

YURI ROBERTO MEINERT

**RELATO DE CASO DE HEPATITE COLESTÁTICA POR
EPSTEIN-BARR VÍRUS**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2020**

YURI ROBERTO MEINERT

**RELATO DE CASO DE HEPATITE COLESTÁTICA POR
EPSTEIN-BARR VÍRUS**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr.

Aroldo Prohmann de Carvalho.

Professora Orientadora: Profa. Lee I. Ching, M.D.

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2020**

MEINERT, YURI ROBERTO

RELATO DE CASO DE HEPATITE CRÔNICA POR EPSTEIN-BARR
VÍRUS / YURI ROBERTO MEINERT ; orientadora, LEE I-CHING ,
2020.

p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Medicina, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Hepatite. 3. Colestase. 4. Epstein-Barr
Virus. I. , LEE I-CHING. II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Graduação em Medicina. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Carlos e Marcia, por se abdicarem por mim, serem partes primordiais em minha educação e terem sido fundamentais para me tornar quem eu sou.

À Dra. Lee I-Ching pela atenção e dedicação a orientação desse trabalho. À Dra. Ana Paula Farina Pasinato (HU-UFSC) e ao Prof. Venâncio Avancini Ferreira Alves (FMUSP) pelas imagens da histopatologia do fígado e da pesquisa de EBV por hibridização in situ.

À minha companheira em todos os momentos, Giulia Zanolla, por fazer parte dessa jornada e estar comigo sempre com muito amor e carinho.

Agradeço a casa de minha formação, a Universidade Federal de Santa Catarina, por promover, em nível de excelência, o ensino médico em Santa Catarina há 60 anos.

RELATO DE CASO DE HEPATITE COLESTÁTICA POR EPSTEIN-BARR VÍRUS

Yuri Roberto Meinert¹

Lee I-Ching²

RESUMO

Objetivo: Este trabalho tem como objetivo relatar um caso clínico de hepatite colestática por Epstein-Barr Vírus, fato que constitui uma manifestação rara de apresentação da infecção pelo vírus.

Método: Coleta de dados clínicos e dos exames laboratoriais: bioquímicos, hematológicos e sorologias, a partir do prontuário médico do SAME-HU. Consulta de laudos pertinentes ao caso de histopatologia e imuno-histoquímica da biópsia hepática, da medula óssea e pesquisa de Epstein-Barr Vírus por método de imuno-histoquímico e Hibridização “in situ”, provenientes do arquivo do Serviço de Anatomia Patológica HU-UFSC.

Relato de caso: Este relato descreve um caso de paciente imunocompetente que inicia um quadro atípico de hepatite aguda colestática, mimetizando manifestações de hepatite viral hepatotrópica e hepatite autoimune. Após corticoterapia, evoluiu com anemia, linfopenia, e persistência de transaminases elevadas por mais de 6 meses. O diagnóstico de hepatite pelo Epstein-Barr Vírus foi feito através da pesquisa de hibridização in situ do vírus na biópsia hepática e pesquisa sorológica de IgM e IgG para Epstein-Barr Vírus. Paciente completa 20 meses de seguimento clínico com leve flutuação das transaminases, boa evolução clínica, sem necessidade de transplante hepático.

Conclusão: O presente caso pretende alertar para uma manifestação rara de um agente infeccioso muito comum na população do mundo e seu acometimento em órgão não usual. Demonstra a importância de considerar o Epstein-Barr Vírus como diagnóstico diferencial para hepatite colestática e icterícia e antes de início de terapia imunossupressora para hepatite autoimune.

Palavras chave: Hepatite; Epstein-Barr vírus, colestase

ABSTRACT

Objective: This study aims to report a clinical case of chronic hepatitis caused by Epstein-Barr Virus, with cholestasis, a rare manifestation of Epstein-Barr Virus infection in an immunocompetent patient.

Method: Clinical data and laboratory tests of biochemistry, haematology and immunology were collected from the Medical Record Service (SAME-HU). Pathology reports of liver biopsy, bone marrow biopsy, immunohistochemistry and hybridization "in situ" tests for detection of Epstein-Barr Virus, were retrieved from the archives of the Anatomic Pathology Service (SAP-HU-UFSC).

Case report: This report describes a case of cholestatic hepatitis, mimicking manifestations of hepatotropic viral hepatitis and autoimmune hepatitis. Follow up showed anaemia, lymphopenia, and persistence of elevated transaminases for more than 6 months, after a short course of corticotherapy. The diagnosis of hepatitis by the Epstein-Barr Virus was made through the research of in situ hybridization of the virus in liver biopsy and IgM and IgG positivity for Epstein-Barr Virus. Patient completes 20 months of clinical follow-up with slight fluctuation of transaminases, good clinical evolution, without parameters for liver transplantation.

Conclusion: The present case illustrates a rare manifestation in liver of a highly prevalent infectious agent and the importance of exclusion the Epstein-Barr Virus before starting immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis.

Keywords: Hepatitis; Epstein-Barr virus, cholestasis

INTRODUÇÃO

O Epstein-Barr vírus (EBV) é um membro da família dos herpes vírus humano com transmissão essencialmente através de secreções orofaríngeas^{1,2}. Do mesmo modo que ocorre nos demais herpes vírus, o EBV permanece latente no organismo mesmo após a resolução clínica da doença, não sendo eliminado do organismo³. O EBV foi descrito pela primeira vez em 1964, em crianças da África Central, por Denis Burkitt, através da pesquisa de células de um linfoma de comportamento atípico³.

O vírus apresenta-se de forma universal, com ocorrência em qualquer faixa etária, mas de forma predominante nos primeiros três anos de vida, principalmente nos países em desenvolvimento³. Em países economicamente desenvolvidos, entretanto, a infecção por EBV costuma acometer pessoas entre 10 e 30 anos. A idade influi de forma direta no modo de manifestação da doença, sendo que até 75% dos adolescentes apresentam a forma típica de MI (Mononucleose Infeciosa). Nas crianças, contudo, a infecção primária costuma apresentar-se de forma subclínica. Não há predomínio por etnia nem por sazonalidade específica³. Cerca de 90% a 95% da população do mundo possui a sorologia positiva para o EBV¹.

O EBV infecta as células do epitélio da orofaringe e células B, o que resulta em aparecimento de linfocitose com linfócitos atípicos e, conseqüentemente, aumento de células T CD8 citotóxicas¹. A forma de transmissão ocorre por via oral-oral, através do contato com a saliva que infectada pelo vírus. O pico de concentração do vírus nessas secreções costuma ser maior no período imediatamente seguinte a infecção, contudo, pode ser identificado em períodos de até 18 meses após as manifestações clínicas da doença³.

A sintomatologia mais comum da infecção por EBV é adenopatia cervical, febre e faringite^{1, 2}. Em mais de 90% dos casos relatados de mononucleose por EBV o fígado se mostrou acometido, embora mais comumente de forma autolimitada ou subclínica¹. Apresentações acompanhadas de hepatite com icterícia e colestase são raras, sendo observadas em menos de 5% dos casos⁴. Desfechos severos ou fatais também são incomuns, com aparecimento raro em indivíduos imunocompetentes e com mais frequência em imunodeprimidos¹.

Há relatos de que o EBV é responsável por desenvolver diversas doenças hepáticas autoimunes, tais como cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária e hepatite autoimune (HAI)⁴. O mecanismo sugerido por trás é o do mimetismo molecular, embora a maioria das teorias ainda estejam sob pesquisa^{5,6}. A HAI desencadeada por EBV é incomum e o seu diagnóstico é considerado difícil visto que muitas vezes uma infecção crônica e ativa por EBV pode levar a diagnósticos incorretos de hepatite autoimune mesmo por clínicos experientes⁶.

O diagnóstico de hepatite por EBV é geralmente realizado a partir da junção de dados clínicos com achados laboratoriais^{1,3}. Uma linfocitose com grande número de linfócitos atípicos e enzimas hepáticas elevadas são frequentemente observadas em conjunto com sorologias específicas para EBV ou anticorpos heterofilos. No início dos sintomas, grande parte dos pacientes apresentará a imunoglobulina IgM detectável para EBV, com desaparecimento após 4 a 6 semanas¹. Anticorpos IgG usualmente surgem no estágio de convalescência da doença¹.

A biópsia do fígado pode ser indicada caso o quadro clínico apresente-se de forma atípica, sendo um achado histopatológico característico o padrão difuso de linfócitos nos sinusoides e nos tratos portais com um achado na forma típica de **string of beads**^{1,7}. Técnicas auxiliares para diagnóstico incluem PCR e hibridização in situ de RNA codificado por EBV^{1,3,7}. A hibridização in situ de RNA codificado por EBV é muito mais sensível do que a imunohistoquímica para o antígeno do capsídeo viral, sendo relatado como método tão sensível quanto a reação em cadeia da polimerase (PCR)⁷.

A hepatite aguda ocasionada pelo EBV é um achado raro¹⁻⁸. Contudo, a maioria dos pacientes se recuperam totalmente sem nenhuma terapia específica, sendo necessário somente tratamento de suporte, sem uso de antivirais⁸. Este relato descreve os aspectos clínicos e histopatológicos de uma paciente jovem acometida pelo EBV com evolução para hepatite com colestase. A causa dessa manifestação clínica ainda não é totalmente compreendida.

RELATO DE CASO

Uma mulher de 24 anos, brasileira, branca, estudante, sem comorbidades, foi atendida em uma unidade de pronto atendimento queixando-se de prurido generalizado pelo corpo com evolução de uma semana, bem como alteração da coloração da urina e icterícia em esclera nos últimos 3 dias. Não relatou febre no período. A paciente não apresentava histórico de tabagismo ou etilismo, tampouco fazia uso de medicações ou drogas ilícitas.

Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, icterícia e com os sinais vitais estáveis. Não foram encontradas anormalidades em sua ausculta cardíaca e pulmonar. Seu exame abdominal foi considerado sem particularidades, com abdome plano, depressível, indolor a palpação e com ruídos hidroaéreos presentes.

Os exames laboratoriais evidenciaram a dosagem de bilirrubina total: 4,27 mg/dL, com fração direta: 3,00 mg/dL e indireta: 1,27 mg/dL, amilase: 52,0 U/L, transaminase oxalacética (AST): 1.347,0 U/L, transaminase pirúvica (ALT): 1409,0 U/L, fosfatase alcalina (FA): 436 U/L, gama glutamil transferase (GGT): 154 U/L, ureia: 19,0 mg/dL, tempo de protrombina (TAP) de 13,7 segundos, com a Relação Normalizada Internacional (RNI): 1,17. O hemograma da paciente apresentava hemoglobina: 12,0 g/dL, leucócitos: 3.000/ μ L, linfócitos típicos: 48,0% e plaquetas: 218.000/ μ L. As pesquisas sorológicas resultaram negativas para Sífilis, Vírus da Imunodeficiência Humana, Citomegalovírus, Hepatite A, Hepatite B e Hepatite C.

Ao exame ultrassonográfico não foram encontradas alterações na via biliar e nem alterações ao doppler de arterias hepáticas. Foi encontrada leve esplenomegalia, com baço medindo 15,2cm em seu maior eixo.

A paciente retornou para seguimento ambulatorial com manutenção da icterícia e prurido pelo corpo. Relatou episódios esporádicos de febre, predominantemente noturna, de 39,5° C. Ao exame físico apresentou fígado palpável a 4cm do rebordo costal bem como esplenomegalia. As transaminases permaneceram elevadas, com predomínio da ALT sobre AST. Foi realizada a biopsia hepática que evidenciou acentuado infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear, rico em linfócitos, no qual distinguiram-se raros plasmócitos e frequentes eosinófilos. Abundante componente inflamatório com frequentes focos necroinflamatórios dispersos com aumento da celularidade inflamatória sinusoidal (Figuras 1 e 2).

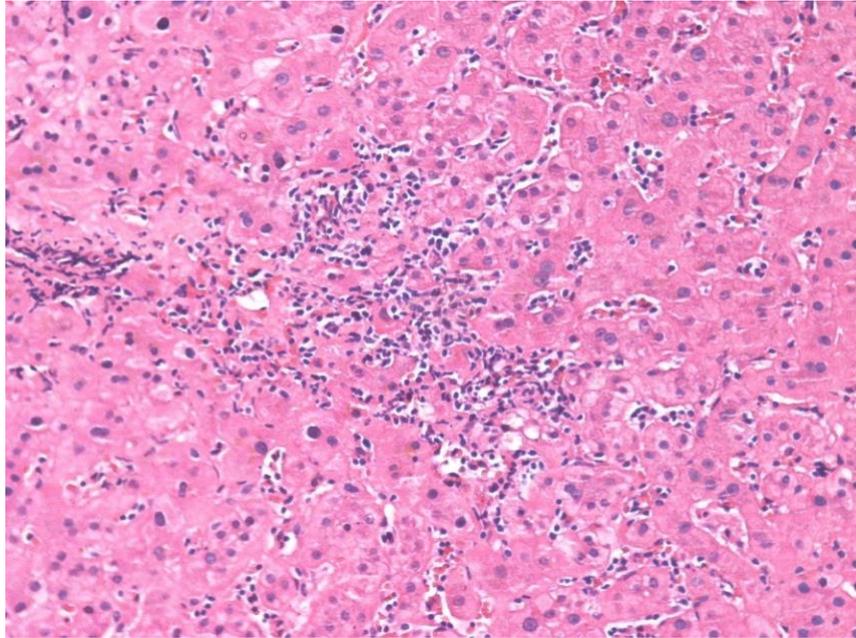


Figura 1 – Biopsia hepática revelando infiltrado inflamatório sinusoidal com focos necroinflamatórios hepatocitários (HE 50X)

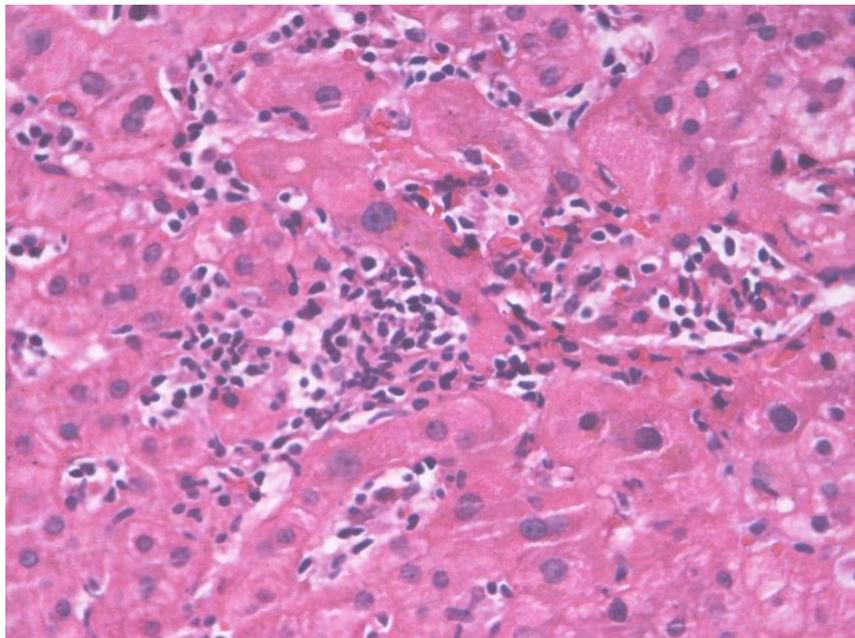


Figura 2 – Detalhe celular: Alterações inflamatórias revelando hepatócitos balonizados e moderado infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário. (HE 200X)

Foi iniciada a corticoterapia para a paciente considerando a hipótese de hepatite autoimune (HAI), visto que o score pré-tratamento somou 15 pontos (Tabela 1), considerado como HAI provável. Evoluiu sem melhora clínica após 1 mês de tratamento e com permanência das transaminases em níveis alterados. A paciente manteve o quadro de leucopenia às custas de linfopenia e foi referenciada ao serviço de Hematologia. Diante da evolução foram solicitadas a revisão imuno-histoquímica da lâmina da biopsia hepática, repetição de exames sorológicos e biopsia da medula óssea.

Tabela 1 – Score de hepatite autoimune.

| Parâmetro | Score | Score da Paciente |
|---|--------------|--------------------------|
| Sexo feminino | +2 | +2 |
| Relação FA/ALT | | |
| <1,5 | +2 | |
| 1,5 – 3,0 | 0 | +2 |
| >3,0 | -2 | |
| Gamaglobulina ou IgG | | |
| >2,0 | +3 | |
| 1,5 – 2,0 | +2 | |
| 1,0 – 1,5 | +1 | +2 |
| <1 | 0 | |
| FAN, AML ou anti-LKM1 | | |
| >1:80 | +3 | |
| 1:80 | +2 | |
| 1:40 | +1 | 0 |
| <1:40 | 0 | |
| Anti-mitocôndria positivo | -4 | 0 |
| Marcadores de hepatites virais | | |
| Reagente | -3 | +3 |
| Não Reagente | +3 | |
| Consumo de medicamentos hepatotóxicos | | |
| Presente | -4 | +1 |
| Ausente | +1 | |
| Consumo médio de álcool | | |
| <25g/dia | +2 | +2 |
| >60g/dia | -2 | |
| Histologia hepática: | | |
| Infiltrado periportal com necrose em saca bocado | +3 | |
| Infiltrado predominantemente linfoplasmocitário | +1 | |
| Hepatócitos em roseta | +1 | +3 |
| Nenhum dos acima | -5 | |
| Alterações biliares | -3 | |
| Outras alterações | -3 | |
| Outra doença autoimune (Própria ou familiar de 1º grau) | +2 | |
| TOTAL | | +15 |

Interpretação do score (Antes do tratamento): Diagnóstico definitivo de HAI:>15; diagnóstico provável de HAI: 10 a 15

Fonte: Adaptado de International Autoimmune Hepatitis Group,1999

As sorologias para Sífilis, Vírus da Imunodeficiência Humana, Citomegalovírus, Hepatite A, Hepatite B e Hepatite C resultaram em amostras não reagentes. Os valores de IgM e IgG para EBV foram de 1,25 e 19,2 S/CO (Valor de referência: reagente >1,1 S/CO), respectivamente, ambos considerados reagentes com base nos valores de referência do laboratório.

A biopsia de medula óssea evidenciou a amostra de medula óssea de padrão moderadamente hipocelular para a idade, com dismegacariocitose (Figura 3). Foi ausente a infiltração por linfoma na amostra. O novo laudo da biopsia hepática foi sugestivo de hepatite aguda com significativo infiltrado predominantemente linfocitário portal e intrasinusoidal de padrão típico de mononucleose. Devido a positividade para as sorologias do EBV foi realizada, por técnica de hibridização in situ, a pesquisa para o RNA codificado pelo EBV (Figura 4), a qual mostrou-se positiva.

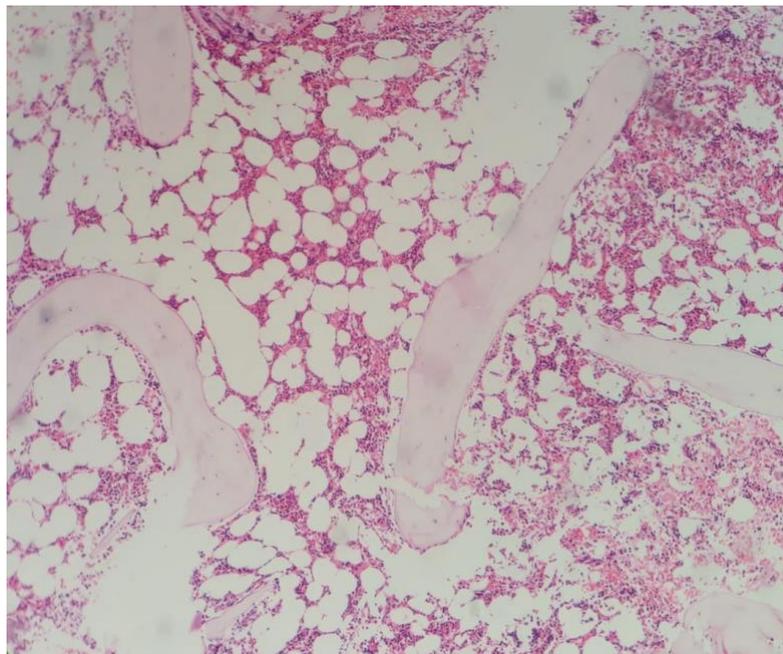


Figura 3 – Biopsia de medula óssea hipocelular para a idade com discreta linfocitose e dismegacariocitose. (H&E-100X)

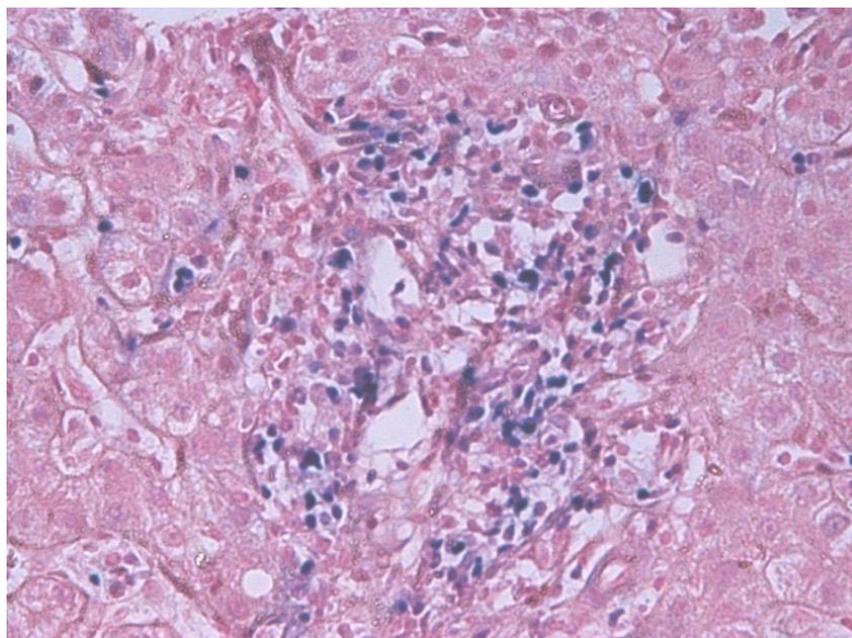


Figura 4 – Pesquisa de EBV-EBER por método de hibridização in-situ. Padrão nuclear positivo nos hepatócitos. (400X)

A paciente prosseguiu em acompanhamento ambulatorial até os 20 meses da data de admissão com tratamento suportivo e exames laboratoriais seriados (Tabela 2). Apresentou melhora nos níveis das transaminases e evoluiu de forma clinicamente estável.

Tabela 2 – Exames Laboratoriais

| | Admissão | 2° mês | 4° mês | 5° mês | 7° mês | 9° mês | 10° mês | 20° mês |
|---------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| *Hb (g/dl) | 12,0 | - | 11,3 | 12 | 11,4 | 2520 | 11,2 | 11,7 |
| Leucócitos (p/mm3) | 3.000 | - | 3820 | 2750 | 2730 | 2520 | 2240 | 2860 |
| *AST (U/L) | 1.347 | 916 | 851 | 574 | 828 | 735 | 510 | 163 |
| *ALT (U/L) | 1.409 | 1886 | 2081 | 938 | 1308 | 1148 | 965 | 236 |
| *FA | 436 | - | 365 | 450 | 480 | - | - | 124 |
| *GGT | 154 | - | 265 | 191 | 232 | - | - | 72 |
| *BT (mg/dL) | 2,8 | 2,7 | 1,2 | - | 1,6 | - | 1,0 | 0,5 |
| *BD (mg/dL) | 2,3 | 2,2 | 1,0 | - | 1,3 | - | 0,6 | 0,1 |

*Hb: Hemoglobina; AST: Aspartato Aminotransferase; ALT: Alanina Aminotransferase; BT: Bilirrubina Total; BD: Bilirrubina Direta; FA: Fosfatase Alcalina; GGT:Gama Glutamil Transferase.

DISCUSSÃO

O EBV é o vírus humano mais potente capaz de se transformar *in vivo*. Sua presença é detectada em mais de 90% dos humanos, sem necessariamente causar alguma doença⁹. O contágio é feito através da saliva, sendo o sítio de infecção a área denominada de anel linfático de Waldeyer. Após a infecção, a replicação viral ocorre em células B imaturas, as quais são transformadas em linfoblastos e células B de memória. O vírus replicado permanece na saliva como fonte de transmissão⁹.

De forma menos frequente, indivíduos com infecção primária por EBV podem cursar com aparecimento de hepatite aguda com colestase¹⁰. Cerca de 10% das hepatites agudas são originadas a partir de toxicidade por fármacos e o quadro clínico possui similaridades com uma hepatite aguda viral¹¹. No presente caso a paciente não fez uso de nenhuma medicação ou droga.

Para confirmar o diagnóstico de infecção hepática por EBV teve-se que realizar nova análise de lâminas arquivadas no laboratório de patologia da biopsia hepática realizada anteriormente, na qual foi possível, através de técnica de hibridização “*in-situ*”, detectar a presença viral no tecido hepático da porção nuclear do RNA EBER.

Este caso destaca a importância de se realizar um completo diagnóstico diferencial entre hepatite por EBV e hepatite de origem autoimune (HAI). O tratamento de escolha para a HAI é a terapia imunossupressora, fato que pode desencadear a reativação do EBV ou persistência da infecção e prolongar o curso da doença⁵. A integração de uma equipe multidisciplinar é fundamental para investigação diagnóstica baseada em diagnósticos diferenciais de outras etiologias infecciosas, assim como causas para linfocitose hepática, tais como linfomas e HAI. A paciente não apresentou resposta ao tratamento para HAI, fato que, em um primeiro momento, tornou essa hipótese descartada. Há de se considerar, contudo, que o desenvolvimento de HAI induzida pela infecção pelo Epstein-Barr Vírus ainda é uma evolução possível para esse caso e, portanto, seguimento clínico e acompanhamento laboratorial periódico deve ser mantido até o completo restabelecimento clínico e laboratorial.

O presente caso apresentou hiperbilirrubinemia de padrão predominantemente direto associado a aumento das enzimas AST e ALT, fato que implica em lesão hepática mista, compatível com hepatite com colestase. O mecanismo pelo qual a alteração hepática causada pelo EBV ocorre ainda possui sua etiologia desconhecida. Estudos sugerem que variadas causas podem dar origem ao fenômeno, tais como: dano oxidativo; infecção direta dos linfócitos pelo

vírus no epitélio biliar; diminuição da atividade dos sistemas de transporte sinusoidal e canalicular induzida por citocinas e disfunção das organelas dos hepatócitos¹¹.

Realizar investigação precoce pelo vírus em indivíduos com função hepática anormal e febre bem como a exclusão de obstrução biliar extra-hepática através de exames de imagem podem estabelecer o diagnóstico, evitando o uso de técnicas invasivas e custosas, como a biopsia hepática¹⁰.

A maioria dos doentes com hepatite por EBV se recupera de maneira espontânea, sendo necessário somente tratamento de suporte^{11,10}. O uso de corticoides e antivirais não demonstraram eficácia e é tratado como controverso na literatura¹¹.

CONCLUSÃO

O presente caso pretende alertar para uma manifestação rara de um agente infeccioso muito comum na população do mundo e seu acometimento em órgão não usual. Demonstra a importância de considerar o Epstein-Barr Vírus como diagnóstico diferencial para hepatite colestática e icterícia e antes de início de terapia imunossupressora para hepatite autoimune.

REFERÊNCIAS

1. Shula Schechter, Laura Lamps; Epstein-Barr Virus Hepatitis: A Review of Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 1 October 2018; 142 (10): 1191–1195.
2. Moreira, Eunice, Machado, Ângela, Machado, Leonilde, Xavier, Célia, Monteiro, Cláudia, Cunha, Joaquim, & Garrido, Cristina. (2011). Infecção pelo vírus Epstein Barr e hepatite. *Nascer e Crescer*, 20(2), 73-75.
3. Oliveira, Juliana Linhares de. O vírus Epstein-Barr e a mononucleose infecciosa. *Rev Bras Clin Med*, São Paulo, v. 06, n. 10, p. 535-543, nov. 2012
4. Khoo, A. (2016). Acute cholestatic hepatitis induced by Epstein–Barr virus infection in an adult: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 10(1), 75.
5. Ramachandran, K., Agarwal, R., Bihari, C., Bhatia, V., & Gupta, E. (2020). Diagnostic dilemmas in Epstein-Barr virus hepatitis mimicking autoimmune hepatitis: A case report. *Journal of family medicine and primary care*, 9(5), 2502–2504.
6. Petrova, M., & Kamburov, V. (2010). Epstein-Barr virus: silent companion or causative agent of chronic liver disease?. *World journal of gastroenterology*, 16(33), 4130–4134.
7. Alves V. (2018). Acute Viral Hepatitis: Beyond A, B, and C. *Surgical pathology clinics*, 11(2), 251–266.
8. Uluğ, M., Celen, M. K., Ayaz, C., Geyik, M. F., & Hoşoğlu, S. (2010). Acute hepatitis: a rare complication of Epstein-Barr virus (EBV) infection. *Journal of infection in developing countries*, 4(10), 668–673.
9. Kanderi, T., & Khoory, M. S. (2020). Infectious mononucleosis mimicking Epstein–Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified. *International Journal of Hematologic Oncology*, (0), IJH26.
10. Shah, J., Lingiah, V., Pysopoulos, N., & Galan, M. (2020). Acute Liver Injury due to Severe Epstein-Barr Virus Infection. *ACG case reports journal*, 7(2).
11. Salgado, C., Garcia, A., Rúbio, C., & Cunha, F. (2017). Infectious Mononucleosis and Cholestatic Hepatitis: A Rare Association. *Acta Médica Portuguesa*, 30(12), 886-888
12. Negro F. The paradox of Epstein-Barr virus-associated hepatitis. *J Hepatol*. 2006;44(5):839-841. doi:10.1016/j.jhep.2006.03.002.

Apêndice

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Relato de Caso

Título do Estudo: **Relato de caso de hepatite colestática por Epstein-Barr Vírus**

Pesquisador Responsável: Dra. Lee I-Ching

O Senhor (a) xxxx está sendo convidado a autorizar que façamos o Relato de Caso da doença que a acometeu. Um estudo do tipo Relato de Caso é uma descrição dos fatos clínicos e das características importantes sobre os sintomas e sobre o vírus que causou a infecção. Os estudos do tipo Relato de Caso são publicados em revistas científicas e têm o objetivo de informar aos médicos e outros profissionais da saúde sobre uma doença ou infecção que ocorre mais raramente para informar o problema e poder beneficiar outros pacientes.

Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta do presente documento é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua autorização para escrever de forma científica sobre a doença que a acometeu por se tratar de uma manifestação incomum da doença.

Objetivo do Estudo

Relatar o caso de um paciente com o diagnóstico de Hepatite por Epstein-Barr vírus para apresentação em forma de trabalho de conclusão de curso (TCC).

Se o Senhor(a) concordar em autorizar este estudo, será feita consulta ao seu prontuário para coletar dados referentes aos exames realizados, medicamentos utilizados e a história da doença que você teve. Também iremos obter resultados dos exames no sistema de registro do Laboratório do HU e do Serviço de Radiologia também do HU. Em momento nenhum iremos expor a sua identidade, nem coletar dados desnecessários.

Risco e Benefícios para o participante

No relato do caso não será mencionado o nome do paciente, nem suas iniciais. No entanto, por ter apenas um participante, este tipo de estudo tem maior chance de quebra de sigilo. Os pesquisadores se comprometem a manter absoluto sigilo dos dados que serão mantidos sob responsabilidade da pesquisadora responsável, Dra. Lee I-Ching.

Confidencialidade e Liberdade de Retirar o Consentimento

Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões e/ou publicações (revistas, jornais científicos e de circulação), contudo, sua identidade não será revelada durante essas apresentações.

O senhor(a) tem liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento, sem ter que apresentar justificativa, bastando para isso entrar em contato com a pesquisadora responsável.

Nos comprometemos a seguir a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas resoluções complementares. Asseguramos seu direito a ressarcimento, caso haja alguma despesa comprovadamente decorrente deste estudo. Da mesma forma, asseguramos o seu direito a indenização se houver dano decorrente deste estudo, comprovado na forma da lei.

Quem Devo Entrar em Contato em Caso de Dúvida

No caso de dúvidas relacionadas ao estudo, a Dra. Lee I-Ching poderá ser encontrada no Hospital Universitário – HU/UFSC, ou pelo telefone (48) 3721-8045 ou e-mail leeiching@hotmail.com

Se houver dúvidas sobre os direitos dos participantes, o senhor(a) poderá entrar em contato com o Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH/UFSC) situado no Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401, Trindade, Florianópolis/SC. CEP 88.040-400 ou pelo do telefone (48) 37216094 ou então pelo e-mail cep.propesq@contato.ufsc.br.

Declaração de Consentimento

Concordo que o meu caso seja apresentado na forma de Relato de Caso.

Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como a importância deste estudo, seus possíveis benefícios e riscos. Tive oportunidade de perguntar sobre o estudo e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Entendo que estou livre para decidir não participar desta pesquisa.

Eu autorizo a utilização do prontuário médico pelos pesquisadores.

Receberei uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido assinada e datada.

Entendo que ao assinar este documento, não estou abdicando de nenhum de meus direitos legais.

Nome

Data

Assinatura

Assinatura da pesquisadora responsável

Data

Professora Dra. Lee I-Ching

Importante: Este documento é elaborado e deverá ser assinado em duas vias: uma será entregue ao responsável e a outra via ficará com o pesquisador.

Todas as páginas deverão ser rubricadas pelo pesquisador e pelo responsável pela autorização.

ANEXOS

NORMAS ADOTADAS

Esse trabalho foi realizado utilizando as condições de submissão da Revista Arquivos Catarinenses de Medicina, disponível no website: <http://www.acm.org.br>

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. Declaro que o artigo é original; que não foi publicado na íntegra e não está sendo submetido a outro periódico e nem o será, enquanto estiver sob apreciação desta revista; que todos os autores estão de acordo com a versão final do trabalho; que a revista Arquivos Catarinenses de Medicina passa a ter direitos autorais sobre o artigo, caso ele venha a ser publicado e que aceitaremos as decisões do corpo editorial do periódico, quanto à necessidade de revisões ou modificações, não cabendo recursos, em caso de recusa inicial, em decorrência do não cumprimento dos princípios éticos ou de erros significativos de metodologia, ou após a revisão dos mesmos.
2. O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word.
3. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em [Diretrizes para Autores](#), na página Sobre a Revista.
4. Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em assegurando a avaliação pelos pares cega foram seguidas.
5. Orientações para a preparação dos originais:

O processador de texto a ser utilizado deve ser Microsoft Word (Office®). Fontes Times New Roman tamanho 11, justificado, espaçamento entre linhas 1,5.

Tamanho máximo dos originais (incluindo referências bibliográficas):

- a) Artigos originais: 15 páginas;
- b) Artigos de atualização e revisão: 15 páginas;
- c) Relatos e estudos de casos: 5 páginas.

As seções deverão ter a seguinte ordem: folha de rosto, resumo em português, resumo em inglês (abstract), introdução, métodos, resultados, discussão, conclusão, referências bibliográficas, tabelas, quadros e ilustrações.

O original, incluindo tabelas, quadros, ilustrações e referências bibliográficas, deve seguir os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas", publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (1).

a) Folha de rosto: deve conter o título do artigo em português e em idioma inglês, ambos de forma concisa; o nome pelo qual cada autor é conhecido, com seu grau acadêmico mais alto e sua filiação institucional (a titulação deve ser inserida no texto como nota de rodapé); o nome do(s) departamento(s) e da(s) instituição(ões) às quais o trabalho deve ser atribuído; endereço eletrônico (e-mail) de todos os autores; município e unidade federativa e país; e a(s) fonte(s) de financiamento, sob a forma de verbas, de equipamento, de drogas, ou todas elas.

b) Resumo em português: redigido na segunda página, com até 250 palavras, apresentando o contexto da pesquisa, os objetivos que à alcançar, o enquadramento metodológico e as principais conclusões. A formatação do texto no resumo é sem recuo de parágrafo e o espaçamento entre linhas é simples. Abaixo do resumo, indicar as palavras-chaves, compostas de no máximo 5 descritores que necessariamente precisam estar contidas no resumo.

c) Resumo em inglês: (Abstract): tradução do resumo para o idioma inglês, cuidando para não utilizar tradutores eletrônicos, uma vez que a transcrição literal pode induzir a interpretações equivocadas.

d) Introdução: contextualização do tema pesquisado, contemplando os objetivos geral e específicos do estudo, as eventuais hipóteses e os motivos que justificam a realização do estudo.

e) Revisão de literatura: texto que englobe os conceitos ou definições dos autores utilizados na pesquisa e que constam nas referências bibliográficas.

f) Procedimentos Metodológicos: informar o enquadramento da pesquisa e os métodos utilizados no estudo.

g) Texto da Pesquisa: deve apresentar a investigação efetuada e as análises possíveis a partir dela, todas sustentadas na literatura constante na revisão de literatura e referências bibliográficas.

h) Conclusões e Considerações finais: retomada da pesquisa, indicando as principais conclusões e eventuais aplicações. Além disto deve especificar se os objetivos definidos foram alcançados ou se necessitam de estudos futuros.

i) Referências: devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto. Devem ser utilizados números arábicos, entre parênteses e sobrescritos, sem espaço entre o número da citação e a palavra anterior, e antecedendo a pontuação da frase ou parágrafo [Exemplo: cuidado⁽⁵⁾]. O número máximo de referência é de 50 e o ano de publicação das referências não poderá ser maior do que 10 anos da data do manuscrito submetido, admitindo-se considerar maior prazo em casos em que não exista comprovadamente autores mais atuais com mesma abordagem. Devem ser formatadas no Estilo Vancouver (<http://www.bu.ufusc.br/ccsm/vancouver.html>). (Quando o número de autores ultrapassar à 3 somente os 3 primeiros devem ser citados, seguidos da expressão et al.).

j) Tabelas (elementos demonstrativos como números, medidas, percentagens, etc.): cada tabela deve ser numerada na ordem de aparecimento no texto, e com um título sucinto, porém, explicativo. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no cabeçalho. A tabela segue a norma NBR 14724:2011 subitem 5.9, que por sua vez, remete as Normas de Apresentação Tabular do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (1993). A tabela apresenta os seguintes elementos: título, cabeçalho, conteúdo, fonte e, se necessário, nota(s) explicativa(s) (geral e/ou específica). É dividida por o mínimo possível de linhas na horizontal e as bordas laterais não podem ser fechadas. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas, não usar espaços para separar colunas. Exemplo:

Tabela 1 – Modelo de tabela

| ÁREAS | UNESP | UNICAMP | USP | TOTAL |
|-----------------------|--------------|----------------|------------|--------------|
| Interdisciplinar | 2 | 2 | 2 | 6 |
| Biológicas e da Saúde | 2 | 2 | 2 | 6 |
| Exatas e Tecnológicas | 2 | 2 | 2 | 6 |
| Humanas e Artes | 2 | 2 | 2 | 6 |
| TOTAL | 8 | 8 | 8 | 24 |

Fonte: Modelo de fonte.

Nota: Modelo de nota.

k) Quadros (elementos demonstrativos com informações textuais): embora siga especificações semelhantes as informadas nas tabelas (título, fonte, legenda, nota(s) e outras informações necessárias), terá suas laterais fechadas e sem limite de linhas horizontais.

l) Figuras (fotografias, desenhos, gráficos): devem ser colocadas com título e legenda, e numeradas na ordem de aparecimento do texto. Gráficos devem ser apresentados em preto e branco e somente em duas dimensões. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito, fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação.

m) Abreviaturas: devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas, ao serem mencionadas pela primeira vez. Jamais devem aparecer no título ou no resumo.

Orientações sobre alguns tipos de publicações

Artigos de revisão e atualização:

Os artigos de revisão e atualização deverão ser apresentados no mesmo formato que os artigos originais, contendo página de rosto, título, resumo e descritores em português e inglês, texto, referências bibliográficas, tabelas e figuras. O número máximo de páginas não deverá exceder a 15.

Relatos de casos:

Devem conter página de rosto com as mesmas informações exigidas e explicitadas anteriormente. O texto deverá conter uma introdução breve, que situa o leitor em relação à importância do assunto e mostra os objetivos da apresentação do(s) caso(s) em questão; o relato resumido do caso, bem como os comentários relevantes e comparados à literatura. O relato de caso não deverá exceder a quatro páginas.

Artigos de Revisão ou Relatos de casos, não poderão utilizar-se de bibliografias com mais de 10 anos entre a data do material referenciado e a data da submissão. Na hipótese de não existir literatura tempestiva, o

artigo de revisão deixa de ter relevância ao seu propósito e o relato de caso superficial. A título de exceção, pode se avaliar casos devidamente fundamentados por um autor sênior.

Resumos de dissertações e teses:

Referências:

1. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. JAMA 1997;277:927-34.

2. Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DJ, Gardner MJ. More informative abstracts revisited. Ann Intern Med 1990;113:69-76.

3. BIREME - Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. DeCS - Descritores em ciências da saúde: lista alfabética. 2ª ed. Ver. Amp. São Paulo: BIREME; 1992.111p.

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

Sites de ajuda:

1. Como elaborar referências bibliográficas, segundo o Estilo de Vancouver. <http://www.bu.ufsc.br/ccsm/vancouver.html>

2. Como obter ORCID ? <https://bibliotecafea.com/>

3. Normas de apresentação tabular conforme o IBGE <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv23907.pdf>

Lista de Checagem:

Recomenda-se que os autores utilizem a lista de checagem abaixo para certificarem-se de que todo o material requerido está sendo enviado. Lembramos que só serão aceitos para avaliação artigos que estejam dentro das normas desta publicação.

- Página de rosto com todas as informações solicitadas.
- Resumo em português e inglês com descritores.
- Texto contendo introdução, método, resultados e discussão.
- Inclusão da informação sobre aprovação do trabalho por Comitê de Ética em Pesquisa Médica.
- Referências bibliográficas no estilo Vancouver, numeradas por ordem de aparecimento no texto.
- Tabelas numeradas por ordem de aparecimento.
- Gráficos numerados por ordem de aparecimento.
- Figuras identificadas e com legendas.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA CEPESH-UFSC

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Revisão da literatura e relato de caso de hepatite por EBV

Pesquisador: LEE I CHING

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 38066620.0.0000.0121

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.340.358

Apresentação do Projeto:

Trata o presente estudo de trabalho de conclusão de curso intitulado "Revisão da literatura e relato de caso de hepatite por EBV", do aluno Yuri Roberto Meinert, sob a orientação da professora Lee I Ching do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Será um projeto do tipo "relato de caso", em que os pesquisadores farão um estudo observacional descritivo através da revisão de prontuário para coleta da história clínica, dados de exames complementares e dados laboratoriais realizados no HU-UFSC.

O resumo do trabalho apresentado na Plataforma Brasil informa: "Trata-se de um estudo observacional descritivo na forma de um relato de caso de uma mulher, 24 anos, estudante, que apresentou um caso de hepatite aguda com colestase devido a uma infecção pelo Epstein-Barr vírus. Toda a pesquisa será realizada no HU-UFSC com base na consulta do prontuário médico da paciente. Não será necessária nenhuma abordagem futura a paciente, visto que se trata de um caso com desfecho já concluído. O consentimento da paciente, assinatura do TCLE, será obtida através de contato telefônico, envio e coleta do documento".

Objetivo da Pesquisa:

Relatar um caso de apresentação atípica de infecção por EBV na forma de hepatite com colestase.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 4.340.358

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os pesquisadores citam o risco de quebra de confidencialidade, que poderia resultar em danos psicológicos, morais e/ou materiais: "Os riscos desse relato estariam relacionados a quebra da confidencialidade mediante a divulgação de dados e identificação não autorizada pela paciente. O qual resultaria em danos psicológicos e morais e/ou materiais a paciente ou a terceiros. Porém, todos os cuidados serão tomados para que a identidade da paciente não seja revelada e a autorização para uso de imagens e dados será obtida expressamente por meio de termo de consentimento livre e esclarecido".

Benefícios:

Segundo os pesquisadores, "O estudo contribuirá para aprimoramento do diagnóstico e abordagem terapêutica dos pacientes com essa doença. Permitirá o compartilhamento e divulgação da conduta médica para aprimoramento de abordagens médicas para futuros casos de hepatite por EBV".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sendo um caso raro, o seu relato pode contribuir para ampliar o conhecimento da comunidade acadêmica e médica sobre a sua ocorrência.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- 1) Folha de Rosto está assinada pela responsável da pesquisa, LEE I CHING, e pelo professor-coordenador do curso de medicina, Aroldo Prohmann de Carvalho, em 11/09/2020. A verificação do documento no Assina UFSC identifica a assinatura digital de Lee I Ching.
- 2) Carta de anuência: apresenta carta de anuência assinada pela gerente de ensino e pesquisa do HU-UFSC-EBSERH, Rosemeri Maurici da Silva, em 11/09/2020.
- 3) TCLE: apresenta um TCLE para o participante da pesquisa, que contempla as exigências da resolução 466/2012.
- 4) Cronograma: A previsão de término do estudo é 14/11/2020.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-8084 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 4.340.358

- 5) Orçamento: informa despesas de R\$ 0,00.

Recomendações:

No TCLE, solicita-se retirar a palavra vantagem quando se trata de benefícios da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conclusão: Todas as pendências foram resolvidas. Pela aprovação

- 1) Acessamos o sistema "Assina UFSC" para verificação das assinaturas digitais da Folha de Rosto e o sistema identificou apenas a assinatura da pesquisadora responsável no documento incluído. Acreditamos que possa ter ocorrido alguma modificação no documento em momento posterior à aposição da assinatura do coordenador, o que invalida o documento. Desta forma, solicitamos que seja inserida nova folha de rosto, com assinaturas válidas.
- 2) Explicitar o período de coleta de dados no cronograma da Plataforma Brasil, no projeto de pesquisa e em eventuais outros documentos anexados, levando em conta o tempo de tramitação do processo no CEP.
- 3) No TCLE, solicita-se retirar a palavra vantagem quando se trata de benefícios da pesquisa.
- 4) Incluir carta de resposta às pendências listando as pendências levantadas, na ordem indicada pelo parecer, e as providências tomadas para resolvê-las.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-8094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 4.340.358

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|-------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1627282.pdf | 01/10/2020 18:57:17 | | Aceito |
| Outros | CARTA_RESPOSTA.docx | 01/10/2020 18:56:52 | YURI ROBERTO MEINERT | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_CEP.doc | 01/10/2020 18:56:17 | YURI ROBERTO MEINERT | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | EBV_PROJETO_CORRIGIDO.doc | 01/10/2020 18:56:06 | YURI ROBERTO MEINERT | Aceito |
| Folha de Rosto | FOLHADEROSTOASSINADA_LEE_AROLDO.pdf | 01/10/2020 18:55:24 | YURI ROBERTO MEINERT | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | DECLARACAO_ROSEMARI.pdf | 11/09/2020 16:55:13 | YURI ROBERTO MEINERT | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 15 de Outubro de 2020

Assinado por:
Maria Luiza Bazzo
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-8094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br