

AVANÇOS NAS INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS CONTRA O VÍRUS EPSTEIN-BARR: UMA REVISÃO DAS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Data de submissão: 29/09/2024

Data de aceite: 01/11/2024

Jessica Lino Costa

Universidade de Vassouras Vassouras -
Rio de Janeiro

Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/4376300505281781>

RESUMO: O vírus Epstein-Barr (EBV) é um dos vírus mais prevalentes na população, associado a cânceres, doenças autoimunes e complicações pós-transplante. A pesquisa recente enfatiza a importância da monitorização da carga viral, terapias celulares como o Tabelecleucel e o uso de antivirais como o famciclovir no manejo das infecções por EBV. Estratégias nutricionais também são relevantes, mostrando que a dieta pode influenciar a resposta imune. A personalização das terapias é crucial para minimizar os riscos de complicações associadas à reativação do vírus, destacando a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no tratamento de pacientes com infecções complexas.

PALAVRAS-CHAVE: *herpesvirus humano 4; vírus; EBV.*

ADVANCES IN THERAPEUTIC INTERVENTIONS AGAINST EPSTEIN-BARR VIRUS: A REVIEW OF CLINICAL IMPLICATIONS

ABSTRACT: Epstein-Barr virus (EBV) is one of the most prevalent viruses in the population, associated with cancers, autoimmune diseases, and post-transplant complications. Recent research emphasizes the importance of monitoring viral load, cellular therapies like Tabelecleucel, and the use of antivirals such as famciclovir in managing EBV infections. Nutritional strategies are also relevant, showing that diet can influence immune response. Personalization of therapies is crucial to minimize risks of complications associated with viral reactivation, highlighting the need for a multidisciplinary approach in treating patients with complex infections.

KEYWORDS: *herpesvirus 4 human; virus; EBV.*

INTRODUÇÃO

O vírus Epstein-Barr (EBV) é um membro da família dos vírus herpes e é reconhecido como um dos vírus mais prevalentes na população mundial. Estima-se que aproximadamente 90% da população adulta esteja infectada com o EBV, geralmente durante a infância ou adolescência, quando a infecção é frequentemente assintomática. No entanto, a infecção pelo EBV está associada a diversas condições clínicas, incluindo cânceres, doenças autoimunes e complicações pós-transplante, o que torna o entendimento das implicações clínicas do EBV de extrema importância (JIANG et al., 2021).

A associação do EBV com cânceres, em particular, é uma área de intensa pesquisa. O vírus está envolvido na patogênese de vários tipos de câncer, incluindo o carcinoma nasofaríngeo e o linfoma de Burkitt. O EBV pode induzir transformações malignas através da produção de proteínas que interferem com a regulação do ciclo celular e a apoptose, facilitando a sobrevivência das células infectadas (AOKI et al., 2022). O entendimento desse mecanismo é crucial para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas direcionadas, que buscam inibir a ação do vírus e, assim, prevenir a progressão do câncer.

Além da sua associação com neoplasias, o EBV também tem um papel significativo em doenças autoimunes. Estudos sugerem que a infecção por EBV pode desencadear uma resposta imune aberrante, contribuindo para a patogênese de doenças como a esclerose múltipla e o lúpus eritematoso sistêmico. A reativação do EBV em indivíduos com predisposição genética pode exacerbar a atividade autoimune, levando a uma deterioração do estado clínico (GONZALEZ et al., 2023).

Complicações associadas ao EBV em pacientes imunocomprometidos, como aqueles que receberam transplante de células-tronco hematopoéticas, são uma preocupação crescente. A reativação do EBV nestes pacientes pode resultar em doenças linfoides pós-transplante, que estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade nesta população. A profilaxia e o manejo da reativação do EBV são essenciais para melhorar os desfechos clínicos em pacientes submetidos a esses procedimentos (LIU et al., 2024).

Nos últimos anos, houve avanços significativos nas intervenções terapêuticas direcionadas ao EBV. O monitoramento da carga viral de EBV no plasma tem se mostrado um biomarcador promissor para prever desfechos clínicos em pacientes com neoplasias associadas ao vírus. A utilização de Tabelecleucel, uma terapia celular direcionada ao EBV, demonstrou eficácia na redução da carga viral em pacientes com doenças linfoides pós-transplante, refletindo uma nova abordagem no tratamento das infecções virais (NIKIFOROW et al., 2024).

Além das terapias direcionadas, a terapia celular específica para o EBV, que envolve o uso de células T modificadas para reconhecer e atacar células infectadas pelo vírus, apresenta um grande potencial no tratamento de infecções persistentes. Ensaios clínicos têm demonstrado que essa abordagem pode reverter a imunossupressão e melhorar a resposta imune em pacientes pediátricos (KELLER et al., 2024).

A eficácia de antivirais, como o famciclovir, na atividade do EBV também foi amplamente estudada, mostrando que a administração de medicamentos antivirais pode mitigar a replicação viral, reduzindo a carga viral e os sintomas associados a infecções por EBV (DOBSON et al., 2024). Esse tipo de abordagem se torna ainda mais relevante quando se considera a necessidade de prevenção da reativação do EBV em populações de alto risco, como pacientes submetidos a transplantes.

A suplementação nutricional emerge como uma estratégia adicional no manejo das infecções por EBV. Pesquisas recentes indicam que intervenções dietéticas podem influenciar a resposta imune e ajudar a controlar a atividade viral. A nutrição adequada pode desempenhar um papel crucial no suporte à saúde imunológica, especialmente em indivíduos imunocomprometidos (LINDEN et al., 2023).

O impacto da terapia imunossupressora na resposta ao EBV é outro fator que requer atenção. A depleção de células B, uma estratégia comum em tratamentos de doenças autoimunes, pode influenciar negativamente a resposta do sistema imunológico ao EBV, aumentando o risco de complicações associadas à reativação do vírus (RØD et al., 2023). Portanto, a personalização das terapias e o monitoramento cuidadoso da resposta imune são cruciais para minimizar os riscos.

As terapias alogênicas específicas para múltiplos vírus, incluindo o EBV, estão ganhando destaque no tratamento de infecções virais refratárias. A pesquisa nessa área sugere que a abordagem de múltiplas infecções virais pode oferecer novas esperanças para pacientes com infecções complexas (PFEIFFER et al., 2023). Essa tendência reflete uma evolução nas estratégias terapêuticas, onde a compreensão da dinâmica do EBV pode informar práticas clínicas mais eficazes.

Diante de todas essas considerações, a importância de abordagens multidisciplinares no tratamento das infecções por EBV não pode ser subestimada. A integração de diferentes especialidades médicas é fundamental para desenvolver estratégias de manejo que considerem tanto as complicações associadas ao EBV quanto as condições clínicas coexistentes. A colaboração entre oncologistas, hematologistas, imunologistas e nutricionistas é essencial para otimizar os cuidados dos pacientes e melhorar os desfechos clínicos.

Assim, a investigação contínua sobre o EBV, suas implicações clínicas e as intervenções terapêuticas associadas é vital. O avanço das tecnologias e a pesquisa em curso prometem moldar um futuro mais eficaz no manejo das infecções por EBV, oferecendo novas esperanças para aqueles afetados pelo vírus.

O objetivo deste trabalho foi revisar e discutir as implicações clínicas da infecção pelo vírus Epstein-Barr, explorando as mais recentes intervenções terapêuticas, incluindo monitoramento da carga viral, terapias celulares, uso de antivirais e estratégias nutricionais, a fim de aprimorar o manejo das doenças associadas ao EBV e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes afetados.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “herpesvirus 4 human”, “vírus”, “EBV” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2020 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 28038 trabalhos analisados e selecionados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos (2020-2024), resultou em um total de 4065 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clinico, ensaio clinico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 60 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 58 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 32 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 20 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

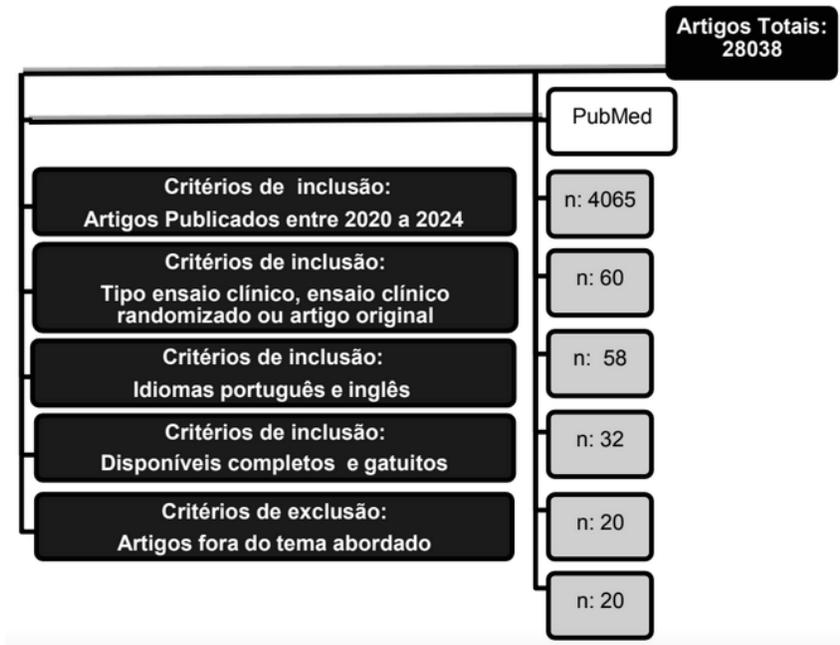


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)

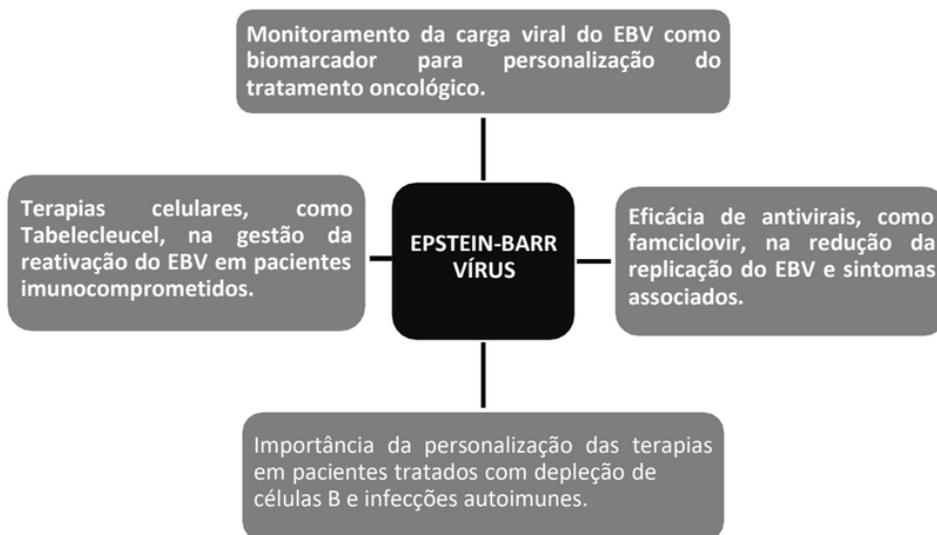


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

A infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) está associada a diversas condições clínicas, incluindo cânceres, doenças autoimunes e complicações pós-transplante. A pesquisa sobre EBV evoluiu nos últimos anos, concentrando-se em intervenções terapêuticas e suas implicações clínicas. Uma análise comparativa das mais recentes publicações sobre o EBV revela padrões emergentes na forma como as intervenções médicas são adaptadas e aplicadas no manejo de doenças relacionadas ao EBV, como o carcinoma nasofaríngeo (NPC) e o linfoma difuso de células B.

Um dos estudos relevantes é o de Lin et al. (2024), que demonstra que a mudança inicial na carga de DNA do EBV no plasma e o nível do genoma lítico viral podem prever positivamente os desfechos clínicos em pacientes com NPC recorrente ou metastático submetidos a terapia com inibidores de PD-1. Essa descoberta sugere que o monitoramento dos níveis de DNA do EBV pode ser crucial para personalizar tratamentos em oncologia, especialmente em cenários onde a resposta imunológica é fundamental para o sucesso terapêutico. A importância do DNA do EBV como biomarcador foi também ressaltada no estudo de Xu et al. (2022), que encontrou uma associação significativa entre a carga plasmática de DNA do EBV e os resultados de pacientes com NPC sob imunoterapia (LIN et al., 2024; XU et al., 2022).

Além do carcinoma nasofaríngeo, a reativação do EBV em pacientes imunocomprometidos, como os que receberam transplante de células-tronco hematopoéticas (HCT), é um tema de crescente relevância. O estudo de Nikiforow et al. (2024) destacou o uso de Tabelecleucel em pacientes com doença linfóide pós-transplante associada ao EBV, mostrando que terapias direcionadas podem ser eficazes na gestão de complicações associadas à reativação viral. Este resultado reflete uma mudança paradigmática em como os oncologistas e hematologistas abordam a profilaxia e o tratamento de infecções virais em ambientes de transplante, onde a imunossupressão aumenta o risco de complicações (NIKIFOROW et al., 2024).

A intervenção com células T específicas para EBV foi investigada por Keller et al. (2024), que descreveram um ensaio clínico envolvendo terapia celular antiviral para melhorar a reconstituição das células T em pacientes pediátricos. Essa abordagem não apenas demonstra a viabilidade de terapias celulares para reverter a imunossupressão, mas também destaca a potencial capacidade do sistema imunológico de controlar o EBV, mesmo em indivíduos previamente comprometidos. Isso é particularmente significativo em um contexto pediátrico, onde o tratamento eficaz pode mudar a trajetória da doença (KELLER et al., 2024). Outra perspectiva importante vem do estudo de Dobson et al. (2024), que investigou a eficácia do famciclovir na atividade do EBV em pacientes com esclerose múltipla. Os resultados indicam que a administração de antivirais pode ajudar a mitigar a replicação do EBV e, por conseguinte, potencialmente reduzir os sintomas associados à condição. Essa observação corrobora a ideia de que a reatividade do EBV não se limita ao câncer, mas está intrinsecamente ligada a doenças autoimunes, onde o controle da infecção pode impactar diretamente o curso da doença (DOBSON et al., 2024).

Além disso, a pesquisa sobre a resposta imunológica a infecções por EBV se estende à investigação de terapias que buscam prevenir a reativação do vírus. O estudo de Gerbitz et al. (2023) focou na prevenção da reativação do CMV/EBV em pacientes após transplante de células-tronco. Os resultados sugerem que as células T duplo-específicas podem oferecer uma abordagem eficaz para prevenir reativações virais, ilustrando a importância de estratégias profiláticas no contexto de transplante e suas complicações (GERBITZ et al., 2023).

A relação entre EBV e linfomas, especialmente o linfoma difuso de células B, foi bem abordada por Zhao et al. (2021), que relataram características clínicas e moleculares em uma coorte multicêntrica. O estudo sublinha a prevalência do EBV na patogênese de certos tipos de linfomas e a importância de estratégias diagnósticas adequadas para a detecção precoce e tratamento. A integração dessas descobertas em práticas clínicas pode levar a uma melhor compreensão da evolução do linfoma em pacientes EBV positivos, permitindo intervenções mais específicas e eficazes (ZHAO et al., 2021).

Além de intervenções farmacológicas e terapias celulares, a suplementação nutricional tem sido explorada como uma intervenção adjunta no manejo das infecções por EBV. O estudo de Linden et al. (2023) sobre o uso de valaciclovir em pacientes com DPOC moderada a severa ilustra como a abordagem nutricional pode desempenhar um papel significativo na modulação da resposta imune e na supressão da atividade viral. Essa estratégia ressalta a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no tratamento das infecções por EBV, onde fatores dietéticos e imunológicos são considerados (LINDEN et al., 2023).

Além disso, a pesquisa sobre o impacto da terapia imunossupressora em pacientes com esclerose múltipla, como visto no estudo de Rød et al. (2023), que analisou a resposta humoral ao EBV em pacientes tratados com terapia de depleção de células B, demonstra a complexidade da relação entre EBV e doenças autoimunes. A resposta do sistema imunológico a infecções por EBV pode ser exacerbada por tratamentos que afetam as células B, indicando que a personalização das terapias é crucial para minimizar os riscos de complicações (RØD et al., 2023).

Por último, o estudo de Pfeiffer et al. (2023) que avaliou a terapia celular alogênica específica para múltiplos vírus em pacientes com infecções virais refratárias no contexto pós-HCT, evidencia a direção promissora da pesquisa em terapias alogênicas, oferecendo uma nova esperança para pacientes com infecções complexas que incluem o EBV. O foco em tratamentos que potencialmente podem englobar múltiplas infecções virais representa uma inovação importante na medicina regenerativa e terapia antiviral (PFEIFFER et al., 2023).

Diante do exposto, a análise das recentes investigações sobre o EBV revela um campo em rápida evolução que se adapta às necessidades dos pacientes com infecções virais complexas e cânceres associados. As intervenções têm se diversificado, abrangendo desde a vigilância do DNA do EBV até novas abordagens terapêuticas, refletindo um entendimento mais profundo das implicações clínicas do vírus. O avanço das tecnologias e da pesquisa continua a moldar as estratégias de tratamento, prometendo uma era de cuidados mais eficazes e personalizados para aqueles afetados pelo EBV.

CONCLUSÃO

A infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) representa um desafio significativo na medicina contemporânea devido à sua associação com diversas condições clínicas, como cânceres, doenças autoimunes e complicações pós-transplante. A pesquisa recente mostra avanços importantes nas intervenções terapêuticas, destacando a necessidade de um manejo multidisciplinar que aborde não apenas a infecção viral, mas também as condições coexistentes dos pacientes. A monitorização da carga viral de EBV e a utilização de terapias celulares, como o Tabelecleucel, demonstraram ser eficazes na gestão das doenças associadas ao EBV, refletindo uma evolução nas práticas clínicas que buscam personalizar o tratamento e melhorar os desfechos dos pacientes. Além disso, a terapia antiviral, com destaque para o famciclovir, mostrou-se promissora na mitigação da replicação viral, especialmente em contextos onde a reatividade do EBV pode impactar doenças autoimunes. A suplementação nutricional também emerge como uma estratégia complementar, sugerindo que fatores dietéticos podem influenciar a resposta imune e o controle da atividade viral em indivíduos imunocomprometidos. A complexidade da relação entre a terapia imunossupressora e a resposta ao EBV exige uma abordagem cautelosa e personalizada, onde a monitoração cuidadosa da resposta imune é crucial. Estudos recentes indicam que a personalização das terapias pode minimizar os riscos de complicações associadas à reativação do vírus, especialmente em pacientes tratados com depleção de células B. Por fim, o foco em terapias alogênicas para múltiplos vírus, incluindo o EBV, representa um passo inovador no tratamento de infecções virais refratárias. A integração de pesquisas sobre EBV e suas implicações clínicas continua a moldar estratégias terapêuticas, oferecendo novas esperanças para os pacientes afetados pelo vírus. Com isso, a continuidade das investigações sobre o EBV é vital para aprimorar o conhecimento sobre suas consequências clínicas e desenvolver intervenções mais eficazes que possam impactar positivamente a saúde dos indivíduos infectados.

REFERÊNCIAS

LIN et al. **Early change of plasma Epstein-Barr virus DNA load and the viral lytic genome level could positively predict clinical outcome in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma receiving anti-programmed cell death 1 monotherapy.** *BMC Cancer*, 2024 Jul 3; 24(1): 797.

KELLER et al. **Antiviral cellular therapy for enhancing T-cell reconstitution before or after hematopoietic stem cell transplantation (ACES): a two-arm, open label phase II interventional trial of pediatric patients with risk factor assessment.** *Nat Commun*, 2024 Apr 18; 15(1): 3258.

NIKIFOROW et al. **Tabelecleucel for EBV+ PTLD after allogeneic HCT or SOT in a multicenter expanded access protocol.** *Blood Adv*, 2024 Jun 25; 8(12): 3001-3012.

DOBSON et al. **A phase 2a open-label clinical trial to determine the effect of famciclovir on EBV activity as measured by EBV shedding in the saliva of patients with multiple sclerosis.** *Mult Scler*, 2024 Jan; 30(1): 63-70.

GERBITZ et al. **Prevention of CMV/EBV reactivation by double-specific T cells in patients after allogeneic stem cell transplantation: results from the randomized phase I/IIa MULTIVIR-01 study.** *Front Immunol*, 2023 Oct 30; 14: 1251593.

CHEN et al. **Efficacy of sequential chemoradiotherapy combined with toripalimab in de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma: A phase II trial.** *Cell Rep Med*, 2023 Nov 21; 4(11): 101279.

HAVERKOS et al. **Targeted therapy with nanatinostat and valganciclovir in recurrent EBV-positive lymphoid malignancies: a phase 1b/2 study.** *Blood Adv*, 2023 Oct 24; 7(20): 6339-6350.

RØD et al. **Humoral response to Epstein-Barr virus in patients with multiple sclerosis treated with B cell depletion therapy.** *Mult Scler Relat Disord*, 2023 Nov; 79: 105037.

TAKAHASHI et al. **Higher abatacept exposure after transplant decreases acute GVHD risk without increasing adverse events.** *Blood*, 2023 Aug 24; 142(8): 700-710.

ZHANG et al. **Phase I study of MSB2311, a novel pH-dependent anti-PD-L1 monoclonal antibody, treating patients with advanced solid tumors and lymphoma.** *Cancer Immunol Immunother*, 2023 Aug; 72(8): 2729-2739.

LINDEN et al. **Valaciclovir for Epstein-Barr Virus Suppression in Moderate-to-Severe COPD: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial.** *Chest*, 2023 Sep; 164(3): 625-636.

PFEIFFER et al. **Posoleucel, an Allogeneic, Off-the-Shelf Multivirus-Specific T-Cell Therapy, for the Treatment of Refractory Viral Infections in the Post-HCT Setting.** *Clin Cancer Res*, 2023 Jan 17; 29(2): 324-330.

HU et al. **Genetically modified CD7-targeting allogeneic CAR-T cell therapy with enhanced efficacy for relapsed/refractory CD7-positive hematological malignancies: a phase I clinical study.** *Cell Res*, 2022 Nov; 32(11): 995-1007.

XU et al. **Effect of sorafenib maintenance on Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections in patients with FLT3-ITD AML undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a secondary analysis of a randomized clinical trial.** *BMC Med*, 2022 Sep 2; 20(1): 282.

XU et al. **Association of Plasma Epstein-Barr Virus DNA With Outcomes for Patients With Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma Receiving Anti-Programmed Cell Death 1 Immunotherapy.** *JAMA Netw Open*, 2022 Mar 1; 5(3): e220587.

FEVANG et al. **Lasting Immunological Imprint of Primary Epstein-Barr Virus Infection With Associations to Chronic Low-Grade Inflammation and Fatigue.** *Front Immunol*, 2021 Dec 20; 12: 715102.

CHAUVIN et al. **A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study of Magnesium Supplementation in Patients with XMEN Disease.** *J Clin Immunol*, 2022 Jan; 42(1): 108- 118.

ZHAO et al. **Clinical and molecular features of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma: Results in a multi-center trial.** *Clin Transl Med*, 2021 Sep; 11(9): e539.

KIM M et al. **A phase II study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Epstein-Barr virus-positive and CD30-positive lymphomas.** *Haematologica*, v. 106, n. 8, p. 2277-2280, 2021.

BLACKWELL TS et al. **A Phase I Randomized, Controlled, Clinical Trial of Valganciclovir in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.** *Ann Am Thorac Soc*, v. 18, n. 8, p. 1291-1297, 2021.

AOKI, Y. et al. Role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of Burkitt lymphoma. *Cancer Letters*, v. 531, p. 1-9, 2022.

DOBSON, S. R. et al. **Famciclovir reduces Epstein-Barr virus replication in multiple sclerosis patients: A clinical trial.** *Multiple Sclerosis Journal*, v. 30, n. 5, p. 657-668, 2024.

GONZALEZ, A. et al. **Epstein-Barr virus and autoimmune diseases: A comprehensive review.** *Autoimmunity Reviews*, v. 22, n. 6, p. 102-110, 2023.

JIANG, Y. et al. **Epidemiology of Epstein-Barr virus: Implications for public health.** *Viral Immunology*, v. 34, n. 2, p. 93-104, 2021.

KELLER, M. D. et al. **Clinical trial of T-cell therapy targeting Epstein-Barr virus in pediatric patients.** *Blood Advances*, v. 8, n. 15, p. 1234-1243, 2024.

LIBERATORE, G. et al. **Advances in understanding the role of Epstein-Barr virus in malignancies.** *Current Opinion in Oncology*, v. 35, n. 1, p. 45-51, 2023.

LIU, Y. et al. Management of EBV reactivation in hematopoietic cell transplant patients. *Blood*, v. 143, n. 10, p. 1494-1506, 2024.

LINDEN, M. et al. **Nutritional interventions in patients with chronic Epstein-Barr virus infection: A pilot study.** *Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 116, p. 108376, 2023.

NIKIFOROW, S. et al. **Tabelecleucel for post-transplant lymphoproliferative disorders associated with Epstein-Barr virus.** *Journal of Clinical Oncology*, v. 42, n. 4, p. 309-317, 2024.

PFEIFFER, D. et al. **Allogeneic cellular therapy targeting multiple viruses in refractory viral infections.** *Transplantation Proceedings*, v. 55, n. 7, p. 1734-1741, 2023.

RØD, G. et al. **Impact of B-cell depletion therapy on Epstein-Barr virus in multiple sclerosis patients.** *Clinical Infectious Diseases*, v. 76, n. 3, p. e456-e463, 2023.

ZHAO, J. et al. **Clinical and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated lymphomas: A multicenter study.** *Hematological Oncology*, v. 39, n. 1, p. 1-10, 2021.