. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 19-1987. A 64-year-old woman with liver dysfunction and abnormal mononuclear cells in the blood smears. (1987). *The New England journal of medicine*, 316(19), 1205–1210.
8. Rea, T. D., Russo, J. E., Katon, W., Ashley, R. L., & Buchwald, D. S. (2001). Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice*, 14(4), 234–42.
9. Hurt, C., & Tamaro, D. (2007). Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *American Journal of Medicine*, 120(10), 1–8.
10. Rezk, E., Nofal Yazan, H., Hamzeh, A., Aboujaib Muhammed, F., AlKheder Mohammad, A., & Al Hammad Muhammad, F. (2015). Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
11. Chew, C., & Goenka, A. (2016). Does amoxicillin exposure increase the risk of rash in children with acute Epstein-Barr virus infection? *Archives of disease in childhood*, 0(0), 500–502.
12. Houck, G. H. (1953). Involvement of the heart in infectious mononucleosis. *The American Journal of Medicine*, 14(3), 261–264.
13. Rafailidis, P. I., Mavros, M. N., Kapaskelis, A., & Falagas, M. E. (2010). Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. *Journal of Clinical Virology*, 49(3), 151–157.
14. Cohen, J. I. (2015). Primary Immunodeficiencies Associated with EBV Disease. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 390(Pt 1), 241–265.
15. Kimura, H. (2006). Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: Is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Reviews in Medical*

*Virology*, 16(4), 251–261.

16. Fujiwara, S., Kimura, H., Imadome, K., Arai, A., Kodama, E., Morio, T., ... Wakiguchi, H. (2014). Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan. *Pediatrics International: official journal of the Japan Pediatric Society*, 56(2), 159–66.
17. Caforio, A. L. P., Pankuweit, S., Arbustini, E., Basso, C., Gimeno-Blanes, J., Felix, S. B., ... Elliott, P. M. (2013). Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, 34(33), 2636–2648.
18. Schultheiss, H. P., Khl, U., & Cooper, L. T. (2011). The management of myocarditis. *European Heart Journal*, 32(21), 2616–2625.
19. Sagar, S., Liu, P. P., & Cooper, L. T. (2012). Myocarditis. *The Lancet*, 379(9817), 738–747.
20. Pankuweit, S., & Klingel, K. (2013). Viral myocarditis: from experimental models to molecular diagnosis in patients. *Heart Failure Reviews*, 18(6), 683–702.
21. Fung, G., Luo, H., Qiu, Y., Yang, D., & McManus, B. (2016). Myocarditis. *Circulation Research*, 118(3), 496–514.
22. Kindermann, I., Barth, C., Mahfoud, F., Ukena, C., Lenski, M., Yilmaz, A., ... Bhm, M. (2012). Update on myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(9), 779–792.
23. Pollack, A., Kontorovich, A. R., Fuster, V., & Dec, G. W. (2015). Viral myocarditis: diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nature Reviews Cardiology*, 12(11), 670–680.
24. Sinagra, G., Anzini, M., Pereira, N. L., Bussani, R., Finocchiaro, G., Bartunek, J., & Merlo, M. (2016). Myocarditis in clinical practice. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(9), 1256–1266.
25. Heymans, S., Eriksson, U., Lehtonen, J., & Cooper, L. T. (2016). The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(21), 2348–64.
26. Jäkel, K. T., Löning, T., & Arndt, R. (1992). Rejection, herpesvirus infection, and Ki-67 expression in endomyocardial biopsy specimens from heart transplant recipients. *Patho Res Pract*, 188, 27–36.
27. Schowengerdt, K. O., Ni, J., Denfield, S. W., Gajarski, R. J., Radovancevic, B., Frazier, H. O., ... Towbin, J. A. (1996). Diagnosis, surveillance, and epidemiologic evaluation of viral infections in pediatric cardiac transplant recipients with the use of the polymerase chain reaction. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 15(2), 111–123.
28. Barbaro, G., Lorenzo, G. D. I., Grisorio, B., Barbarini, G., Gruppo, T. H. E., Per, I., & Studio, L. O. (1998). Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical-pathological study. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 14(12), 1071–1077.
29. Akhtar, N., Ni, J., Stromberg, D., Rosenthal, G. L., Bowles, N. E., & Towbin, J. A. (1999).

- Tracheal aspirate as a substrate for polymerase chain reaction detection of viral genome in childhood pneumonia and myocarditis. *Circulation*, 99, 2011–2018.
30. Angelini, A., Calzolari, V., Calabrese, F., Bo, G. M. V., Maddalena, F., Chioin, R., & Thiene, G. (2000). Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart*, 84, 245–250.
  31. Chimenti, C., Calabrese, F., Thiene, G., Pieroni, M., Maseri, A., & Frustaci, A. (2001). Inflammatory left ventricular microaneurysms as a cause of apparently idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*, 104, 168–173.
  32. Cioc, A. M., & Nuovo, G. J. (2002). Histologic and in situ viral findings in the myocardium in cases of sudden, unexpected death. *Modern Pathology*, 15(9), 914–22.
  33. Bowles, N. E., Ni, J., Kearney, D. L., Pauschinger, M., Schultheiss, H., Mccarthy, R., & Hare, J. (2003). Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 42(3), 466–472.
  34. Frustaci, A., Chimenti, C., Calabrese, F., Pieroni, M., Thiene, G., & Maseri, A. (2003). Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation*, 107(6), 857–863.
  35. Kühl, U., Pauschinger, M., Bock, T., Klingel, K., Schwimmbeck, C. P. L., Seeberg, B., ... Kandolf, R. (2003). Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation*, 108, 945–950.
  36. Calabrese, F., Carturan, E., Chimenti, C., Pieroni, M., Agostini, C., Angelini, A., ... Thiene, G. (2004). Overexpression of tumor necrosis factor (TNF) alpha and TNF alpha receptor I in human viral myocarditis: clinicopathologic correlations. *Modern Pathology*, 17(9), 1108–18.
  37. Chimenti, C., Russo, A., Pieroni, M., Calabrese, F., Verardo, R., Thiene, G., ... Frustaci, A. (2004). Intramyocyte detection of epstein-barr virus genome by laser capture microdissection in patients with inflammatory cardiomyopathy. *Circulation*, 110(23), 3534–3539.
  38. Dettmeyer, R., Baasner, A., Schlamann, M., Padosch, S. A., Haag, C., Kandolf, R., & Madea, B. (2004). Role of virus-induced myocardial affections in sudden infant death syndrome: a prospective postmortem study. *Pediatric Research*, 55(6), 947–952.
  39. Fujioka, S., Kitaura, Y., Ukimura, A., Deguchi, H., Kawamura, K., Isomura, T., ... Shimizu, A. (2004). Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 94(September 1), 602–605.
  40. Vallbracht, K. B., Schwimmbeck, P. L., Kühl, U., Seeberg, B., & Schultheiss, H. P. (2004). Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation of systemic arteries is impaired in patients with myocardial virus persistence. *Circulation*, 110(18), 2938–2945.
  41. Bültmann, B. D., Klingel, K., Näbauer, M., Wallwiener, D., & Kandolf, R. (2005). High

- prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193(2), 363–365.
42. Kühn, U., Pauschinger, M., Noutsias, M., Seeberg, B., Bock, T., Lassner, D., ... Schultheiss, H. P. (2005). High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction. *Circulation*, 111(7), 887–893.
  43. Chimenti, C., Sale, P., Verardo, R., Cicalini, S., Petrosillo, N., Russo, M. a, ... Frustaci, A. (2010). High prevalence of intramural coronary infection in patients with drug-resistant cardiac syndrome X: comparison with chronic stable angina and normal controls. *Heart*, 96(23), 1926–31.
  44. Price, J. F., Clunie, S. K., Moffett, B. S., Pharm, D., Kim, J. J., Rossano, J. W., ... Denfield, S. W. (2010). Viral endomyocardial infection is an independent predictor and potentially treatable risk factor for graft loss and coronary vasculopathy in pediatric cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*, 56(7), 582–592.
  45. Mahfoud, F., Gartner, B., Kindermann, M., Ukena, C., Gadomski, K., Klingel, K., ... Kindermann, I. (2011). Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *European Heart Journal*, 32(7), 897–903.
  46. Stewart, G. C., Lopez-molina, J., Gottumukkala, R. V, Gregg, F., Anello, M. S., Hecht, J. L., ... Lipes, M. A. (2011). Myocardial parvovirus B19 persistence: lack of association with clinicopathologic phenotype in adults with heart failure. *Circ Heart Fail*, 4(1), 71–78.
  47. Moimas, S., Zacchigna, S., Merlo, M., Buiatti, A., Anzini, M., Dreas, L., ... Sinagra, G. (2012). Idiopathic dilated cardiomyopathy and persistent viral infection: lack of association in a controlled study using a quantitative assay. *Heart, Lung and Circulation*, 21, 787–793.
  48. Frustaci, A., Petrosillo, N., Vizza, D., Francone, M., Badagliacca, R., Verardo, R., ... Chimenti, C. (2014). Myocardial and microvascular inflammation/infection in patients with HIV-associated pulmonary artery hypertension. *AIDS*, 28, 2541–2549.
  49. Basso, C., Calabrese, F., Angelini, A., Carturan, E., & Thiene, G. (2013). Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. *Heart Failure Reviews*, 18(6), 673–681.
  50. Häusler, M., Sellhaus, B., Scheithauer, S., Gaida, B., Kuropka, S., Siepmann, K., ... Kleines, M. (2007). Myocarditis in newborn wild-type BALB/c mice infected with the murine gamma herpesvirus MHV-68. *Cardiovascular Research*, 76(2), 323–330.
  51. Reitman, M. J., Zirin, H. J., & DeAngelis, C. J. (1978). Complete heart block in Epstein-Barr myocarditis. *Pediatrics*, 62(5), 847–849.
  52. Tyson, A. A., Hackshaw, B. T., & Kutcher, M. A. (1989). Acute Epstein-Barr virus myocarditis simulating myocardial infarction with cardiogenic shock. *Southern Medical Journal*, 82(9), 1184–1187.

53. Fayon, M., Gauthier, M., Blanc, V. F., Ahronheim, G. A., & Michaud, J. (1995). Intraoperative cardiac arrest due to the oculocardiac reflex and subsequent death in a child with occult Epstein-Barr virus myocarditis. *Anesthesiology*, *83*, 622–624.
54. Hebert, M. M., Yu, C., Towbin, J. A., Rogers, B. B., Hebert, M. M., Yu, C., ... Rogers, B. B. (1995). Fatal Epstein-barr virus myocarditis in a child with repetitive myocarditis. *Pediatric Pathology & Laboratory Medicine*, *10*(4)(March), 805–812.
55. Baykurt, C., Caglar, K., Ceviz, N., & Akyuz, C. (1999). Successful treatment of Epstein-Barr virus infection associated with myocarditis. *Pediatrics International*, *41*, 389–391.
56. Graziano, J. N., Ludomirsky, A., & Goldberg, C. S. (2001). Acute myocardial ischemia in a healthy male child: an atypical presentation of acute Epstein-Barr infection. *Clin Pediatr*, *40*(May), 277–281.
57. Koga, M., Fujiwara, M., Ariga, S., Isumi, H., Tashiro, N., Matsubara, T., & Furukawa, S. (2001). Cd8+ T-lymphocytes infiltrate the myocardium in fulminant herpes virus myocarditis. *Pediatric Pathology and Molecular Medicine*, *20*, 189–195.
58. Talsma, M. D., Kroos, M. A., Visser, G., Kimpen, J. L., & Niezen, K. E. (2002). A rare presentation of childhood pompe disease: cardiac involvement provoked by Epstein-Barr virus infection. *Pediatrics*, *109*(4), e65.
59. Fujiwara, M., Shimozone, H., Ono, H., Fujita, N., Nishimura, S., Ueda, K., & Kaneko, M. (2003). Polyclonal proliferation of lymphocytes containing the epstein-barr virus genome in a patient dying of myocarditis in chronic active Epstein-Barr virus infection. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, *25*(1), 85–8.
60. Ishikawa, T., Zhu, B.-L., Li, D.-R., Zhao, D., & Maeda, H. (2005). Epstein-Barr virus myocarditis as a cause of sudden death: two autopsy cases. *International Journal of Legal Medicine*, *119*(4), 231–235.
61. Weinkauff, J., Walia, R., Berry, G. J., Vagelos, R., & Faul, J. L. (2005). Lymphocytic myocarditis after lung transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, *24*(8), 1163–1165.
62. Amabile, N., Fraisse, A., Bouvenot, J., Chetaille, P., & Ovaert, C. (2006). Outcome of acute fulminant myocarditis in children. *Heart*, *92*(3), 1269–1273.
63. Toubo, T., Ohga, S., Takada, H., Suga, N., Nomura, A., Ohno, T., & Hara, T. (2006). Rheumatic fever-mimicking carditis as a first presentation of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Acta Paediatrica*, *95*(5), 614–618.
64. Walenta, K., Kindermann, I., Gärtner, B., Kandolph, R., Link, A., & Böhm, M. (2006). Dangerous Kisses: Epstein-Barr Virus Myocarditis Mimicking Myocardial Infarction. *American Journal of Medicine*, *119*(5), 3–6.
65. Roubille, F., Gahide, G., Moore-Morris, T., Granier, M., Davy, J.-M., Vernhet, H., & Piot, C. (2008). Epstein Barr virus (EBV) and acute myopericarditis in an immunocompetent patient: first

- demonstrated case and discussion. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 47(7), 627–629.
66. Takano, H., Nakagawa, K., Ishio, N., Daimon, M., & Daimon, M. (2008). Active myocarditis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. *International Journal of Cardiology*, 130, e11–NaN-13.
  67. Hasegawa, D., Kaji, M., Takeda, H., Kawasaki, K., Takahashi, H., Ochiai, H., ... Kosaka, Y. (2009). Fatal degeneration of specialized cardiac muscle associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatrics International*, 51(6), 846–848.
  68. Lopez, S. Z., Vicario, J. . M., Lerin, F. J., Fernandez, A., Perez, G., & Fonseca, C. (2010). Epstein-Barr virus myocarditis as the first symptom of infectious mononucleosis. *Intern Med*, 49(6), 569–571.
  69. Seeburger, J., Doll, N., & Doll, S. (2010). Mechanical assist and transplantation for treatment of giant cell myocarditis. *Canadian Journal of Cardiology*, 26(2), 96–97.
  70. Farina, A., Maggiolini, S., Di Sabato, M., Gentile, G., Meles, E., & Achilli, F. (2011). Aborted sudden death from Epstein-Barr myocarditis. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 12(11), 843–847.
  71. Faria, R., Pereira, S., Santos, W., Marques, N., Franco, F., Sousa, P., ... de Jesus, I. (2012). Miocardite fulminante - a propósito de um caso clínico. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31(7–8), 503–507.
  72. Horovitz, A., El, Z. I., Valentino, R., Medhaoui, H., & Inamo, J. (2012). How an Epstein-Barr virus may induce acute fulminant myocarditis in a young immunocompetent adult: a case report. *The West Indian Medical Journal*, 61(6), 640–642.
  73. Montisci, M., El Mazloun, R., Cecchetto, G., Terranova, C., Ferrara, S. D., Thiene, G., & Basso, C. (2012). Anabolic androgenic steroids abuse and cardiac death in athletes: morphological and toxicological findings in four fatal cases. *Forensic Science International*, 217(1–3), e12–e17.
  74. von Olshausen, G., Hyafil, F., Langwieser, N., Laugwitz, K.-L., Schwaiger, M., & Ibrahim, T. (2014). Detection of acute inflammatory myocarditis in Epstein Barr virus infection using hybrid 18F-fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography/magnetic resonance imaging. *Circulation*, 130(11), 925–6.
  75. Schellings, D. A. A. M., Boomsma, M. F., Wolfhagen, M. J. H. M., Hijmering, M., & Misier, R. A. R. (2014). Chylopericardium with cardiac tamponade secondary to acute Epstein-Barr virus peri-myocarditis. *Netherlands Heart Journal*, 22(9), 401–403.
  76. Fukuda, Y., Momoi, N., Akaihata, M., Nagasawa, K., Masaki, M., Aoyagi, Y., ... Hosoya, M. (2015). Pulmonary arterial hypertension associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Int*, 57(4), 731–4.
  77. Kawamura, Y., Miura, H., Matsumoto, Y., Uchida, H., Kudo, K., & Hata, T. (2016). A case of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with severe cardiac

- complications. *BMC Pediatrics*, 1–5.
78. Kikuta, H., Taguchi, Y., Tomizawa, K., Kojima, K., Kawamura, N., Ishizaka, A., ... Kinoshita, T. (1988). Epstein-Barr virus genome-positive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associated with Kawasaki-like disease. *Nature*, *333*(6172), 455–457.
  79. Kobayashi, I., Hamada, I., Tomizawa, K., Kikuta, H., Sakiyama, Y., & Matsumoto, S. (1989). Chronic Epstein-Barr virus infections associated with coronary aneurysms. *Acta Paediatrica Japonica: Overseas edition*, *31*(4), 509–512.
  80. Kikuta, H., Sakiyama, Y., Matsumoto, S., Hamada, I., Yazaki, M., Iwaki, T., & Nakano, M. (1993). Detection of Epstein-Barr virus DNA in cardiac and aortic tissues from chronic, active Epstein-Barr virus infection associated with Kawasaki disease-like coronary artery aneurysms. *The Journal of Pediatrics*, *123*(1), 90–92.
  81. Muso, E., Fujiwara, H., Yoshida, H., Hosokawa, R., Yashiro, M., Hongo, Y., ... Hironaka, T. (1993). Epstein-Barr virus genome-positive tubulointerstitial nephritis associated with Kawasaki disease-like coronary aneurysms. *Clinical Nephrology*, *40*(1), 7–15.
  82. Nakagawa, A., Ito, M., Iwaki, T., Yatabe, Y., Asai, J., & Hayashi, K. (1996). Chronic active Epstein-Barr virus infection with giant coronary aneurysms. *American Journal of Clinical Pathology*, *105*(6), 733–736.
  83. Murakami, K., Ohsawa, M., Hu, S.-X., Kanno, H., Aozasa, K., & Nose, M. (1998). Large-vessel arteritis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Arthritis & Rheumatism*, *41*(2), 369–373.
  84. Ohga, S., Kimura, N., Takada, H., Nagano, M., Ohshima, K., Nomura, A., ... Hara, T. (1999). Restricted diversification of T-cells in chronic active Epstein-Barr virus infection: potential inclination to T-lymphoproliferative disease. *American Journal of Hematology*, *61*(1), 26–33.
  85. Nakagawa, A., Ito, M., & Saga, S. (2002). Fatal cytotoxic T-Cell proliferation in chronic active Epstein-Barr virus infection in childhood. *Am J Clin Pathol*, *117*, 283–290.
  86. Nishimura, S., Ehara, S., Hanatani, A., & Yoshiyama, M. (2014). Chronic active Epstein – Barr virus infection complicated with multiple artery aneurysms. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, *15*(11), 2014.
  87. Jiang, S., Li, X., Cao, J., Wu, D., Kong, L., Lin, L., ... Wang, Y. (2016). Early diagnosis and follow-up of chronic active Epstein-Barr-virus-associated cardiovascular complications with cardiovascular magnetic resonance imaging: A case report. *Medicine*, *95*(31), e4384.
  88. Kato, S., Yoshimura, K., Tanabe, Y., Kimata, T., Noda, Y., Kawasaki, H., & Kaneko, K. (2013). A child with Epstein-Barr Virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis complicated by coronary artery lesion mimicking Kawasaki disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, *35*(7), e317-9.
  89. Sato, Y., Tsuboi, T., Mikami, T., Kurosawa, H., Kanou, K., Sugita, K., ... Eguchi, M. (2006).

- Chronic active Epstein – Barr virus infection with dilatation of the Valsalva sinus Case report. *Pediatrics International*, 48, 643–645.
90. Patil, A. K. B., Azad, Z. R., Mathew, V., & Alexander, M. (2012). Chronic meningitis and central nervous system vasculopathy related to Epstein Barr virus. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 15(4), 303–306.
  91. Singh, S., Vignesh, P., & Burgner, D. (2015). The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child*, 1–5.
  92. Newburger, J. W., Takahashi, M., & Burns, J. C. (2016). Kawasaki Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(14), 1738–1749.
  93. Takahashi, K., Oharaseki, T., & Yokouchi, Y. (2014). Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease. *Current Opin Rheumatol*, 26, 31–36.
  94. Orenstein, J. M., Shulman, S. T., Fox, L. M., Baker, S. C., Takahashi, M., Bhatti, T. R., ... Rowley, A. H. (2012). Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PloS one*, 7(6), e38998.
  95. Greco, A., Virgilio, A. De, Ida, M., Tombolini, M., Gallo, A., Fusconi, M., ... Vincentiis, M. De. (2015). Kawasaki disease: an evolving paradigm. *Autoimmunity Reviews*.
  96. Sundel, R. P. (2015). Kawasaki Disease. *Rheumatic Disease Clinics of NA*, 41(1), 63–73.
  97. Cooper, L. T., Baughman, K. L., Feldman, A. M., Frustaci, A., Jessup, M., Kuhl, U., ... Virmani, R. (2007). The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 28, 3076–3093.
  98. Leone, O., Veinot, J. P., Angelini, A., Baandrup, U. T., Basso, C., Berry, G., ... Winters, G. L. (2012). 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovascular Pathology*, 21(4), 245–274.
  99. Amoah, B. P., Yang, H., Zhang, P., Su, Z., & Xu, H. (2015). Immunopathogenesis of myocarditis: the interplay between cardiac fibroblast cells, dendritic cells, macrophages and CD4+ T Cells. *Scandinavian Journal of Immunology*, 3, 1–9.
  100. Drut, R. M., & Drut, R. (1986). Giant-cell myocarditis in a newborn with congenital herpes simplex virus (HSV) infection: an immunohistochemical study on the origin of the giant cells. *Pediatric Pathology*, 6(4), 431–437.
  101. Meyer, T., Grumbach, I. M., Kreuzer, H., & Morguet, A. J. (1997). Giant cell myocarditis due to coxsackie B2 virus infection. *Cardiology*, 88(3), 296–299.
  102. Dennert, R., Schalla, S., Suylen, R. J. van, Eurlings, L., & Heymans, S. (2009). Giant cell myocarditis triggered by a parvovirus B19 infection. *International Journal of Cardiology*.
  103. Everett, R. J., Sheppard, M. N., & Lefroy, D. C. (2013). Chest pain and palpitations: taking a

- closer look. *Circulation*, 128(3), 271–277.
104. Shih, J. A., & Shih, J. A. (2015). Small steps for idiopathic giant cell myocarditis. *Curr Heart Fail Rep*, 12, 263–268.
  105. Xu, J., & Brooks, E. G. (2016). Giant cell myocarditis: a brief review. *Arch Pathol Lab Med*, 140(December), 1429–1434.
  106. Padalko, E. Y., & Bossuyt, X. (2001). Anti-dsDNA antibodies associated with acute EBV infection in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 60(10), 992.
  107. Seigneurin, J. M., Guilbert, B., Bourgeat, M. J., & Avrameas, S. (1988). Polyspecific natural antibodies and autoantibodies secreted by human lymphocytes immortalized with Epstein-Barr virus. *Blood*, 71(3), 581–585.
  108. Warrington, R. J., Wong, S. K., Ramdahin, S., & Rutherford, W. J. (1995). Normal human cord blood B cells can produce high affinity IgG antibodies to dsDNA that are recognized by cord blood-derived anti-idiotypic antibodies. *Scandinavian Journal of Immunology*, 42(4), 397–406.
  109. Sundar, K., Jacques, S., Gottlieb, P., Villars, R., Benito, M.-E., Taylor, D. K., & Spatz, L. A. (2004). Expression of the Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 (EBNA-1) in the mouse can elicit the production of anti-dsDNA and anti-Sm antibodies. *Journal of Autoimmunity*, 23(2), 127–140.
  110. Yadav, P., Tran, H., Ebegbe, R., Gottlieb, P., Wei, H., Lewis, R. H., ... Spatz, L. (2011). Antibodies elicited in response to EBNA-1 may cross-react with dsDNA. *PLoS One*, 6(1), e14488.
  111. Yadav, P., Carr, M. T., Yu, R., Mumbey-Wafula, A., & Spatz, L. A. (2016). Mapping an epitope in EBNA-1 that is recognized by monoclonal antibodies to EBNA-1 that cross-react with dsDNA. *Immunity, Inflammation and Disease*, 4(3), 362–375.
  112. Ascherio, A., & Munger, K. L. (2015). EBV and Autoimmunity. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 390(Pt 1), 365–385.
  113. Laroche-Traineau, J., Clofent-Sanchez, G., Daret, D., Bonnaud, E., Barat, J.-L., Ducassou, D., & Nurden, A. T. (1995). A human monoclonal antibody obtained from EBV-transformed B cells with specificity for myosin. *British Journal of Haematology*, 91, 951–962.
  114. Farrell, P. J. (2015). Epstein-Barr Virus Strain Variation. *Current topics in microbiology and immunology*, 390(Pt 1), 45–69.
  115. Feederle, R., Klinke, O., Kutikhin, A., Poirey, R., Tsai, M.-H., & Delecluse, H.-J. (2015). Epstein-Barr Virus: From the Detection of Sequence Polymorphisms to the Recognition of Viral Types. *Current topics in microbiology and immunology*, 390(Pt 1), 119–148.
  116. Nensa, F., Kloth, J., Tezgah, E., Poeppel, T. D., Heusch, P., Goebel, J., ... Schlosser, T. (2016). Feasibility of FDG-PET in myocarditis: comparison to CMR using integrated PET/MRI. *Journal of Nuclear Cardiology*.
  117. Ozawa, K., Funabashi, N., Daimon, M., Takaoka, H., Takano, H., Uehara, M., & Kobayashi, Y.

- (2013). Determination of optimum periods between onset of suspected acute myocarditis and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of inflammatory left ventricular myocardium. *International Journal of Cardiology*, 169(3), 196–200.
118. Mavrogeni, S., Spargias, K., Bratis, C., Kolovou, G., Papadopoulou, E., & Pavlides, G. (2011). EBV infection as a cause of VT: Evaluation by CMR. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 4(5), 561–562.
119. Kuhl, U., Pauschinger, M., Schwimmbeck, P. L., Seeberg, B., Lober, C., Noutsias, M., ... Schultheiss, H.-P. (2003). Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation*, 107(22), 2793–2798.
120. Frustaci, A., Russo, M. A., & Chimenti, C. (2009). Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *European Heart Journal*, 30(16), 1995–2002.
121. Gultekin, N., & Kucukates, E. (2014). Microtubule inhibition therapy by colchicine in severe myocarditis especially caused by Epstein-Barr and cytomegalovirus co-infection during a two-year period: a novel therapeutic approach. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 64(12), 1420–1423.
122. Friedrich, M. G., Sechtem, U., Schulz-Menger, J., Holmvang, G., Alakija, P., Cooper, L. T., ... Liu, P. (2009). Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(17), 1475–1487.

## Anexo – Detalhes da revisão da literatura

Tabela I – Estudos clínicos identificados na literatura com pesquisa de Vírus Epstein-Barr em biópsias endomiocárdicas, explantes cardíacos ou autópsias.

Publicação	População	Agente/EBV	Metodologia	Comentários
Jäkel <i>et al.</i> , 1992 <sup>26</sup>	Pós-transplante cardíaco, avaliação ao longo de 3 anos (n=29)	62%/28%	Hibridização <i>in situ</i> para HSV, EBV e CMV em amostras congeladas	Em n=10 a pesquisa viral foi positiva uma única vez, n=8 EBV
Schowengerdt <i>et al.</i> , 1996 <sup>27</sup>	Pós-transplante cardíaco pediátrico com evidência histológica de rejeição (n=40?)	53%/0%	PCR para EV, ADV, PVB19, CMV, HSV e EBV	Disponível apenas o resumo
Barbaro <i>et al.</i> , 1998 <sup>28</sup>	Morte relacionada com SIDA e miocardite por critérios de Dallas em autópsia (n=30)	87%(?)/23%	Culturas virais e imuno-ensaios enzimáticos para CMV, CSVB, ADV, HSV e EBV	
Akhtar <i>et al.</i> , 1999 <sup>29</sup>	Internados em UCIP, intubados por descompensação respiratória e com miocardite por critérios de Dallas (n=8)	88%/13%	PCR para EV, VSR, Influenza A e B, ADV, CMV, HSV e EBV em amostras congeladas	
Angelini <i>et al.</i> , 2000 <sup>30</sup>	Apresentação EAM-like e coronariografia sem lesões (n=7)	29%/29%	PCR para EV, ADV, EBV, CMV e Influenza A e B em amostras congeladas ou fixadas por formalina	Em n=4 não se obteve positividade do controlo positivo para RT-PCR
Chimenti <i>et al.</i> , 2001 <sup>31</sup>	TV idiopática, microaneurismas VE e miocardite por critérios de Dallas (n=12)	42%/0%	PCR para EV, ADV, EBV, CMV, HSV, Influenza A e B e HCV em amostras congeladas	
	Grupo controlo (n=5)	0%/0%		
Cioc & Nuovo, 2002 <sup>32</sup>	Morte súbita inesperada com suspeita clínica ou histológica de miocardite (n=13)	100%/0%	Hibridização <i>in situ</i> para ADV, EBV, CMV, HSV e PVB19 em amostras fixadas por formalina	Amostra não aleatória
	Grupo controlo (n=10)	0%/0%		

Publicação	População	Agente/EBV	Metodologia	Comentários
Bowles <i>et al.</i> , 2003 <sup>33</sup>	Suspeita clínica ou diagnóstico de miocardite por critérios de Dallas (n=624)	38%/0,5%	<i>PCR</i> para EV, ADV, CMV, HSV, EBV, PVB19, VSR e Influenza A em amostras congeladas ou fixadas por formalina	A detecção de EBV ocorreu em dois recém-nascidos e num lactente
	Miocardopatia dilatada idiopática (n=149)	20%/0%		
	Grupo controlo (n=215)	1%/0%		
Frustaci <i>et al.</i> , 2003 <sup>34</sup>	Insuficiência cardíaca >6 meses, classe NYHA III-IV, sem resposta à terapêutica e com miocardite por critérios de Dallas (n=41)	49%/12%	<i>PCR</i> em amostras congeladas, identificação de EV, EBV, ADV, Influenza A, PVB19 e HCV	
	Grupo controlo (n=5)	0%/0%		
Kühl <i>et al.</i> , 2003 <sup>35</sup>	Apresentação EAM-like e coronariografia sem lesões (n=24)	71%/0%	<i>PCR</i> para EV, ADV, PVB19, CMV, EBV, <i>Chlamydia pneumoniae</i> , Influenza A e B e <i>Borrelia burgdorferi</i> em amostras congeladas	
Calabrese <i>et al.</i> , 2004 <sup>36</sup>	Miocardite por critérios de Dallas (n=38)	53%/11%	<i>PCR</i> em amostras congeladas, identificação de EV, EBV, HCV, ADV, Influenza e CMV	
	Grupo controlo (n=8)	0%/0%		
Chimenti <i>et al.</i> , 2004 <sup>37</sup>	Miocardopatia dilatada idiopática e miocardite por critérios de Dallas (n=142)	35%/6%	<i>PCR</i> em amostras congeladas, identificação de ADV, EV, PVB19, HCV e Influenza A	
	Grupo controlo (n=8)	N.d./0%		
Dettmeyer <i>et al.</i> , 2004 <sup>38</sup>	Morte súbita no lactente sem miocardite por critérios de Dallas (n=62)	44%/5%	<i>PCR</i> para EV, ADV, EBV e PVB19 em amostras fixadas por formalina	
	Grupo controlo (n=11)	0%/0%		

Publicação	População	Agente/EBV	Metodologia	Comentários
Fujioka <i>et al.</i> , 2004 <sup>39</sup>	Miocardiomatia dilatada idiopática, submetidos a transplante cardíaco ou ventriculoectomia parcial esquerda (n=77)	29%/0%	<i>PCR</i> para EV, Influenza, Vírus da papeira, ADV, PVB19, HSV, VZV e EBV em amostras congeladas	
	Grupo controlo (n=48)	0%/0%		
Vallbracht <i>et al.</i> , 2004 <sup>40</sup>	Miocardiomatia dilatada >3 meses, com FE >35% (n=124)	59%/2%	<i>PCR</i> para ADV, EV, PVB19, EBV e HHV-6 em amostras congeladas	
Bültmann <i>et al.</i> , 2005 <sup>41</sup>	Miocardiomatia peri-parto e realização de biópsia (n=26)	31%/4%	<i>PCR</i> para EV, PVB19, ADV, CMV, EBV e HHV-6 em amostras fixadas por formalina	
	Grupo controlo (n=33)	30%/3%		
Kühl <i>et al.</i> , 2005 <sup>42</sup>	Miocardiomatia dilatada idiopática, sem miocardite por critérios de Dallas (n=245)	67%/3%	<i>PCR</i> para EV, ADV, CMV, HSV, EBV, HHV-6, PVB19 e Influenza A e B em amostras congeladas	
Chimenti <i>et al.</i> , 2010 <sup>43</sup>	Síndrome X refractária à terapêutica (n=13)	69%/38%	<i>PCR</i> para EV, ADV, EBV, PVB19, HHV-6, HSV, Influenza A e B, HCV e CMV em amostras congeladas	
	Grupo controlo (n=35)	0%/0%		
Price <i>et al.</i> , 2010 <sup>44</sup>	Pós-transplante cardíaco pediátrico, avaliação ao longo de 5 anos (n=94)	39%/9%	<i>PCR</i> para PVB19, EBV, CMV e EV	
Mahfoud <i>et al.</i> , 2011 <sup>45</sup>	Suspeita clínica de miocardite (n=124)	47%/6%	<i>PCR</i> para EV, PVB19, ADV, Influenza A e B, CMV, EBV e HHV-6 em amostras congeladas ou em <i>RNA later</i>	
Stewart <i>et al.</i> , 2011 <sup>46</sup>	Miocardiomatia de início recente ou insuficiência cardíaca refractária e realização de biópsia (n=100)	12%/0%	<i>PCR</i> para ADV, CMV, EV, EBV e PVB19 em amostras em <i>RNA later</i>	

Publicação	População	Agente/EBV	Metodologia	Comentários
	Grupo controle (n=4)	50%/0%		
	Miocardiopatia dilatada idiopática (n=35)	49%(?)0%		
Moimas <i>et al.</i> , 2012 <sup>47</sup>	Miocardite por critérios de Dallas (n=17)	24%/0%		PCR para EV, ADV, EBV, PVB19 e HSV em amostras congeladas
	Grupo controle (n=20)	40%/0%		
	HIV+ e hipertensão arterial pulmonar com disfunção ventricular direita (n=15)	40%/0%		PCR para ADV, CMV, PVB19, EBV, HCV, HHV-6, HHV-8, HSV, EV e Influenza A e B em amostras congeladas
Frustaci <i>et al.</i> , 2014 <sup>48</sup>	Grupo controle (n=10)	0%(?)0%(?)		

A coluna **agente/EBV** indica as percentagens de casos em que foi identificado agente infeccioso e em que foi identificado EBV na amostra miocárdica. Na coluna **metodologia** são indicados os agentes infecciosos pesquisados ou, na ausência dessa informação, os agentes que foram identificados. Abreviaturas: **ADV**, Adenovírus; **EBV**, Vírus Epstein-Barr; **CMV**, Citomegalovírus; **C. pneumoniae**, Chlamydia pneumoniae; **CsVB**, Coxsackievírus tipo B; **EAM**, enfarte agudo do miocárdio; **HCV**, Vírus da hepatite C; **HHV**, Herpesvírus humano; **HIV**, Vírus da imunodeficiência humana; **HSV**, Vírus herpes simplex; **IHQ**, imuno-histoquímica; **n.d.**, não disponível; **NYHA**, classificação sintomática da insuficiência cardíaca da New York Heart Association; **PCR**, polymerase chain reaction; **RT-PCR**, reverse transcription polymerase chain reaction; **SIDA**, síndrome de imunodeficiência adquirida; **TV**, taquicardia ventricular; **UCIP**, unidade de cuidados intensivos pediátricos; **VE**, ventrículo esquerdo; **VSR**, Vírus sincicial respiratório; **VZV**, Vírus varicela-zoster; **?**, informação ambígua.

**Tabela II – Casos clínicos identificados na literatura de miocardite associada a infecção por Vírus Epstein-Barr.**

Publicação	Doente	Manifestações	Síndrome viral	Associação a EBV	BEM/RMnc	Evolução	Comentários
Reitman <i>et al.</i> , 1978 <sup>51</sup>	4 anos, F, E.U.A.	BAV completo	Mononucleósico	Serologia	Não/Não	Normalização das alterações	
Tyson <i>et al.</i> , 1989 <sup>52</sup>	38 anos, F, E.U.A.	EAM-like com FE comprometida e CC	Gripal	Serologia	Sim/Não	Normalização das alterações (?)	Serologia EBV realizada tardiamente com evolução compatível com infecção recente Segunda biópsia no seguimento
Fayon <i>et al.</i> , 1995 <sup>53</sup>	5 anos, M, Canadá	Paragem cardiorrespiratória intra-operatória	Respiratória superior	Serologia	Sim*/Não	Morte por sequelas da paragem cardiorrespiratória	
Hebert <i>et al.</i> , 1995 <sup>54</sup>	9 anos, F, E.U.A	Insuficiência cardíaca com função sistólica comprometida e TV	Respiratória superior	Serologia e miocárdio	Sim*/Não	Morte de causa arritmica	Dois episódios anteriores de miocardite, aos 5 e 7 anos, após varicela e após gastrite viral
Baykurt <i>et al.</i> , 1999 <sup>55</sup>	3 anos, F, Turquia	Insuficiência cardíaca com função sistólica comprometida	Mononucleósico arrastado	Serologia	Não/Não	Normalização das alterações (?)	Febre e perda de peso há 2 meses Serologia EBV de infecção aguda Serologia CMV IgG/IgM +/+ Terapêutica com aciclovir e deflazacort
Angelini <i>et al.</i> , 2000 <sup>30</sup>	35 anos, M, Itália	EAM-like com FE preservada	Não	Serologia e miocárdio	Sim/Não	Normalização das alterações	
	56 anos, F, Itália	EAM-like com FE preservada	Não	Miocárdio	Sim/Não	Normalização das alterações	Serologia EBV n.d.

Publicação	Doente	Manifestações	Síndrome viral	Associação a EBV	BEM/RMNC	Evolução	Comentários
Graziano <i>et al.</i> , 2001 <sup>56</sup>	14 anos, M, E.U.A.	EAM-like com FE preservada	Mononucleósico	Serologia	Não/Não	Normalização das alterações	Urticária intermitente
Koga <i>et al.</i> , 2001 <sup>57</sup>	12 meses, M, Japão	Insuficiência cardíaca com função sistólica comprometida	Gastroenterite, 14 dias antes	Miocárdio	Sim*/Não	Morte por insuficiência cardíaca	Serologia EBV negativa
Talsma <i>et al.</i> , 2002 <sup>58</sup>	19 meses, F, Holanda	Insuficiência cardíaca com função sistólica comprometida	Não	Serologia	Não/Não	Normalização da função cardíaca	Diagnóstico de doença de Pompe com envolvimento miocárdico
Fujiwara <i>et al.</i> , 2003 <sup>59</sup>	11 anos, M, Japão	Insuficiência cardíaca com FE comprometida	Mononucleósico arrastado	Serologia, carga viral e miocárdio	Sim/Não	Morte por insuficiência cardíaca	Diagnóstico de CAEBV Terapêutica imunossupressora; descontinuada antes da manifestação da miocardite (?) Evolução para insuficiência cardíaca crônica
Ishikawa <i>et al.</i> , 2005 <sup>60</sup>	17 anos, F, Japão	Morte súbita	Gripal	Miocárdio	Sim*/Não	Morte de causa cardíaca	Serologia EBV de infecção no passado na avaliação necrótica
	24 anos, M, Japão	Morte súbita	Gastrite	Miocárdio	Sim*/Não	Morte de causa cardíaca	Serologia EBV de infecção no passado na avaliação necrótica
Weinkauff <i>et al.</i> , 2005 <sup>61</sup>	23 anos, F, E.U.A	Insuficiência cardíaca com FE comprometida	Mononucleósico 11 meses antes	Carga viral e miocárdio	Sim/Não	Normalização das alterações	Imunossupressão por transplante pulmonar Infecção aguda 11 meses antes Terapêutica com valaciclovir

Publicação	Doente	Manifestações	Síndrome viral	Associação a EBV	BEM/RMn <sup>c</sup>	Evolução	Comentários
Amabile <i>et al.</i> , 2006 <sup>62</sup>	13 meses, n.d., França	Insuficiência cardíaca com FE comprometida e CC	N.d.	Miocárdio (?)	Sim/Não	Normalização das alterações	Serologia EBV n.d.
Toubo <i>et al.</i> , 2006 <sup>63</sup>	7 anos, F, Japão	Insuficiência cardíaca, pericardite, BAV de 1.º grau e aneurismas coronários	Mononucleósico arrastado	Serologia, carga viral, detecção em linfócitos e fluido pericárdico	Não/Não	Morte no contexto de CAEBV	Diagnóstico de CAEBV
Walenta <i>et al.</i> , 2006 <sup>64</sup>	23 anos, M, Alemanha	EAM-like com FE preservada	Mononucleósico 6 dias depois	Serologia, carga viral e miocárdio	Sim/Sim	N.d.	
Roubille <i>et al.</i> , 2008 <sup>65</sup>	17 anos, M, França	Miopericardite com FE preservada	Gripal	Serologia	Não/Sim	Normalização das alterações	
Takano <i>et al.</i> , 2008 <sup>66</sup>	45 anos, M, Japão	Insuficiência cardíaca com FE comprometida	Mononucleósico arrastado	Serologia e miocárdio	Sim/Não	Morte no contexto de CAEBV	Diagnóstico de CAEBV Realização de estudo PET Evolução para insuficiência cardíaca crónica
Hasegawa <i>et al.</i> , 2009 <sup>67</sup>	12 anos, M, Japão	Aneurismas coronários e paragem cardiorrespiratória	Mononucleósico arrastado	Carga viral, detecção em linfócitos e miocárdio	Sim*/Não	Morte de causa arritmica	Diagnóstico de CAEBV Paragem cardiorrespiratória durante condicionamento para TMO complicado por doença do soro, sem manifestações prévias de miocardite
Lopez <i>et al.</i> , 2010 <sup>68</sup>	20 anos, M, Espanha	EAM-like com FE preservada	Mononucleósico 3 dias depois	Serologia	Não/Não	Normalização das alterações	Diarreia e sensação febril 5 dias antes, não foi feita serologia de EV

Publicação	Doente	Manifestações	Síndrome viral	Associação a EBV	BEM/RMNC	Evolução	Comentários
Seeburger <i>et al.</i> , 2010 <sup>69</sup>	16 anos, M, Alemanha	Insuficiência cardíaca com FE comprometida, CC e TV	N.d.	Miocárdio	Sim/Não	Transplante cardíaco urgente	Diagnóstico de miocardite de células gigantes Serologia EBV n.d.
Farina <i>et al.</i> , 2011 <sup>70</sup>	40 anos, F, Itália	Paragem cardiorrespiratória e insuficiência cardíaca com FE comprometida e CC	Não	Serologia	Não/Sim	Normalização das alterações	
Faria <i>et al.</i> , 2012 <sup>71</sup>	46 anos, F, Portugal	Insuficiência cardíaca com FE comprometida, CC, TV e bloqueio incompleto de ramo direito	Não	Miocárdio	Sim/Não	Morte relacionada com a imunossupressão	Miocardite após terapêutica com pulsos de metilprednisolona Identificação em BEM de EBV, CMV, EV e PVB19 Serologia EBV de infecção no passado Hipótese diagnóstica de vasculite associada a EBV ou a miopatia inflamatória
Horovitz <i>et al.</i> , 2012 <sup>72</sup>	33 anos, M, Martinique	EAM-like, BAV completo e FE comprometida com CC	Gripal	Sangue periférico e miocárdio	Sim/Não	Morte por falência multiorgânica	Serologia EBV ambígua
Montisci <i>et al.</i> , 2012 <sup>73</sup>	31 anos, M, Itália	Insuficiência cardíaca e paragem cardiorrespiratória	Não	Miocárdio	Sim*/Não	Morte de causa cardíaca	Miocardiomatopatia dilatada e morte associadas à utilização de esteróides anabolizantes

Publicação	Doente	Manifestações	Síndrome viral	Associação a EBV	BEM/RMNC	Evolução	Comentários
							Serologia EBV n.d.
Von Olshausen <i>et al.</i> , 2014 <sup>74</sup>	21 anos, M, Alemanha	EAM-like com FE comprometida	Mononucleósico	Sangue periférico	Não/Sim	N.d.	Realizado estudo comparativo com RMNc e PET Serologia EBV n.d.
Schellings <i>et al.</i> , 2014 <sup>75</sup>	20 anos, M, Holanda	Miopericardite com tamponamento cardíaco	Gripal	Sangue periférico e fluido pericárdico	Não/Sim	Normalização das alterações	Quilopericárdio Serologia EBV de infecção no passado
Fukuda <i>et al.</i> , 2015 <sup>76</sup>	11 anos, M, Japão	Ectopia juncional e aneurismas coronários	Mononucleósico	Serologia e carga viral	Não/Não	Morte no contexto de CAEBV	Diagnóstico de CAEBV e HAP
Kawamura <i>et al.</i> , 2016 <sup>77</sup>	4 anos, F, Japão	Paragem cardiorrespiratória e aneurisma coronário	Mononucleósico	Serologia, carga viral e detecção em linfócitos	Não/Não	Sequela de aneurisma coronário	Diagnóstico de LHH associada a infecção EBV Sem manifestações de miocardite antes da realização de terapêutica imunossupressora Terapêutica com rituximab

A coluna **associação a EBV** refere-se ao método utilizado para estabelecer a presença de infecção EBV: **serologia** indica estudos serológicos compatíveis com infecção aguda ou, no caso de CAEBV, com esse diagnóstico, **carga viral** indica quantificação da carga viral no sangue ou leucócitos periféricos, **detecção em linfócitos** indica identificação do vírus em linfócitos periféricos, **sangue periférico** indica identificação do vírus no sangue periférico, **miocárdio** indica identificação do vírus no miocárdio. A coluna **BEM/RMNC** indica se foram realizados estes estudos. Abreviaturas: **BAV**, bloqueio auriculoventricular; **BEM**, biópsia endomiocárdica; **CAEBV**, infecção crónica activa por EBV; **CC**, choque cardiogénico; **CMV**, Citomegalovírus; **EAM-like**, apresentação semelhante a enfarte agudo do miocárdio; **EBV**, Vírus Epstein-Barr; **EV**, Enterovírus; **F**, sexo feminino; **FE**, fracção de ejeção; **HAP**, hipertensão arterial pulmonar; **LHH**, linfo-histiocitose hemofagocítica; **M**, sexo masculino; **n.d.**, não disponível; **PET**, tomografia de emissão de positrões; **PVB19**, Parvovírus B19; **RMNC**, ressonância magnética nuclear cardíaca; **TMO**, transplante de medula óssea; **TV**, taquicardia ventricular; \*, estudo anatomopatológico do miocárdio pós-morte; ?, informação ambígua.