



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Maria Luiza Frota da Conceição

RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO PELO VÍRUS EPSTEIN-BARR E A ETIOLOGIA DA
ESCLEROSE MÚLTIPLA

Rio de Janeiro

2024

Maria Luiza Frota da Conceição

RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO PELO VÍRUS EPSTEIN-BARR E A ETIOLOGIA DA
ESCLEROSE MÚLTIPLA

Monografia apresentada à Escola Politécnica de
Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz
(EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para
aprovação no Curso Técnico em Análises Clínicas.

Orientador(a): Flávia Coelho Ribeiro

Coorientador(a): Maria Dulce Portugal Estrada

Rio de Janeiro

2024

Maria Luiza Frota da Conceição

RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO PELO VÍRUS EPSTEIN-BARR E A ETIOLOGIA DA
ESCLEROSE MÚLTIPLA

Monografia apresentada à Escola Politécnica de
Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz
(EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para
aprovação no Curso Técnico em Análises Clínicas.

Aprovado em __/__/__.

BANCA EXAMINADORA

Flávia Coelho Ribeiro
EPSJV/FIOCRUZ

Fernanda de Oliveira Bottino
EPSJV/FIOCRUZ

Tiago Savignon Cardoso Machado
EPSJV/FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2024

Dedico esse trabalho a minha mãe, que enfrenta com coragem os desafios de se viver com uma doença autoimune.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, pela força, sabedoria e paciência que me proporcionou ao longo desse processo. Ele, que todos os dias me protege contra o mal e ilumina meu caminho, mesmo diante das adversidades e incertezas. Que eu continue a ser grata por todas as bênçãos e oportunidades que me são dadas, pois sem Sua orientação e amor incondicionais, nada disso seria possível.

Aos meus pais, Mônica e Alex, meu eterno agradecimento pelo apoio, carinho e confiança. Sempre estiveram dispostos a buscar o possível e o impossível para me ver feliz. Sou imensamente grata por todo o incentivo, por nunca deixarem que eu desistisse e por estarem ao meu lado em cada etapa da minha vida. Obrigada, também, pela educação que me proporcionaram, pelos valores que me transmitiram e por sempre acreditarem em meu potencial. O amor e dedicação de vocês são fundamentais para a pessoa que me tornei.

Gostaria também de agradecer as minhas orientadoras, Flávia e Dulce. Sem elas nada disso seria possível. Peço perdão por todos os surtos e por ser irresponsável as vezes. Sem dúvidas vocês foram como mães para mim, obrigada pelo apoio e por me tranquilizarem quando preciso. Agradeço aos professores que fazem parte da banca, Fernanda e Tiago. Sempre fiz questão de ter vocês como meus avaliadores, não poderia estar mais feliz por tê-los nesse momento tão importante.

Agradeço também aos professores que fazem parte da formação técnica da EPSJV, em especial os professores Flávio, Tainah, Cleide, Leandro (Lele), Mônica e Virginia, além da minha incrível orientadora e os professores da banca. Minha vontade de seguir na pesquisa começou na Poli e por influência de vocês, muito obrigada por se mostraram tão incríveis e dispostos a contribuir com meu aprendizado.

É impossível passar por essa etapa tão importante da minha vida sem agradecer meu querido namorado, Bruno. A Poli me proporcionou a oportunidade de conhecer muitas pessoas incríveis, mas você foi o que mais se destacou. Muito obrigada por sempre me apoiar e está comigo quando eu mais preciso. Essa fase da monografia teria sido muito mais difícil e desagradável sem você, pois sua paciência, compreensão e apoio constante fizeram toda a diferença.

Por fim, quero agradecer aos meus amigos, em especial a Sofia, Gabi, Carol, Duda, Gabriel, Karla, Sarah e aos meus veteranos Caio, Enzo e Nina. Muito obrigada por deixar a caminhada mais

leve e por estarem ao meu lado nos momentos de alegria e tristeza, vou sentir muita falta de todos vocês. Agradeço também à minha melhor amiga, Mariana, que, mesmo não estando tão próxima neste momento de escrita devido à falta de tempo, foi fundamental para o meu equilíbrio.

*“Quão feliz é o destino de um inocente sem culpa.
O mundo em esquecimento pelo mundo esquecido.
Brilho eterno de uma mente sem lembranças.
Cada orador aceito e cada desejo renunciado.”*

(Alexander Pope)

RESUMO

A esclerose múltipla é uma patologia crônica caracterizada pela desmielinização dos neurônios, sendo ocasionada por uma resposta autoimune direcionada à bainha de mielina e aos oligodendrócitos. Atualmente, a esclerose múltipla não possui uma etiologia precisamente definida, mas sabe-se que deriva da interação multifatorial, como a suscetibilidade genética e o ambiente, além de uma provável origem infecciosa, como demonstram estudos recentes. O vírus Epstein-Barr, causador da mononucleose infecciosa, apresenta uma possível relação ao desenvolvimento da esclerose múltipla, assim como de outras doenças autoimunes. Diversas hipóteses são propostas para explicar a relação do vírus com a desmielinização dos neurônios, tais como o mimetismo molecular. O objetivo desse estudo é compreender os mecanismos imunológicos envolvidos na esclerose múltipla e sua possível relação com a infecção pelo vírus Epstein-Barr. Para fundamentar a pesquisa, utilizou-se a metodologia de abordagem qualitativa, baseada em uma revisão bibliográfica em livros, teses, dissertações e artigos científicos, utilizando a fonte de dados Google Acadêmico e as bases indexadas: Scielo, Pubmed e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD). Como resultado dessa monografia, foi possível compreender a relação da infecção pelo EBV e sua possível contribuição para o desenvolvimento da EM, visto que evidências epidemiológicas, sorológicas e virológicas indicam que a hipótese do mimetismo molecular se mostra mais promissora para o desenvolvimento da EM.

Palavras-chave: Esclerose múltipla, Vírus Epstein Barr, Doença autoimune, mimetismo molecular.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Distribuição de indivíduos diagnosticados com EM.....	20
Figura 2 – Potencial de ação.....	26
Figura 3 - Representação da propagação do potencial de ação em axônios não mielinizados e mielinizados ao longo do tempo (t = 1, 2 e 3)	27
Figura 4 – Barreira hematoencefálica	29
Figura 5 – Processo inflamatório mediado pelos linfócitos T.....	30
Figura 6 – Corte histológico demonstrando lesão no SNC.....	31
Figura 7 – Ressonância magnética do cérebro e da medula.....	33
Figura 8 – Exame do LCR com presença de bandas oligoclonais.....	34
Figura 9 – Partícula viral EBV.....	39
Figura 10 – Fases da Latência viral.....	41
Figura 11 – Critérios para demonstrar o mimetismo molecular.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EM – Esclerose múltipla

SNC – Sistema nervoso central

LCR – Líquido cefalorraquidiano

EBV – Vírus Epstein-Barr

MI – Mononucleose infecciosa

EAE – Encefalomielite autoimune experimental

MHC – Complexo principal de histocompatibilidade

APC – Células apresentadoras de antígenos

MOG – proteína oligodendrócita de mielina

MBP – Proteína básica da mielina

PLP – proteína proteolipídica

BHE – barreira hematoencefália

IL – Interleucina

Tregs – Linfócitos T reguladores

EBNA – antígenos nucleares do Epstein-Barr

LMP – Proteína da membrana latente

EBER – RNAs codificados pelo Epstein-Barr

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. OBJETIVOS	23
2.1. OBJETIVO GERAL.....	23
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
3. METODOLOGIA	24
4. ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA	25
4.1. FISIOPATOLOGIA DO NEURÔNIO NA ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	25
4.2. PATOLOGIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	28
4.3. ASPÉCTOS DIAGNÓSTICOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	32
4.4. FATORES DE DESENVOLVIMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	34
4.4.1. FATORES GENÉTICOS.....	35
4.4.1 FATORES AMBIENTAIS.....	32
5. INFECÇÃO PELO VÍRUS EPSTEIN-BARR: UMA ANÁLISE DA SUA PATOGENIA	37
5.1. BREVE HISTÓRICO.....	37
5.2. PARTICULA VIRAL E GENOMA	38
5.3. TRANSMISSÃO E CICLO REPLICATIVO	39
5.4. LATÊNCIA VIRAL	40
5.5. REATIVAÇÃO	42
6. EVIDÊNCIAS E HIPÓTESES QUE RELACIONAM O EPSTEIN-BARR COM O DESENVOLVIMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA	43
6.1. MIMETISMO MOLECULAR.....	44
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
REFERÊNCIAS	48
APÊNDICE	56

1. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma patologia caracterizada como inflamatória, crônica e autoimune que compromete o sistema nervoso central (SNC), levando a desmielinização e a degeneração dos neurônios (Loughini, 2012). O termo “esclerose” é utilizado na medicina como indicativo para o endurecimento patológico, sendo uma referência a cicatrização dos tecidos afetados pela inflamação crônica; e “múltipla” indica que essa patologia afeta múltiplas regiões do SNC (Yoshikawa; Castro, 2015).

A EM danifica especificamente a bainha de mielina, uma camada lipídica que atua como um isolante elétrico para os neurônios (Silverthorn, 2017). Os danos são causados devido a migração de células inflamatórias autorreativas para o SNC, na qual desencadeia um processo imunológico contra a bainha de mielina, afetando a transmissão do impulso nervoso nos tratos mielinizados (Loughini, 2012; Silva; Nascimento, 2014; Junqueira *et al*, 2018).

A fase inicial da doença, ou fase Recorrente Remitente (EMRR), é marcada por sintomas transitórios que duram normalmente poucos dias, visto que os mecanismos de neuroplasticidade¹ realizam a recuperação total ou parcial das lesões. Ao longo da doença, é possível observar crises e uma piora do quadro clínico, pois as áreas frequentemente afetadas sofrem alterações permanentes em que a recuperação nos tratos mielinizados é quase imperceptível, caracterizando a fase Primária Progressiva (EMPP) e o começo das recaídas e déficits neurológicos. Quando o curso da doença começa a apresentar sintomas lentos e progressivos após a fase EMRR, temos a fase Secundária Progressiva (EMSP), em que o indivíduo fica extremamente incapacitado. A fase Progressiva Recorrente (EMPR) ocorre quando há presença de crises desde o início da doença e a cada crise ocorre uma piora no quadro clínico (Alvez *et al*, 2014; Silva, Nascimento, 2014).

A EM afeta a qualidade de vida dos indivíduos acometidos por ela, causando sintomas que, na maioria das vezes, os impedem de realizar suas tarefas diárias (Dobsona; Giovannoni, 2019). Alguns dos sintomas mais observados são fadiga extrema, acometimento do nervo óptico, tremores, perda de equilíbrio, ataxia, náuseas, espasmos, dor, entre outros (Silva; Nascimento, 2014).

Essa patologia afeta principalmente mulheres e acomete, geralmente, jovens adultos de etnia branca entre 20 e 40 anos. Atualmente, cerca de 2,8 milhões de pessoas possuem EM no

¹Neuroplasticidade é a capacidade do SNC modificar sua estrutura para se adaptar e reorganizar em função de novas exigências ambientais ou lesões cerebrais (Salomão, 2021).

mundo (Figura 1), sendo a maioria dos casos em países de maior latitude, devido à baixa exposição a luz solar e consequente carência de vitamina D e a predisposição genética dos indivíduos residentes dessas áreas. No Brasil, cerca de 40 mil pessoas possuem o diagnóstico de EM (Cassiono *et al*, 2020).

Figura 1 – Distribuição de indivíduos diagnosticados com EM

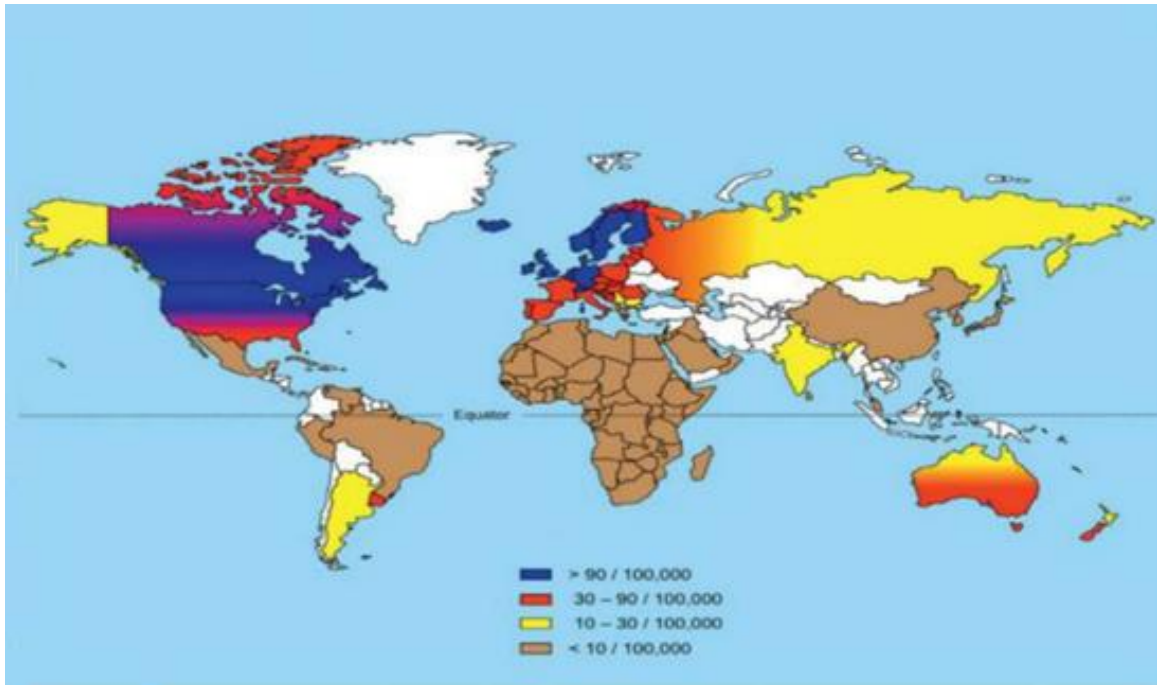


Figura 1 - O mapa apresenta a distribuição de indivíduos que possuem o diagnóstico da esclerose múltipla. Países de maior latitude apresentam maior número de pessoas vivendo com a doença.

(Fonte: Hake *et al*, 2024)

O diagnóstico de EM é feito a partir dos critérios de McDonald (2017). Tem como base exames laboratoriais e exames de imagem que visam confirmar lesões no SNC. A ressonância magnética é de extrema importância para o diagnóstico, pois possibilita a identificação de áreas que sofreram danos por conta da doença (Filippi *et al*, 2023). Com a análise do líquido cefalorraquidiano² (LCR) é possível identificar a presença de bandas de imunoglobulinas IgG oligoclonais³ em pacientes com EM. A análise é feita utilizando a técnica de eletroforese, sendo

² Líquido cefalorraquidiano é um líquido incolor que reveste o encéfalo e a medula espinhal, protegendo contra agentes infecciosos, choques e pressão. Também possui a capacidade de remover resíduos e de circular nutrientes. O material é extraído por uma punção lombar. (Gnutzmann *et al*, 2016).

³ Bandas oligoclonais são duas ou mais bandas de imunoglobulinas exclusivamente produzidas intratecal (somente no LCR), em que auxilia no diagnóstico de doenças desmielinizantes e infecções no SNC (Maciel, 2002).

possível evidenciar um processo inflamatório no SNC e a síntese de imunoglobulinas, característica marcante da doença (Domingues *et al*, 2017).

A EM não possui etiologia precisamente definida, porém há diversos estudos que relacionam fatores genéticos e fatores ambientais no desenvolvimento da doença. Dentre os principais agentes ambientais relacionados na etiologia da EM temos a exposição ao tabaco, deficiência de vitamina D e infecções microbianas (Carvalho *et al.*, 2022).

Estudos epidemiológicos sugerem uma origem infecciosa, pois é possível notar a presença de imunoglobulinas oligoclonais no LCR em 65 a 95% dos pacientes portadores de EM. Isso evidência uma infecção microbiana persistente no SNC ou uma resposta imunológica contra os antígenos mielínicos (Dobsona; Giovannonib, 2019).

Diversas infecções virais estão associadas à etiologia da EM, dentre elas temos o Herpesvírus Humano 6, o Vírus Varicela-Zoster e o Vírus Epstein-Barr (EBV). No entanto, estudos recentes correlacionam a expressão do EBV com o desenvolvimento da EM, sendo o grande foco de pesquisa para a doença (Silva; Nascimento, 2014; Correia, 2016; Dobsona; Giovannonib, 2019).

Pertencente à família *Orthoherpesviridae*, o EBV ou *Lymphocryptovirus humangamma 4* (antigo herpesvírus humano 4) possui um destaque significativo por infectar grande parte da população, sendo seu principal meio de transmissão o contato com fluidos corporais como a saliva, via sanguínea e sexual. Esse vírus infecta principalmente linfócitos B, podendo se manter em latência durante toda a vida do hospedeiro. Além disso, pode causar a imortalização de linfócitos e manter uma resposta imunológica persistente (Cunha *et al*, 2021; Olival *et al*, 2023).

Estima-se que no mundo cerca de 95% da população mundial seja soropositivas para o EBV. A principal infecção primária causada por esse vírus é a mononucleose infecciosa (MI), conhecida popularmente como “doença do beijo”, que possui sintomas como febre, fadiga, faringite (Alves, 2018; Cunha *et al*, 2021; Soldan; Lieberman, 2023).

Estudos epidemiológicos, sorológicos e virológicos evidenciam uma possível relação entre a infecção pelo EBV e a etiologia da EM. A partir disso, diversas hipóteses foram propostas para explicar como o EBV poderia iniciar um processo inflamatório contra a bainha de mielina, dentre elas o mimetismo molecular se apresentando como a mais promissora (Ahmed *et al*, 2019). A hipótese do mimetismo molecular sugere que os linfócitos T, expostos ao antígeno do EBV, reagem de forma cruzada com as proteínas da bainha de mielina, levando a produção de moléculas pró-inflamatórias e danos contra o SNC (Bar-or *et al*, 2020; Soldan; Lieberman, 2023).

É importante enfatizar que até o momento não há estudos que comprovam a etiologia da EM, principalmente que confirmam que a infecção pelo EBV seja o causador da doença. Portanto, fica claro a importância de novas pesquisas e, nesse sentido, esse estudo busca compreender os mecanismos imunológicos da EM e descrever sua possível relação com a infecção pelo EBV.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Compreender a relação da infecção pelo vírus Epstein-Barr e sua possível contribuição para o desenvolvimento da esclerose múltipla.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Descrever os principais aspectos fisiopatológicos da esclerose múltipla.
- 2) Caracterizar a infecção pelo vírus Epstein-Barr, visando analisar sua patogênese.
- 3) Analisar e descrever a possível relação entre a infecção pelo vírus Epstein-Barr e a etiologia da esclerose múltipla.
- 4) Desenvolver um folder informativo para conscientizar jovens e adultos sobre o vírus Epstein-Barr e sua relação com a esclerose múltipla.

3. METODOLOGIA

A metodologia utilizada para esta monografia foi de abordagem qualitativa e baseada em uma revisão bibliográfica sobre o tema. Portanto, utilizou-se como estratégia de pesquisa a revisão da literatura por meio da busca nas bases de dados indexadas, tais como Scielo, Pubmed e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD). Além disso, foram feitas pesquisas na fonte de dados Google Acadêmico. Os descritores utilizados para fundamentar a pesquisa foram: “Multiple Sclerosis”, “Esclerose Múltipla” e “Epstein-Barr Vírus”.

Como estratégia de pesquisa foi realizada a busca de artigos científicos, livros, teses e dissertações com base nos títulos e resumos dos primeiros resultados apresentados pela plataforma após a realização da busca a fim de identificar aqueles que se encaixaram na proposta desta monografia. A análise do material buscou responder a seguinte pergunta norteadora: “A infecção pelo vírus Epstein-Barr pode causar esclerose múltipla?”

Esta monografia, portanto, está organizada em três capítulos, sendo o primeiro referente a identificação dos principais aspectos fisiopatológicos da esclerose múltipla; o segundo foi caracterizar a infecção pelo vírus Epstein-Barr, visando analisar sua patogênese; e o terceiro foi descrever a associação do vírus Epstein-Barr e a etiologia da esclerose múltipla.

Além disso, foi desenvolvido um folder informativo com o objetivo de conscientizar jovens e adultos sobre o vírus Epstein-Barr e sua relação com a esclerose múltipla, a partir da distribuição do material pela Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio. Este material possui a finalidade de garantir que as informações sejam propagadas de forma correta e evitar a desinformação, considerando o desconhecimento da população e a pouca divulgação sobre a doença e sobre o vírus pela mídia.

4. ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A EM é uma patologia caracterizada como inflamatória, crônica e autoimune que causa a degeneração neuroaxonal e a desmielinização dos neurônios no SNC, ocorrendo lesões disseminadas ou em placas na substância branca e na medula espinhal (Duarte-Silva; Meuth; Peixoto, 2023; Silva; Nascimento, 2014). A mielina é a principal estrutura afetada na EM, sendo essa uma camada lipídica (70%) e proteica (30%) rica em fosfolípídeos e colesterol que atua como um isolante elétrico acelerando a passagem do impulso nervoso pelo axônio (Silveira; Samuel, 2021).

4.1. FISIOLOGIA DO NEURÔNIO

Os neurônios possuem a habilidade de propagar sinais elétricos (impulso nervoso) através da mudança na permeabilidade da membrana celular a íons específicos (íons de Na^+ e K^+), ocorrendo como resposta a um estímulo externo. O controle da concentração de íons e a mudança na permeabilidade da membrana de um neurônio são mediadas pelos canais de sódio e potássio voltagem dependente (Lent *et al*, 2010; Silverthorn *et al*, 2017).

O potencial da membrana em repouso é o estado na qual o neurônio não está transmitindo o impulso nervoso, sendo mantido ativo por uma proteína carreadora: a bomba de sódio e potássio. Essa proteína promove a passagem de íons pela membrana, bombeando três íons de Na^+ para o meio extracelular e dois íons de K^+ para o citosol. Esse estado da membrana representa a célula polarizada, na qual o citosol possui maior concentração de íons K^+ , enquanto o meio extracelular possui maior concentração de íons de Na^+ , Cl^- e Ca^{2+} , tornando o meio extracelular mais positivo em comparação ao citosol. Nesse estado, a tenção elétrica da membrana do neurônio está na faixa de -70 mV. (Lent *et al*, 2010; Purves *et al*, 2010; Silverthorn *et al*, 2017).

O impulso nervoso é a propagação do potencial de ação (Figura 2), uma corrente elétrica que é responsável pela transmissão de informações. O potencial de ação causa a alteração da tensão elétrica da membrana de um neurônio, que se inicia com um estímulo que vai seguir até o limiar (-55 mV), momento em que os canais de Na^+ vão se abrir e levar ao processo de despolarização, tornando citosol mais positivo em comparação ao meio extracelular. A repolarização se inicia com a marca de +30 mV, em que os canais de Na^+ vão se fechar e os canais de K^+ vão se abrir, tornando o meio intracelular menos positivo até o momento de hiperpolarização (abaixo de -70 mV). Os

canais de K^+ se fecham retornando ao potencial de repouso (-70 mV) e ativando novamente a bomba de sódio e potássio (Purves *et al*, 2010; Silverthorn *et al*, 2017).

Figura 2 – Potencial de ação

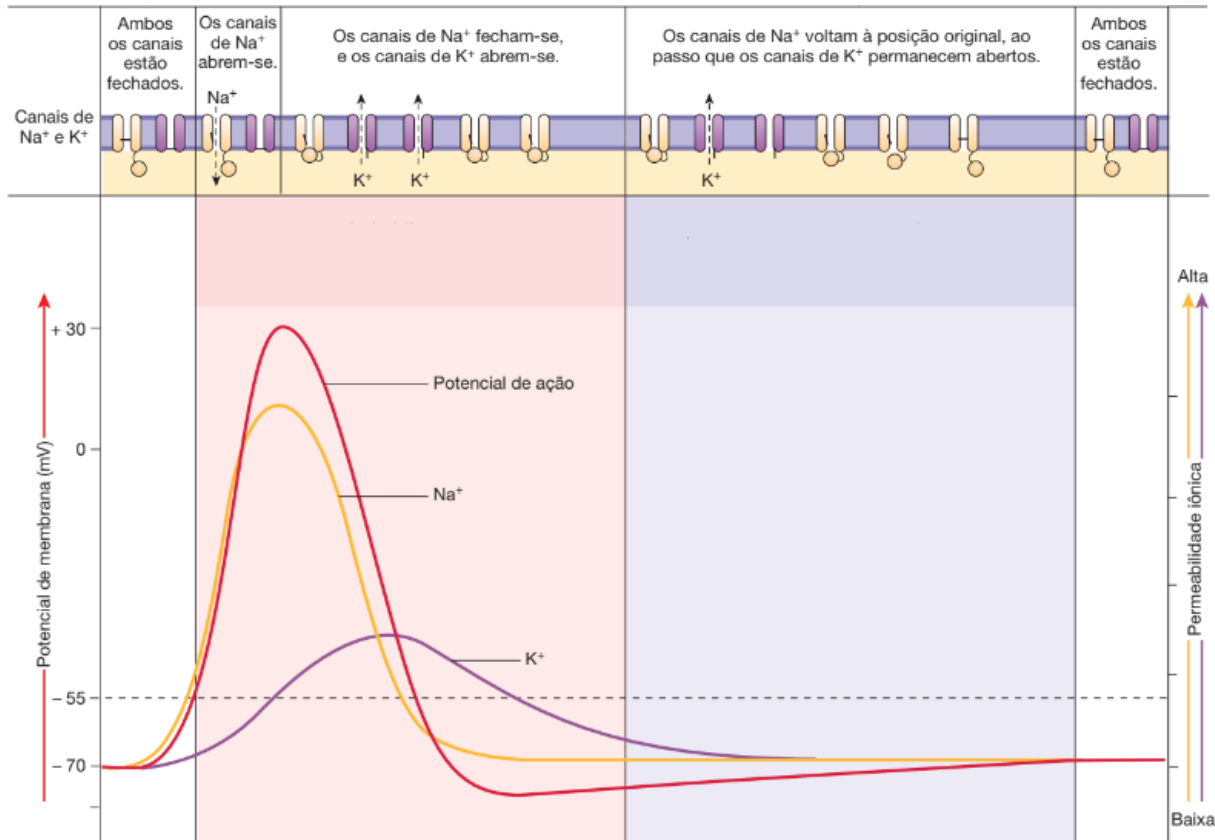


Figura 2 – O gráfico representa o potencial de ação em uma célula nervosa, destacando as mudanças no potencial de membrana (em mV) ao longo do tempo, e a permeabilidade iônica dos canais de Na^+ e K^+ durante diferentes fases do processo. Na fase de repouso (à esquerda) os canais de Na^+ e K^+ estão fechados, e o potencial de membrana é mantido próximo a -70 mV. A despolarização (região central vermelha) os canais de Na^+ se abrem, permitindo a entrada de Na^+ na célula, o que aumenta o potencial de membrana até atingir cerca de +30 mV. Repolarização (região de transição para o azul) os canais de Na^+ se fecham e os canais de K^+ se abrem, permitindo a saída de K^+ , o que reduz o potencial de membrana de volta ao valor negativo. Hiperpolarização (região central em azul) os canais de K^+ permanecem abertos temporariamente, resultando em uma diminuição adicional do potencial de membrana abaixo do valor de repouso. Retorno ao estado de repouso (região à direita) ambos os canais se fecham, e o potencial de membrana retorna ao estado inicial. O gráfico também mostra a relação entre a permeabilidade iônica (direita) e as variações de Na^+ e K^+ durante o potencial de ação.

(Fonte: Silverthorn *et al*, 2017)

No SNC, a mielina (Figura 3) é produzida a partir dos prolongamentos da membrana dos oligodendrocitos que envolvem o axônio, criando uma barreira que impede a vazão dos íons para o meio extracelular. Dessa forma, o potencial de ação segue ao longo do axônio alternando entre o canal mielinizado e os chamados nódulos de Ranvier, regiões sem a presença da mielina. Os canais iônicos responsáveis pela polarização e a despolarização então localizados somente nos nódulos de

Ranvier, permitindo a passagem fluida de íons Na^+ com baixa resistência elétrica por conta do isolamento em direção ao nódulo seguinte, causando um efeito chamado “condução saltatória” (Lent *et al*, 2010; Silverthorn *et al*, 2017).

Figura 3 - Representação da propagação do potencial de ação em axônios não mielinizados e mielinizados ao longo do tempo (t = 1, 2 e 3)

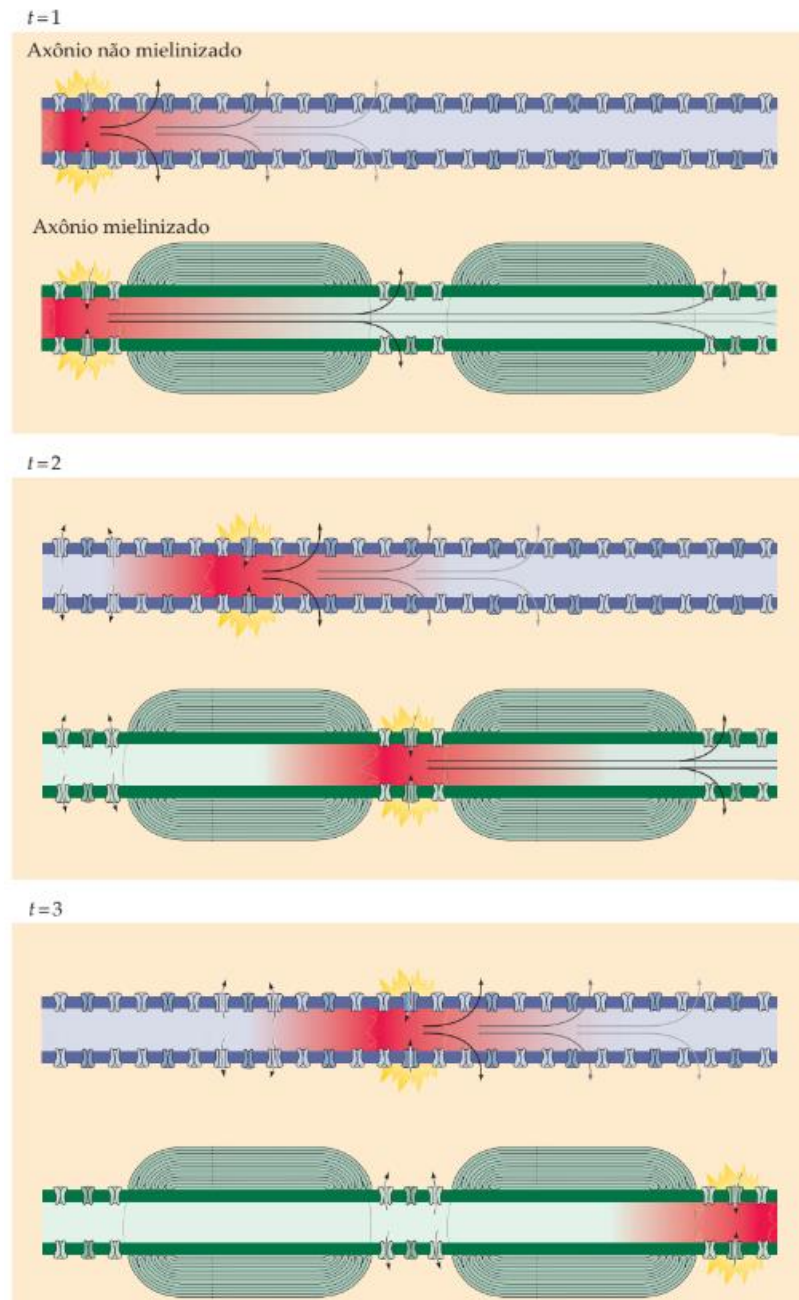


Figure 3 - Na parte superior, observa-se o axônio não mielinizado, onde a condução ocorre de maneira contínua ao longo de toda a membrana axonal, resultando em uma propagação mais lenta do impulso nervoso. Na parte inferior, o axônio mielinizado

demonstra a condução saltatória, na qual o potencial de ação salta entre os nódulos de Ranvier, aumentando significativamente a velocidade e a eficiência da transmissão nervosa.

(Fonte: Purves *et al*, 2010)

Na EM ocorre o processo de desmielinização, o qual interfere na condução do impulso nervoso podendo impedir que a transmissão do potencial de ação ocorra. Os padrões anormais na condução do impulso nervoso é a principal causa para os problemas neurológicos na EM, sendo ocasionados por uma inflamação de origem autoimune (Silverthorn *et al*, 2017; Duarte-Silva; Meuth; Peixoto, 2023).

4.2. PATOLOGIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

As doenças autoimunes são causadas pela perda da capacidade do sistema imunológico de distinguir o que é próprio daquilo que é estranho, resultando na geração de células imunológicas autorreativas que atacam estruturas do organismo (Souza *et al*, 2010). A patologia da EM se baseia em uma resposta inflamatória contra a mielina dos neurônios no SNC, sendo o mecanismo de ativação para essa resposta algo desconhecido. Os principais tipos celulares encontrados no sítio inflamatório da EM são macrófagos, linfócitos B e linfócitos T (Troncoso, 2018, Liu *et al*, 2022).

Estudos realizados no modelo experimental animal da EM realizado em camundongos - encefalomielite autoimune experimental (EAE) - demonstraram que proteínas presentes na mielina (antígenos mielínicos), como a proteína oligodendrócita de mielina (MOG), proteína básica da mielina (MBP) e a proteína proteolípídica (PLP), são os principais alvos da resposta inflamatória contra os neurônios (Longhini, 2012; Nina, 2016; Liu *et al*, 2022; Gome; Adoni, 2022; Patrocínio, 2023). Dessa forma, os linfócitos T se diferenciam e se tornam autorreativos por meio da apresentação de antígenos mielínicos via complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II pelas células apresentadoras de antígenos (APCs). Desse modo, os linfócitos são induzidos a atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) para iniciar o processo inflamatório contra a mielina, reconhecendo-as como estruturas estranhas (Troncoso, 2018; Liu *et al*, 2022).

A BHE (Figura 4) é formada por células endoteliais conectadas que se localizam na superfície dos vasos sanguíneos do encéfalo. Os astrócitos são responsáveis por formar pés perivasculares na BHE, controlando o movimento das moléculas entre o encéfalo e o sangue (Purves *et al*, 2010). Estudos sugerem que a perda da integridade da BHE, muito comum em doenças neurodegenerativas, seja o primeiro passo para a infiltração de linfócitos T autorreativas

no SNC. O mecanismo de infiltração desses linfócitos pode ser explicado pelo aumento de moléculas de adesão e receptores de quimiocinas, favorecendo a criação de canais na BHE. Além disso, os linfócitos T são capazes de produzir metaloproteínases de matriz que levam a criação de canais na BHE, alterando sua permeabilidade (Liu *et al*, 2022; Haki *et al*, 2024).

Figura 4 – Barreira Hematoencefálica

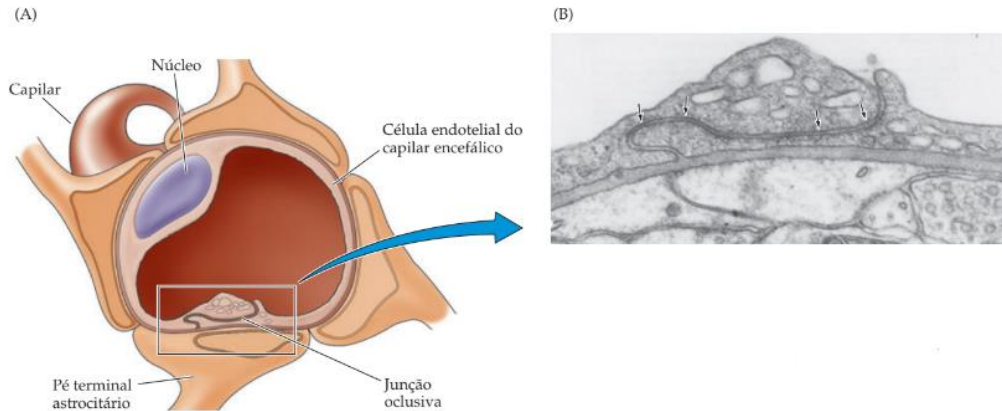


Figure 4. - (A) Estrutura anatômica da BHE destacando o capilar encefálico revestido por células endoteliais, com presença de junções oclusivas que limitam a passagem de substâncias. Os pés terminais dos astrócitos envolvem o capilar, contribuindo para a regulação seletiva de transporte. (B) Micrografia que evidencia as junções oclusivas (setas) entre células endoteliais, reforçando o caráter seletivo da barreira hematoencefálica na proteção do sistema nervoso central.

(Fonte: Purves *et al*, 2010)

Dentro do tecido nervoso, os linfócitos T interagem com os macrófagos e a micróglia⁵ para ocorrer a reapresentação de antígenos mielínicos, induzindo a diferenciação em um perfil pró-inflamatório dessas células. Os linfócitos TCD4⁺ podem se diferenciar em diversos tipos celulares, modificando seus receptores de superfície e citosinas secretadas, porém os mais presentes na EM são o Th1 e Th17. A secreção de interferon- γ é característica das células Th1, que são essenciais para mediar a resposta imune de células T. As células Th17 são caracterizadas pela expressão dos receptores que regulam a produção das citocinas pró-inflamatórias IL (interleucina)-17, IL-6, IL-21, IL-22, IL-23 e fator de necrose tumoral- α (Troncoso, 2018; Sacramento, 2021; Liu *et al*, 2022; Haki *et al*, 2024).

⁵ Micróglia: células do SNC que possuem função semelhante às células do sistema imunológico (Silverthorn *et al*, 2017)

Após a diferenciação das células, ocorre a produção de citocinas pró-inflamatórias. Isso contribui para o recrutamento de mais células imunológicas, intensificando o processo inflamatório (Troncoso, 2018; Sacramento, 2021; Liu *et al*, 2022). A figura 5 esquematiza o processo inflamatório mediado por células T:

Figura 5 - Processo inflamatório mediado pelos linfócitos T autorreativas

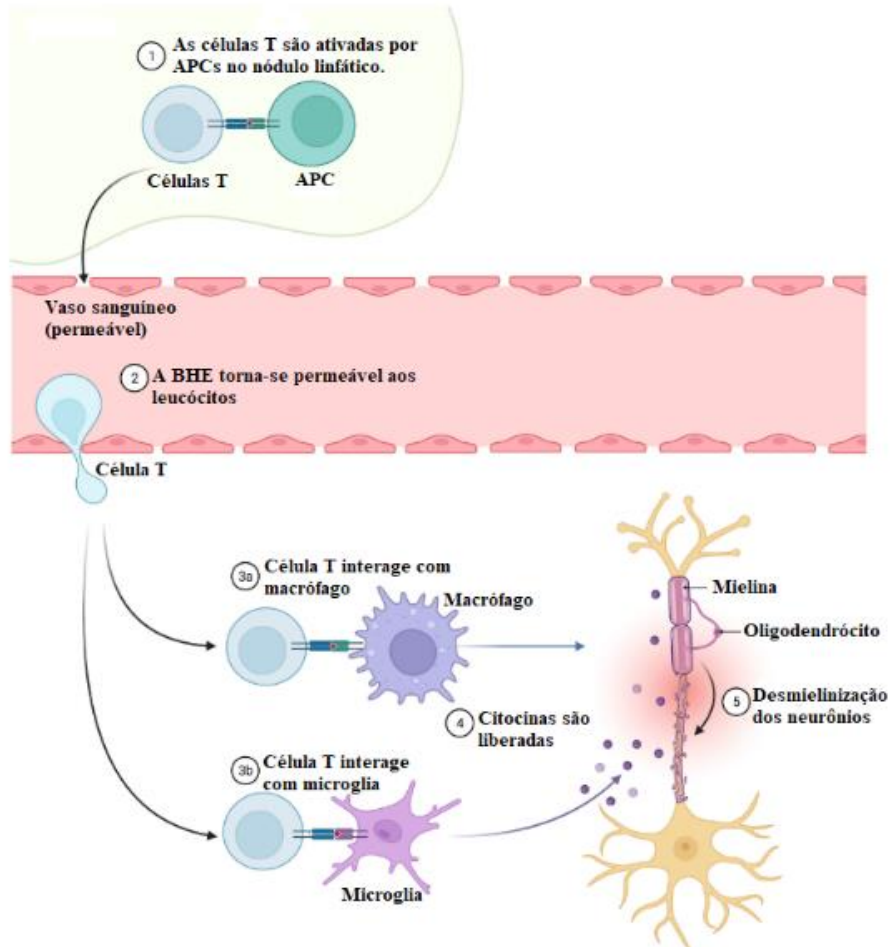


Figura 5 - Esquema que ilustra o processo inflamatório que causa a desmielinização dos neurônios. Etapa 1 mostra as células T sendo ativadas por APCs no nódulo linfático. Em seguida, na etapa 2 as células T, já ativadas, passam pela BHE que se encontra permeável aos leucócitos. Dessa forma, as células T vão para o SNC, local em que pode haver duas interações, sendo a etapa 3a exemplificando a interação entre células T e macrófagos e a etapa 3b, exemplificando a interação entre células T e a microglia. A etapa 4 mostra a liberação de citocinas causadas pela interação das células. Por fim, a etapa 5 exemplifica a desmielinização dos neurônios pelas citocinas excretadas.

(Fonte: traduzido pelo autor, original de Liu *et al*, 2022)

As células T reguladoras (Tregs) são responsáveis por manter a homeostase do organismo, através de sua função imunossupressora que libera IL-10 e fator de crescimento transformador- β , citocinas que possuem atividade anti-inflamatória (Abbas *et al*, 2019). As Tregs não apresentam

alterações numéricas entre indivíduos saudáveis e pacientes com EM, porém sua atividade reguladora parece alterada, uma vez que não exerce sua função de diminuir a proliferação e a produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células TCD4+. Isso permite a atividade exacerbada dessas células efetoras e suas diferenciações (Troncoso, 2018; Sacramento, 2021; Liu *et al*, 2022).

Estudos utilizando roedores com EAE demonstrou a presença de células B envolvidas na patologia da EM, produzindo autoanticorpos contra antígenos mielínicos após a interação com células TCD4+, levando a uma resposta imune adaptativa contra a mielina. As células B estão presentes em grandes quantidades nos vasos sanguíneos próximos ao local de destruição da mielina, sugerindo a proliferação de células maduras no SNC, o que leva a progressão da EM pela resposta imune humoral (Troncoso, 2018; Sacramento, 2021; Liu *et al*, 2022; Haki *et al*, 2024).

Todos esses processos juntos levam a lesões no SNC (Figura 6), através da morte dos oligodendrócitos produtores de mielina, o ataque direto à mielina e ao dano axonal. O prejuízo ao tecido nervoso causa diversas complicações neurológicas, incapacitando cada vez mais o paciente.

Figura 6 - Corte histológico demonstrando lesão no SNC

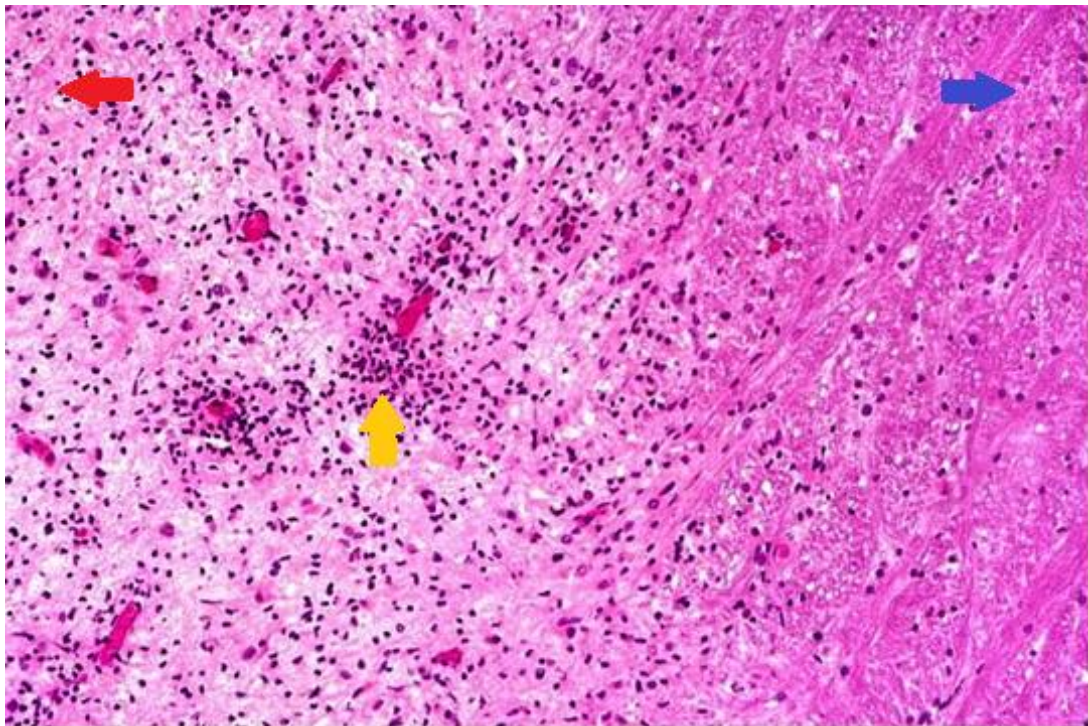


Figura 6 - Corte histológico utilizando o corante hematoxilina-eosina demonstra a lesão causada pelo processo inflamatório na substância branca no SNC. Na lateral onde contém a seta azul é possível ver o tecido normal, sendo o limite com a lesão algo nítido. Na região onde contém a seta vermelha está localizada a lesão, é possível ver o tecido mais pálido com a presença de infiltração inflamatória e coroas de linfócitos sendo sinalizados pela seta em amarelo.

(Fonte: UNICAMP)

4.3. ASPECTOS DIAGNÓSTICOS DA ESCLEROSE MULTIPLA

A EM é uma doença heterogênea, sendo composta por diversos elementos. Os sintomas variam de acordo com as áreas que sofreram desmielinização, ocorrendo em momentos diferentes e localizações distintas. Esses podem apresentar curta ou longa duração e serem permanentes. Os sintomas podem ser leves ou graves, variando entre a localização da lesão, podendo estar situadas no nervo óptico, medula espinhal, substância branca perivasculosa e tronco cerebral (Ribeiro, 2019; Travens; Tsang; Barton, 2022). Os principais sintomas são: fraqueza motora, neurite retrobulbar⁶, parestesia⁷, marcha instável, visão dupla, vertigem e distúrbio da micção⁸ (Cardoso, 2010).

A EM é diagnosticada por meio de evidências clínicas e radiológicas, tendo como base os critérios de McDonalds de 2017 (Filippi *et al*, 2023). Todas as formas de EM precisam passar por critérios para serem diagnosticadas, são eles: presença de uma síndrome desmielinizante sintomática - ou síndrome clinicamente isolada (SCI) - com achados objetivos utilizando ressonância magnética, lesões que afetam múltiplas áreas do SNC (disseminação no espaço), múltiplos eventos clínicos de desmielinização mostrando aumento das lesões (disseminação ao longo do tempo) e a exclusão de doenças alternativas (Ribeiro, 2019; Travens; Tsang; Barton, 2022).

Os critérios de McDonalds foram estabelecidos com o objetivo de simplificar o diagnóstico e melhorar a sensibilidade mantendo a precisão. Na última revisão do documento sobre os critérios de McDonalds, foi excluída a distinção entre lesões de pacientes sintomáticos e assintomáticos e incluíram-se exames utilizando LCR em pacientes com SCI sugestivo para EM (Ribeiro, 2019; Travens; Tsang; Barton, 2022; Filippi *et al*, 2023).

A utilização da ressonância magnética no diagnóstico da EM possibilita a identificação de áreas no SNC que sofreram desmielinização no espaço e ao longo do tempo (Figura 7). Esse é um exame obrigatório para o diagnóstico, sendo necessário imagens do cérebro e da medula espinhal. Por ser um exame com alta taxa de sensibilidade, a ressonância magnética permite estudar o curso da doença e monitorar a progressão ao longo do tempo, permitindo avaliar novas lesões e a eficácia do tratamento.

⁶ Neurite retrobulbar: inflamação do nervo óptico que pode causar dor ao movimentar os olhos e perda parcial ou total da visão (Hospital Israelita Albert Einstein, 2018).

⁷ Parestesia: sensação anormal de formigamento, coceira, queimação ou dormência que pode afetar qualquer parte do corpo (Hospital Israelita Albert Einstein, 2018).

⁸ Alteração da micção: alterações no ato de urinar (Hospital Israelita Albert Einstein, 2018).

Figura 7 - Ressonância magnética de cérebro e medula



Figura 7 - Imagens adquiridas através do exame de ressonância magnética em que há áreas arredondadas na cor branca, sinalizada pelas setas vermelhas, que evidenciam a desmielinização dos neurônios causada pela EM.

(Fonte: Hospital Israelita Albert Einstein, 2018)

A análise do LCR em pacientes com EM apresenta bandas oligoclonais IgG restritas. Isso simboliza a presença de imunoglobulinas somente no LCR, sendo imperceptível no soro. Essa distinção indica produção de anticorpos no SNC, um sinal para inflamação causada por células B ativadas. O exame é feito a partir da separação eletroforética de proteínas do LCR (Figura 8), permitindo a separação de diferentes frações de IgG. O exame se apresenta positivo se houver ao menos duas bandas de IgG no LCR e nenhuma no soro. Atualmente, biomarcadores de proteínas no LCR possui grande foco na pesquisa para o diagnóstico da EM (Ribeiro, 2019; Neto, 2024).

Figura 8 – Exame do LCR com presença de bandas oligoclonais

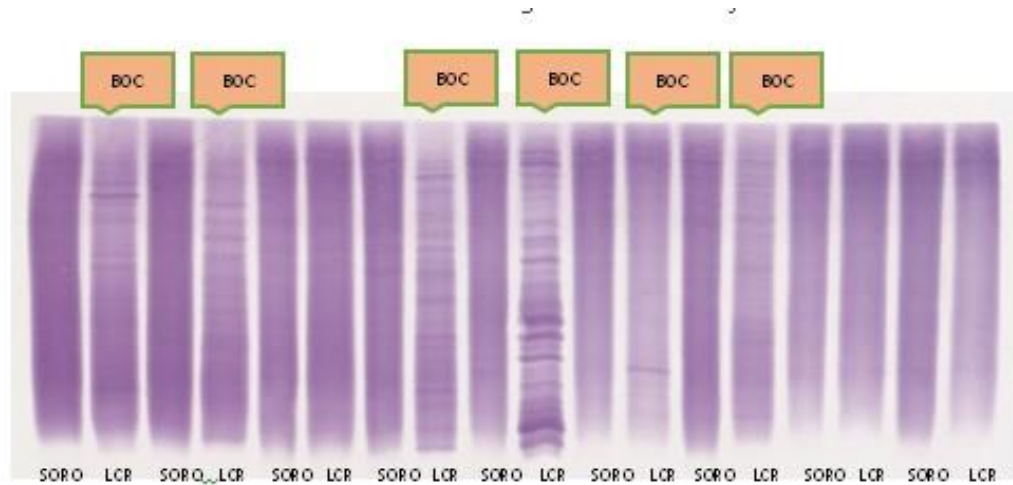


Figura 8 – Imagem do exame do LCR de um paciente com EM. Foi utilizada a técnica de eletroforese com 9 amostras intercaladas de soro e LCR. É possível visualizar que exclusivamente em 6 amostras de LCR se encontra com bandas oligoclonais.

(Fonte: Hospital Israelita Albert Einstein, 2018)

4.4. FATORES DE DESENVOLVIMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A etiologia é o ramo que busca compreender e pesquisar a origem e o desenvolvimento de um determinado processo ou fenômeno. A EM não possui etiologia definida, ou seja, não se sabe ao certo o que inicia o processo inflamatório contra a mielina. Até então, sabe-se que a EM é uma doença que depende de múltiplos fatores para se desenvolver, sendo os fatores genéticos e ambientais os mais prováveis para sua etiologia (Carvalho *et al*, 2016; Dobsona; Giovannonib, 2018; Sacramento *et al*, 2018; Troncoso, 2018).

4.4.1. FATORES GENÉTICOS

A susceptibilidade para desenvolver EM é influenciada pelo perfil étnico e histórico familiar, o que sugere que um componente genético esteja envolvido no desenvolvimento da doença (Troncoso, 2018). Porém, a explicação de uma herança autossômica é improvável, uma vez que nem a taxa de recorrência nem a taxa de concordância entre gêmeos apoiam a presença de um traço mendeliano. Esse é um fator no qual a EM é ligada a uma origem multifatorial, sendo o genótipo propenso à doença resultado de múltiplos genes polimórficos que interagem com alelos de risco comuns na população (Sacramento *et al*, 2018; Ribeiro, 2019).

Mais de 100 variantes genéticas têm sido estudadas como um fator de risco para o desenvolvimento da EM. Acredita-se que a região que possui maior susceptibilidade está localizada no MHC, um locus gênico que codifica moléculas apresentadoras de antígenos (Paradela *et al*, 2014; Ribeiro, 2019; Sacramento, 2022). O MHC está presente em todos os vertebrados, sendo apresentado nos humanos como HLA (*Human Leukocyte Antigens*). Essa molécula pode se apresentar sendo de classe I ou de classe II, ambas são glicoproteínas de superfície, cujas principais funções são a seleção dos linfócitos T, indução de tolerância, imunidade mediada por linfócitos T e respostas inflamatórias (Abbas *et al*, 2019).

O gene HLA-DRB1 é o mais associado ao risco de desenvolver EM, estando presente no MHC de classe II (Sacramento *et al*, 2018). As variações desse gene se associam a forma de como o sistema imunológico interage com antígenos, influenciando na maneira de reação a fatores ambientais e estruturas próprias. Os alelos mais estudados desse gene são: HLA-DRB1*1501, HLA-DRB1*0301, HLA-DRB1*1303, HLA-DRB1*0401 e o haploide HLA-DRB1*04 (Sacramento *et al*, 2018; Ribeiro, 2019).

A prevalência desses alelos varia de acordo com a população e região a ser estudada, sendo o HLA-DRB1*1501 mais prevalente na América do Norte e Europa, locais onde apresenta maior número de indivíduos diagnosticado com a EM. Por outro lado, o continente africano apresenta maior prevalência do alelo HLA-DRB1*13, onde há poucos casos da doença. No Brasil, os alelos mais presentes na população são os HLA-DRB1*1501, HLA-DRB1*13 e HLA-DRB1*04 (Sacramento *et al*, 2018).

Estudos apontam que o alelo HLA-DRB1*15 apresente maior risco para o desenvolvimento da doença, pois é mais prevalente em pacientes com EM. Não se sabe ao certo o que exatamente essa variação causa no sistema imunológico, mas as principais hipóteses sugerem que esse alelo seja mais susceptível a interações com fatores ambientais (Paradela *et al*, 2014; Ribeiro, 2019).

4.4.2. FATORES AMBIENTAIS

Juntamente aos fatores genéticos, diversos fatores ambientais estão envolvidos com a etiologia e progressão da EM, incluindo estilo de vida (como tabagismo e obesidade), infecções virais e déficit de vitamina D pela baixa exposição à luz solar (Silva; Nascimento, 2014; Troncoso, 2018; Carvalho, 2023).

Estudos epidemiológicos apontam que a distribuição geográfica de pacientes com EM tem relação com o baixo índice solar, associando diretamente com a falta de vitamina D. Essa relação se justifica também pela interação entre a vitamina D e o sistema imunológico, pois essa vitamina possui ação reguladora e auxilia na diferenciação de linfócitos, macrófagos e células *natural killers*, além de interferir na produção de citocinas. Sua ação é exercida pela ligação ao Receptor de Vitamina D (VDR) presente nas células. Alguns estudos relataram polimorfismos referentes ao gene que codifica o VDR que podem estar associadas às alterações no metabolismo e à função desse hormônio, levando a alterações que influenciam na patogênese da EM (Silva; Nascimento, 2014; Carvalho *et al*, 2016; Dobsona; Giovannonib, 2018).

O tabagismo também apresenta relação com a EM, porém ainda não é bem definida. O uso de tabaco pode causar ação pró-inflamatória através da apresentação de antígenos ambientais presentes no tabaco, ocasionando uma resposta inflamatória exacerbada em indivíduos susceptíveis. Além disso, o uso contínuo pode piorar a progressão da doença (Carvalho *et al*, 2016; Dobsona; Giovannonib, 2018).

Outro fator ambiental muito estudado é a relação entre infecções virais e a EM. Várias infecções virais já foram estudadas para tentar explicar o causa a autoimunidade no SNC, tais como: Herpesvírus Humano 6, Varicela Zostes, citomegalovírus e Epstein-Bar, sendo o último um tema relevante nas pesquisa atuais (Silva; Nascimento, 2014; Correia, 2016; Carvalho *et al*, 2016; Dobsona; Giovannonib, 2018).

5. INFECCÃO PELO VÍRUS EPSTEIN-BARR: UMA ANÁLISE DA SUA PATOGENIA

O EBV foi descrito pertencendo ao grupo dos herpesvírus, estando classificado na ordem *Herpesvirales*, família *Orthoherpesviridae*, subfamília *Gamaherpesvirinae*, gênero *Lymphocryptovirus*, sendo denominado também como herpesvírus humano 4 (HHV-4). Esse é um vírus com grande potencial oncogênico e o causador da Mononucleose Infecciosa (MI). Foi denominado como Epstein-Barr em homenagem aos pesquisadores Michel Epstein e Yvonne Barr que publicaram em 1964 o artigo referente ao novo vírus (Epstein; Achong, 1979; Santos *et al*, 2015).

5.1. BREVE HISTÓRICO

Em 1958, um médico-cirurgião chamado Dennis Burkitt identificou um linfoma que afetava crianças na África subsaariana, que logo foi chamado de linfoma de Burkitt. Seus estudos mostravam que a distribuição do tumor foi determinada por características geográficas e climáticas. Por conta disso, foi sugerido que algum fator biológico poderia estar associado com a etiologia do linfoma, sendo um vetor artrópode mais provável para essa hipótese. Por um artrópode estar relacionado, logo apareceu a implicação de um agente transmissível, como um vírus, estar também envolvido com a doença. A partir disso, foram feitas diversas pesquisas usando biópsias de pacientes com o linfoma afim de isolar algum microrganismo que pudesse estar presente (Epstein; Achong, 1979; Yu; Robertson, 2023; Santos *et al*, 2015).

Os pesquisadores só tiveram sucesso no final de 1963 quando cultivaram as células do linfoma de Burkitt *in vitro* e observaram em um microscópio eletrônico. Nos primeiros quadrantes foi possível visualizar, dentro das células, partículas virais com a morfologia bem parecida com a do grupo dos herpesvírus. Testes foram feitos nas células do linfoma afim de identificar qual tipo de herpesvírus estavam lidando, mas todos foram negativos. Foi então que os pesquisadores perceberam que se tratava de um agente ainda não identificado (Epstein; Achong, 1979; Yu; Robertson, 2023; Santos *et al*, 2015).

Esse foi o primeiro vírus a ser descoberto somente por microscopia eletrônica, sendo perceptível também em linhagens linfoblastoides de pacientes com leucemia, carcinoma de nasofaringe e linfoma não-Hodgkin. Seu DNA já foi encontrado em vários tecidos de diferentes tipos de câncer, incluindo distúrbios hematológicos e algumas neoplasias epiteliais. Importante

destacar que as contribuições detalhadas do vírus para algumas das doenças citadas ainda não foram bem esclarecidas (Epstein; Achong, 1979; Yu; Robertson, 2023; Santos *et al*, 2015).

Mesmo estando associado a uma doença que possui maior distribuição nas zonas centrais da África, o EBV é amplamente distribuído no mundo. Isso implica que o linfoma de Burkitt seja uma doença multifatorial (Epstein; Achong, 1979; Yu; Robertson, 2023; Santos *et al*, 2015).

5.2. PARTICULA VIRAL E GENOMA

A partícula do EBV (Figura 9) possui formato icosaédrico, medindo cerca de 150 nanômetros de diâmetro, com seu capsídeo contendo 162 capsômeros envolvendo o DNA de fita dupla linear de 172Kb. Entre o capsídeo e o envelope há o tegumento, uma camada formada por glicoproteínas que auxiliam em algumas funções virais, como tropismo celular e o reconhecimento do receptor da célula hospedeira. Seu envelope lipoproteico contém espículas constituídas por glicoproteínas, formados pelas proteínas gp350 (BLLF1), gH (BXLF2), gB (BALF4), gp42 (BZLF2), gM (BBRF3), gp78 (BILF2), gN (BLRF1), gp150 (BDLF3) e gL (BKRF2) (Santos *et al*, 2015; Alvez, 2018).

Figura 9 – Partícula viral EBV

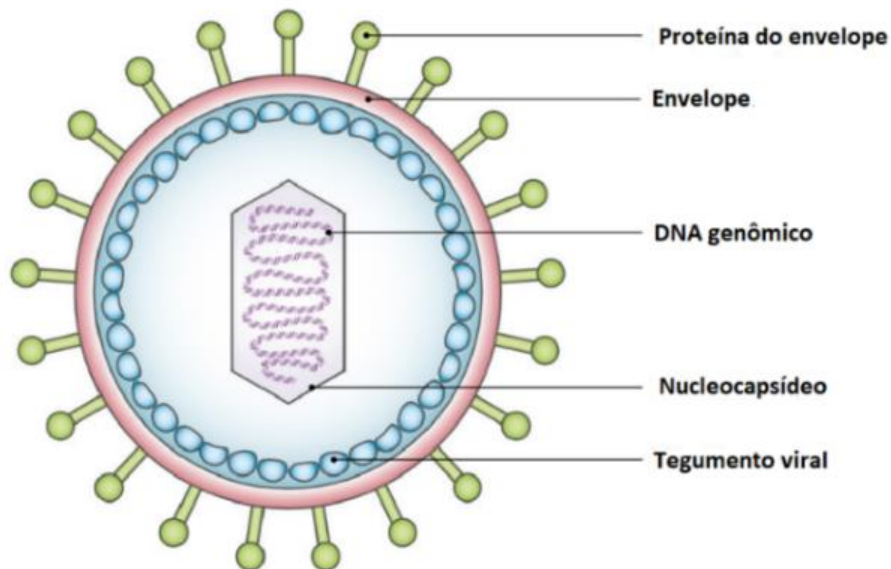


Figura 9 - Partícula viral constituída por envelope, proteínas do envelope, DNA genômico, nucleocapsídeo e tegumento viral.

(Fonte: traduzido pelo autor, original de Wikimedia Commons, 2006)

O EBV possui duas espécies circulantes na população, sendo denominados como EBV-1 e EBV-2. A principal diferença entre elas está no gene que codifica os antígenos de latência nuclear (EBNA) e na capacidade de imortalização dos linfócitos B. O EBV-1 está amplamente distribuído no mundo, sendo mais prevalente no sudeste da Ásia e no hemisfério ocidental. Em relação a habilidade de imortalização, o EBV-1 exerce essa função em toda população, enquanto o EBV-2 apenas em indivíduos imunocomprometido, estando presente somente no continente africano (Epstein; Achong, 1979; Santos *et al*, 2015; Alvez, 2018).

5.3. TRANSMISSÃO E CICLO REPLICATIVO

A transmissão do EBV ocorre horizontalmente e infecta seres humanos por meio do contato com fluidos corporais contaminados. A transmissão ocorre através do contato prolongado com saliva, via sexual e por transfusão sanguínea. Também há evidências de transmissão por meio de transfusão de órgãos e células tronco (Alvez, 2018; Yu; Robertson, 2023).

Sua principal via de transmissão é por meio da saliva, infectando células epiteliais da nasofaringe e da orofaringe. A infecção nessas células ocorre através da ligação entre o componente viral BMRF-2 com a integrina¹⁰ $\beta 1$ da célula hospedeira. Em seguida ocorre a interação com a integrina $\alpha\beta 6/8$, mediada pelo complexo de glicoproteínas de superfície gH/gL que auxilia a entrada do vírus na célula por endocitose (Alvez, 2018; Yu; Robertson, 2023).

Além das células epiteliais, o vírus também possui tropismo para células B (preferencialmente *naive*¹¹). A infecção dessas células ocorre por meio da ligação entre a proteína viral gp350/220 e a proteína celular CD21, logo após as proteínas virais gp85, gp25 e gp42 interagem com o MHC de classe II das células B, fazendo a partícula viral entrar por endocitose (Alvez, 2018; Yu; Robertson, 2023).

Após a entrada, a partícula viral sofre desnudamento do nucleocapsídeo no citoplasma da célula, resultando na exposição do genoma que vai ser transportado até o núcleo. O genoma viral vai ser inserido no material genético humano, sofrendo replicação e sendo transcrito pela DNA polimerase. O EBV pode-se manter em latência viral (estado adormecido, na qual não induz doença) nessa etapa de replicação ou seguir para fase lítica (replicação viral), em que o vírus passa pelo processo de morfogênese e egresso (Alvez, 2018; Yu; Robertson, 2023).

¹⁰ Integrina: proteínas de superfície celular que mediam a interação entre células e a matriz extracelular (Abbas, 2019)

¹¹ Células *naive*: células B ou T maduras que nunca entraram em contato com um antígeno diferente (Abbas, 2019)

5.4. LATÊNCIA VIRAL

O EBV possui a capacidade de se manter em latência após a integração de seu genoma no material genético da célula. Esse estado se caracteriza pela persistência viral, expressando genes restritos que modificam a proliferação celular e o potencial de reativação da fase lítica. O EBV exerce essa função somente em células B, permanecendo no organismo pelo resto da vida do hospedeiro através do estado de latência (Alvez, 2018; Huang; Bai; Tang, 2023; Yu; Robertson, 2023).

Em sua fase lítica, o EBV expressa cerca de 100 genes em seu processo de replicação, diferente da fase latente, em que o vírus passa a expressar cerca de 10 genes. Ele utiliza essa redução como forma de evitar o reconhecimento imunológico. Esses genes codificam proteínas de latência que auxiliam na manutenção viral e no processo de imortalização dos linfócitos B. Os genes codificados são: antígenos nucleares do Epstein-Barr (EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-B, EBNA-3C e EBNA-LP), proteínas da membrana latente (LMP-1 e LMP2A), RNAs não codificados e RNAs codificados pelo EBV (EBERs) do tipo 1 e 2 (Alvez, 2018; Huang; Bai; Tang, 2023; Yu; Robertson, 2023).

A latência viral possui três fases e cada uma caracteriza a expressão de proteínas e o estado que a célula hospedeira se encontra (Alvez, 2018; Huang; Bai; Tang, 2023; Yu; Robertson, 2023). A Tabela 1 apresenta os genes e as proteínas presentes em cada fase de latência:

Tabela 1 – Tabela de genes e proteínas presentes em cada fase de latência

GENE	BKRF1	BYRF1	BERF1	BERF2	BERF3/4	BWRF1	BNLF1	BNRF1	EBER	
PRODUTO	EBNA-1	EBNA-2	EBNA-3A	EBNA-3B	EBNA-3C	EBNA-LP	LMP-1	LMP-2A	EBER-1	EBER-2
LATÊNCIA 0										
LATÊNCIA I	X								X	X
LATÊNCIA II	X					X	X	X	X	X
LATÊNCIA III	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

(Fonte: Alvez, 2018)

Durante a infecção das células B *naive*, o EBV inicia a fase de latência III, em que há a expressão de todas as proteínas. Essa fase é caracterizada como fase de crescimento, pois as células infectadas começam a se proliferar. Em seguida, se inicia a fase de latência II, em que o EBV inibe alguns de seus genes e começa a expressar somente as proteínas EBNA-1, EBNA-LP, LMP-1 e os dois tipos de RNAs codificados pelo EBV (EBERs) que vai auxiliar na diferenciação, transformando as células infectadas em células de memória. Além disso, a célula se transporta para seu centro germinativo¹². A fase de latência I se inicia logo após, expressando somente as proteínas EBNA-1 e os dois tipos de EBERs. É caracterizada pela replicação viral junto com a divisão celular, processo que ocorre após o lançamento de células B de memória na corrente sanguínea. A fase de latência 0 inibe todas os genes, evitando o reconhecimento do sistema imunológico (Alvez, 2018; Huang; Bai; Tang, 2023; Yu; Robertson, 2023). A Figura 10 esquematiza as fases de latência viral:

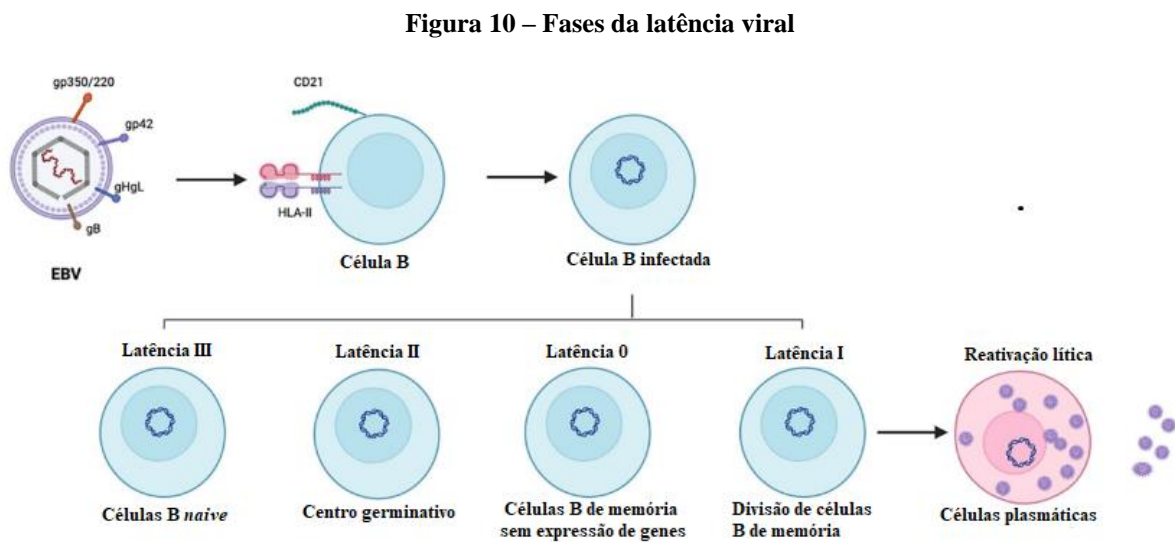


Figura 10 – Esquema demonstra as fases de latência e o estado em que a célula se encontra após a infecção das células B pelo EBV, sendo elas: latência III (células B naive começam a se proliferar), latência II (as células se transformam em células de memória), latência 0 (células sem expressão gênica e ficando reconhecidas pelo sistema imune) latência I (divisão celular causando também a replicação viral). Após a fase de latência I, o vírus pode reativar a fase lítica, transformando as células de memória em células plasmáticas.

(Fonte: traduzido pelo autor, original de Huang; Bai; Tang, 2023)

¹² Centro germinativo é o centro ativado de um folículo linfoide (aglomerado de células), no qual os linfócitos B são estimulados por antígenos e linfócitos T auxiliares a gerar células de memória (FAMED/UFRGS, 2015).

5.5. REATIVAÇÃO VIRAL

Vários fatores, como o estresse físico ou emocional, febre, exposição à luz ultravioleta, menstruação e desequilíbrio hormonal, causam a reativação da fase lítica do EBV. As células B de memória na fase latente são ocasionalmente reativadas e diferenciadas em células plasmáticas, induzindo o ciclo replicativo do EBV (Alvez, 2018; Huang; Bai; Tang, 2023; Yu; Robertson, 2023).

Os genes BZLFI e BRLF1 são responsáveis por codificar os fatores de transcrição Z (ou ZTA) e R (ou RTA), que desempenham papéis importantes para a reativação do estado lítico. No estado latente esses genes sofrem com efeitos epistáticos, sendo inibidos por outros genes. Eles estimulam a cascata de expressão de genes presentes na fase lítica. A proteína EBNA-1, apesar de seu papel constatado na fase de latência, é o único antígeno nuclear do EBV que é expresso na replicação lítica e também gera a reativação do vírus (Alvez, 2018; Huang; Bai; Tang, 2023; Yu; Robertson, 2023).

6. EVIDÊNCIAS E HIPÓTESES QUE RELACIONAM O EPSTEIN-BARR COM O DESENVOLVIMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Como já visto anteriormente, o EBV apresenta uma possível relação com o desenvolvimento da EM, de acordo com os achados epidemiológicos, sorológicos e virológicos (Ahmed *et al*, 2019). O primeiro estudo que relaciona o EBV com a EM foi publicado há mais de 40 anos, quando relataram pela primeira vez um aumento significativo de anticorpos contra o antígeno da capsídeo do EBV (do inglês, *virus capsid antigen* - VCA) em pacientes com EM (Sumaya; Myers; Ellison, 1980).

Bjornevik *et al* (2022) realizaram um dos estudos mais relevantes sobre a incidência de EM e EBV utilizando o serviço militar dos Estados Unidos. Esse é um estudo longitudinal, com corte remporal de 20 anos (1993-2013), em uma população diversificada com mais de 10 milhões de militares em serviço ativo. O estudo foi realizado utilizando soro residual de testes sorológicos para HIV arquivados no Reservatório de Soros do Departamento de Defesa. Essas amostras foram usadas para determinar o status do EBV quando os militares chegam no serviço ativo e ao longo dos 20 anos, tentando estabelecer uma relação com a EM. Ao longo desse tempo, 801 militares foram diagnosticados com EM, sendo somente um indivíduo negativo para o EBV antes do início da doença.

Além disso, estudos epidemiológicos realizados por diversos autores compararam a distribuição da EM e MI. Os principais resultados apontam para a existência de um gradiente de latitude, na qual ambas se mostraram mais prevalente no norte do globo quando comparadas ao sul. Esses estudos também mostraram a influência de outros fatores ambientais na EM, como o déficit de vitamina D nessas populações (Ascherio; Munger, 2008; Ramagopalan *et al*, 2011).

Hassani *et al* (2018) estudou o tecido cerebral autopsiado de pacientes com EM. A partir da reação em cadeia da polimerase¹³ (PCR) e a hibridização *in situ*¹⁴ automatizada por EBER (HIS-EBER) foi identificada a presença do EBV na substância branca e nas meninges em pacientes com EM. Outros estudos, como o realizado por Houen (2020), indicam que as células B infectadas pelo EBV infiltram o SNC em algum momento do desenvolvimento da EM, com base na produção de

¹³ Reação em cadeia da polimerase: técnica de biologia molecular que promove a amplificação de poucos fragmentos do material genético, baseado no processo de replicação *in vivo* (Hidasi, 2011)

¹⁴ Hibridização *in situ*: técnica de biologia molecular que permite a detecção de sequências específicas do material genético em conte de tecido ou em células, com base em uma fita de DNA ou RNA molde (Rosai, 2011).

bandas oligoclonais IgG presentes na doença. O mesmo autor elaborou o seguinte esquema (Tabela 2) relacionando características da doença com o vírus:

Tabela 2 – Relação entre características da EM com o EBV

Características da EM	Relação com EBV	Referências
IgG elevado	Entrada no SNC de células B infectadas por EBV e diferenciação em células plasmáticas	Simonsen <i>et al</i> , 2020
Bandas oligoclonais no LCR	Entrada no SNC de células B infectadas por EBV e diferenciação em células plasmáticas	Makhani <i>et al</i> , 2019; Simonsen <i>et al</i> , 2020
Anticorpos contra antígenos mielínicos	Estimulação induzida por inflamação de células B (infectadas por EBV) e danos aos oligodendrócitos	Rendi <i>et al</i> , 1999; Webber <i>et al</i> , 2015; Pröbstel <i>et al</i> , 2015; Hohlfeld <i>et al</i> , 2016;
Maior incidência após a puberdade	Aumento da exposição ao EBV e redução da capacidade de controle do EBV devido à diminuição do timo	Langille <i>et al</i> , 2019
Predisposição HLA DRBI	Redução do controle imunológico sobre o EBV	Donati, 2015; Moutsianas, 2015

(Fonte: traduzido pelo autor, adaptado de Houen, 2020)

Mas como um vírus amplamente distribuído na população, com tropismo para células B, está ligado a uma doença autoimune que causa desmielinização dos neurônios? Não se sabe ao certo e embora o mecanismo exato permaneça desconhecido, estudos sugerem uma possível relação. Dentre as hipóteses presentes na literatura, a do mimetismo molecular se mostra mais promissora.

6.1. MIMETISMO MOLECULAR

O mimetismo molecular é um dos principais mecanismos que leva um agente infeccioso ou químico provocar autoimunidade. Ocorre quando há semelhança entre proteínas estranhas e próprias, favorecendo a ativação de células autorreativas que atacam estruturas do hospedeiro.

Segundo Rojas *et al* (2018), esse mecanismo biológico possui quatro critérios para fundamentar a explicação, sendo eles: 1) O epítopo¹⁵ de um microrganismo possuir similaridade com um epítopo do hospedeiro; 2) Detecção de anticorpos ou células autorreativas que reagem de

¹⁵ Epítopo: menores sequências de aminoácidos ou monossacarídeos de uma molécula de antígeno (Abbas, 2019).

forma cruzada com ambos os epítomos; 3) Possuir ligação epidemiológica entre a exposição ao agente ambiental e o desenvolvimento da doença autoimune; e 4) Reprodução da doença em um biomodelo após interação com os epítomos. A Figura 11 esquematiza o processo para demonstrar os critérios do mimetismo molecular, utilizando o *Campylobacter jejuni* e a estrutura GM1 localizada nos nervos periféricos como exemplo.

Figura 11 – Critérios para demonstrar o mimetismo molecular

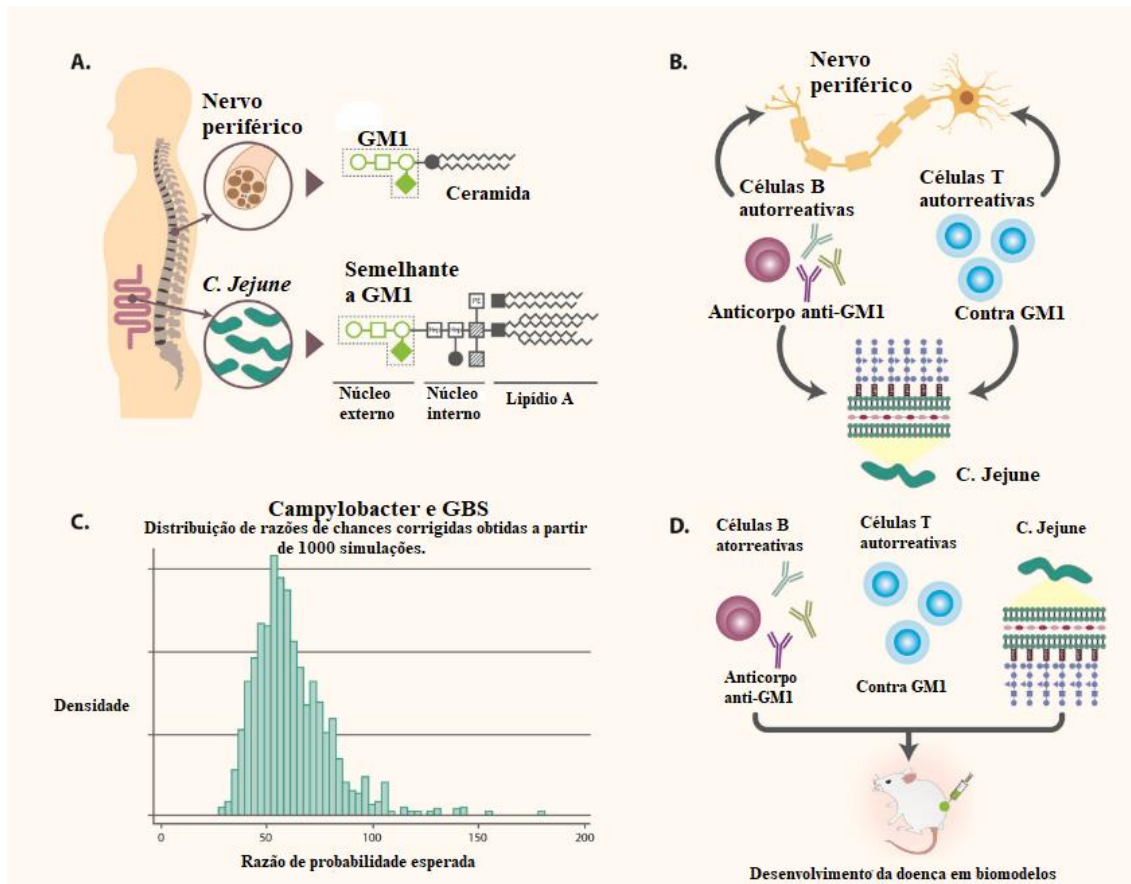


Figura 11 – Demonstração do mimetismo molecular entre epítomos do *Campylobacter jejuni* que possuem semelhança com a estrutura GM1 localizada nos nervos periféricos. (A) evidência homologia entre epítomos do hospedeiro e epítomos do microrganismo. (B) Detecção de autoanticorpos ou células T autorreativas contra ambos os epítomos em humanos e microrganismo. (C) Vínculo epidemiológico entre a exposição ao agente ambiental e o desenvolvimento de autoimunidade. (D) Reprodutibilidade da autoimunidade em um modelo animal.

(Fonte: Rojas *et al*, 2018)

Com base nesses critérios, foram realizados estudos epidemiológicos e experimentais acerca do papel das doenças infecciosas na autoimunidade pelo mimetismo molecular. Na EM essa hipótese é descrita como as células imunológicas, estimuladas pela exposição aos antígenos do

EBV, reagem de forma cruzada para reconhecer e atacar antígenos do SNC, levando a uma resposta imunológica contra estruturas próprias (Bar-Or *et al*, 2020).

Diversos antígenos do EBV são alvo de autoanticorpos cruzados encontrados na EM. Em camundongos, a imunização com proteínas de EBNA-1 levou a uma resposta imune contra MBP, MOG, PLP, com sinais clínicos típicos de EM, sugerindo que houve uma reatividade cruzada entre as proteínas. Dessa forma, a hipótese mais aceita é que ocorra a apresentação de epítomos do EBV via MHC de classe II com a variação alélica HLA-DRB1*1501, resultando em uma resposta autoimune com reatividade cruzada. Isso causa o ataque a mielina e toda progressão da doença (Longhini, 2012; Robinson; Steinman, 2022; Patrocínio, 2023).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do presente trabalho, foi possível compreender a relação da infecção pelo EBV e sua possível contribuição para o desenvolvimento da EM, visto que evidências epidemiológicas, sorológicas e virológicas indicam que a hipótese do mimetismo molecular se mostra mais promissora para o desenvolvimento da doença.

A EM é uma doença de origem autoimune que causa a desmielinização dos neurônios, sendo os principais tipos celulares encontrados no sítio inflamatório os macrófagos, linfócitos B e linfócitos T. Seu diagnóstico é feito tendo como base a ressonância magnética e a análise do LCR, buscando lesões ou sinais de inflamação no SNC. Sabe-se que a EM é uma doença multifatorial, na qual depende de fatores genético e ambientais para se desenvolver, sendo o EBV o principal fator ambiental estudado atualmente.

O EBV é um herpesvírus que possui grande potencial oncogênico, sendo transmitido através de fluidos corporais, principalmente a saliva. Possui tropismo para linfócitos B e células epiteliais da nasofaringe e da orofaringe. Esse vírus pode se manter em latência durante toda a vida do hospedeiro, através do processo de imortalização dos linfócitos na qual há a redução de genes expressos.

Como resultado dessa pesquisa foi verificada a possibilidade de relação entre a infecção pelo EBV e o desenvolvimento da EM através do mimetismo molecular. Essa hipótese é caracterizada por apresentar proteínas com semelhança estrutural às proteínas do hospedeiro, levando à ativação de células imunes autorreativas, no caso da EM, a MBP possui semelhança estrutural com a EBNA-1, proteína presente no EBV.

Caso se comprove a relação entre o EBV e a EM estudos visando novas oportunidades terapêuticas podem surgir. Uma vacina contra o EBV seria suficiente para proteger a população contra a EM? O uso de antivirais no início da doença poderia amenizar a progressão? Descobrir o que causa a autoimunidade da EM talvez seja o início para erradicar a doença.

Além disso, desenvolver trabalhos sobre a EM e o EBV é essencial, pois contribui para uma maior conscientização da sociedade sobre o tema e ajuda a prevenir a disseminação de desinformação. É importante ressaltar que esta monografia não comprova a etiologia da EM, mas evidencia a necessidade de novas pesquisas que aprofundem a relação entre o vírus e a doença.

REFERÊNCIAS

ALVES, C. E. C. **Epidemiologia da infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) em residentes de Manaus e Presidente Figueiredo. 2018.** 82 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2018. Disponível em: <https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/7294>. Acesso em: 27 de nov. de 2024.

ALVEZ, B. C. A. *et al.* Esclerose múltipla: revisão dos principais tratamentos da doença. **Saúde Meio Ambient**, São Paulo. v. 3, n. 2, p. 19-34, jul./dez. 2014. Disponível em: <https://www.periodicos.unc.br/index.php/sma/article/view/542>. Acesso em: 30 de out. De 2024.

ASCHERIO, A.; MUNGER, K. L. Epidemiology of multiple sclerosis: From risk factors to prevention-an update. **Seminars in neurology**, v. 36, n. 2, p. 103–114, 2016. Disponível em: [10.1055/s-0036-1579693](https://doi.org/10.1055/s-0036-1579693). Acesso em: 27 de nov. de 2024.

AHMED, S. I. *et al.* Risk of multiple sclerosis in Epstein–Barr virus infection. **Cureus**, v. 11, n. 9, 2019. Disponível em: https://assets.cureus.com/uploads/review_article/pdf/22796/1612429160-1612429156-20210204-18203-12u1jio.pdf. Acesso em: 30 de out. de 2024.

BAR-OR, A. *et al.* Epstein–Barr virus in multiple sclerosis: theory and emerging immunotherapies. **Trends in molecular medicine**, v. 26, n. 3, p. 296-310, 2020. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914\(19\)30294-1](https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914(19)30294-1). Acesso em: 30 de out. de 2024.

CASSIANO, D. P. *et al.* Estudo epidemiológico sobre internações por esclerose múltipla no brasil comparando sexo, faixa etária e região entre janeiro de 2008 a junho de 2019. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 6, p. 19850-19861, 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/22370>. Acesso em: 30 de out. De 2024.

CARDOSO, F. A. G. ATUAÇÃO FISIOTERAPÊUTICA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA FORMA RECORRENTE-REMITENTE. **Movimenta (ISSN 1984-4298)**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 69–

75, 2018. Disponível em: [//www.revista.ueg.br/index.php/movimenta/article/view/7174](http://www.revista.ueg.br/index.php/movimenta/article/view/7174).. Acesso em: 27 nov. 2024.

CARVALHO, L. G. *et al.* Fatores ambientais envolvidos na Fisiopatologia da Esclerose Múltipla: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 1, p. 2793-2808, 2022. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/44057>. Acesso em: 30 de out. de 2024.

CORREIA, J. R. M. **Relação entre infecções do sistema nervoso central e as doenças neurodegenerativas**. 2016. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto superior de Ciências da Saúde Egaz Moniz, Almada, Portugal. Disponível em: https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/17618/1/Correia_Joana_Rita_Martins.pdf. Acesso em: 30 de out. de 2024.

CONCEPT CATEGORY: MICROBIOLOGÍA. Lecturio, 2024. Disponível em: https://www.lecturio.com/es/concept_category/microbiology-es/page/13/>. Acesso em: 14 maio. 2024.

CUNHA, Y. R. O. *et al.* Vírus do epstein-barr: infecção, manifestações e oncogênese. **Revista da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia**, v. 51, n. 3, p. 70-81, 2021. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/revfo/article/view/44724>. Acesso em: 30 de out. de 2024.

DOBSON, R.; GIOVANNONI, G. Multiple sclerosis – a review. **European journal of neurology**, v. 26, n. 1, p. 27-40, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30300457/>. Acesso em: 30 de out. De 2024.

DOMINGUES, R. B. *et al.* O líquido cefalorraquidiano na esclerose múltipla: muito além das bandas. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 15, n. 1, p. 100-104, 2017. Disponível em: [10.1590/S1679-45082017RW3706](https://doi.org/10.1590/S1679-45082017RW3706). Acesso em: 13 de maio de 2024.

DONATI, D. Viral infections and multiple sclerosis. **Drug discovery today. Disease models**, v. 32, p. 27–33, Outono 2020. Disponível em: [10.1016/j.ddmod.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2020.02.003). Acesso em: 26 de nov. de 2024.

ESCLEROSE MÚLTIPLA (EM) – GUIA DE DOENÇAS E SINTOMAS. Einstein, 2023. Disponível em: <https://www.einstein.br/doencas-sintomas/esclerose-multipla-em>. Acesso em: 14 maio. 2024.

EPSTEIN, M. A.; ACHONG, B. G. (EDS.). **The Epstein-Barr virus**. 1979. ed. Berlim, Germany: Springer, 2012. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=a1LxCAAQBAJ&lpg=PR15&ots=FLpbb03aD&dq=epstein%20barr&lr&hl=pt-BR&pg=PA3#v=onepage&q&f=true>. Acesso em: 27 de nov. de 2024.

FILIPPI, M. *et al.* Present and future of the diagnostic work-up of multiple sclerosis: the imaging perspective. **Journal of Neurology**. V. 270, p. 1286–1299, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11488-y>. Acesso em: 13 de maio de 2024.

GOMES, A. B. A. G. R.; ADONI, T. Differential diagnosis of demyelinating diseases: what's new? **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 80, n. 5 Suppl 1, p. 137–142, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S109>. Acesso em: 26 de out. de 2024.

GNUTZMANN, L. V. *et al.* Análise dos valores de referência do líquido cefalorraquidiano. **Revista Brasileira de Análises clínicas**, v. 48, n. 3, p. 189-97, 2016. Disponível em: https://sbac.org.br/rbac/wp-content/uploads/2016/11/ARTIGO-2_RBAC-48-3-2016-ref.-163.pdf. Acesso em: 30 de out. de 2024.

HAKI, M. *et al.* Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. **Medicine**, v. 103, n. 8, p. e37297, 2024. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000037297>. Acesso em: 26 de nov. de 2024.

HOUEN, G.; TRIER, N. H.; FREDERIKSEN, J. L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 587078, 2020. Disponível em: 10.3389/fimmu.2020.587078. Acesso em: 26 de nov. de 2024.

KALE, N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. **Eye and brain**, v. 8, p. 195–202, 2016. Disponível em: 10.2147/EB.S54131. Acesso em: 26 de nov. de 2024.

HOHLFELD, R. et al. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8+ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research. **Lancet neurology**, v. 15, n. 3, p. 317–331, 2016. Disponível em: 10.1016/S1474-4422(15)00313-0. Acesso em: 27 de nov. de 2024.

HUANG, W.; BAI, L.; TANG, H. Epstein-Barr virus infection: the micro and macro worlds. **Virology journal**, v. 20, n. 1, p. 220, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02187-9>. Acesso em: 27 de nov. de 2024.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J.; ABRAHAMSOHN, P.. **Histologia básica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018, 554 p.

LENT, R. Cem Bilhões de Neurônios: Conceitos Fundamentais de Neurociência. São Paulo: Atheneu, 20010.

LIU, R. et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. **Frontiers in immunology**, v. 13, p. 996469, 2022. Disponível em: 10.3389/fimmu.2022.996469. Acesso em: 26 de nov. de 2024.

LONGHINI, A. L. F. **Participação das células dendríticas plasmocitóides na esclerose múltipla e na encefalomielite autoimune experimental**. 2012. Tese (Doutorado em Clínica Médica) - Universidade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo. Disponível em: <https://repositorio.unicamp.br/acervo/detalhe/875117>. Acesso em: 30 de out. de 2024.

MACIEL, E. P. **Esclerose múltipla: correlação clínica, líquido cefalorraquidiano e neuroimagem**. Tese Doutorado em Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas. Campinas, p. 107, 2002. Disponível em: <https://hdl.handle.net/20.500.12733/1594671>. Acesso em: 27 de nov. de 2024.

MAKHANI, N. et al. Oligoclonal bands increase the specificity of MRI criteria to predict multiple sclerosis in children with radiologically isolated syndrome. **Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical**, v. 5, n. 1, 2019. Disponível em: 10.1177/2055217319836664. Acesso em: 27 de nov. de 2024.

MENEZES, L. F. Esclerose Múltipla. **Folha de S. Paulo**, São Paulo, 03 de ago. de 2017. Disponível em: <https://fotografia.folha.uol.com.br/galerias/51794-esclerose-multipla>. Acesso em: 30 de out. de 2024.

MOUSIANAS, L. et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. **Nature genetics**, v. 47, n. 10, p. 1107–1113, 2015. Disponível em: 47:1107–13. doi: 10.1038/ng.3395. Acesso em: 26 de nov. de 2024.

NINA, L. M. V. **Terapias celulares baseadas em células dendríticas para o tratamento da esclerose múltipla**. [s.l.] Universidade de Coimbra, jun. 2016. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10316/42996>. Acesso em: 27 de nov de 2024.

OLIVEIRA, J. L. *et al.* O vírus Epstein-Barr e a mononucleose infecciosa. **Rev Bras Clin Med.** São Paulo, v. 10, n. 6, p. 535-43, 2012. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n6/a3190.pdf>. Acesso em: 30 de out. de 2024.

OLIVAL, G. S. *et al.* Multiple sclerosis and herpesvirus interaction. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 71, n.98, p. 727-730, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130160>. Acesso em: 14 de maio de 2024.

PARADELA, E. R. et al. The CIITA genetic polymorphism rs4774*C in combination with the HLA-DRB1*15:01 allele as a putative susceptibility factor to multiple sclerosis in Brazilian

females. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 73, n. 4, p. 283–288, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150012>. Acesso em: 26 de nov de 2024.

RAMAGOPALAN, S. V. et al. Geography of hospital admissions for multiple sclerosis in England and comparison with the geography of hospital admissions for infectious mononucleosis: a descriptive study. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 82, n. 6, p. 682–687, 2011. Disponível em: 10.1136/jnnp.2010.232108. Acesso em: 27 de nov. de 2024.

PRÖBSTEL, A.-K.; SANDERSON, N. S. R.; DERFUSS, T. B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. **International journal of molecular sciences**, v. 16, n. 7, p. 16576–16592, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms160716576>. Acesso em: 26 de nov. de 2024.

Reação em cadeia da polimerase (PCR). Disponível em: <<https://jornal.ufg.br/n/30634-reacao-em-cadeia-da-polimerase-pcr>>. Acesso em: 28 nov. 2024.

RIBEIRO, C. M. **Associação entre o fator de necrose tumoral alfa e seus receptores solúveis com o diagnóstico de esclerose múltipla, incapacidade, progressão e formas clínicas**. [s.l.] Universidade Estadual de Londrina, 2018. Disponível em: <https://repositorio.uel.br/handle/123456789/10092>. Acesso em: 26 de nov. de 2024.

ROBINSON, W. H.; STEINMAN, L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. **Science (New York, N.Y.)**, v. 375, n. 6578, p. 264–265, 2022. Disponível em: <https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/science.abm7930>. Acesso em: 26 de nov. de 2024.

ROJAS, M. et al. Molecular mimicry and autoimmunity. **Journal of autoimmunity**, v. 95, p. 100–123, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.012>. Acesso em: 27 de nov. de 2024.

SACRAMENTO, P. M. Impacto da depressão no perfil fenotípico e funcional das células T de pacientes com esclerose múltipla: estudo centrado no efeito da serotonina. Tese (Doutorado em Microbiologia) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio

de Janeiro, 2021. Disponível em: <http://www.bdt.d.uerj.br/handle/1/19636>. Acesso em: 27 de nov. de 2024.

SACRAMENTO, T. D. O.; LEMAIRE, D. C. Associação entre esclerose múltipla e alelos hla-drb1* em uma população miscigenada de Salvador, Ba, Brasil. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 17, n. 1, p. 5, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.9771/cmbio.v17i1.22695>. Acesso em: 28 de nov. de 2024.

SANTOS, N. S. **Virologia humana**. Travessa do Ouvidor, 11; Rio de Janeiro – RJ: GUANABARA KOOGAN, 2015.

SALOMÃO, L. M. Neuroplasticidade: uma abordagem neurocientífica do cérebro em transformação. 2021. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica. Disponível: <https://repositorio.usp.br/directbitstream/87cab12f-ab67-4528-b22d-eb4265f1e8e3/3070039.pdf>. Acesso em: 30 de out. de 2024.

SILVA, D. F.; NASCIMENTO, V. M. S. Esclerose múltipla: imunopatologia, diagnóstico e tratamento – artigo de revisão. **Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente**, Aracaju, V.2, N.3, p. 81 – 90, Jun. 2014. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/saude/article/view/1447>. Acesso em: 30 de out. De 2024.

SIMONSEN, C. S. et al. The diagnostic value of IgG index versus oligoclonal bands in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. **Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical**, v. 6, n. 1, p, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2055217319901291>. Acesso em 26 de nov. de 2024.

SILVERTHORN, D. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**, 7ª Edição, Artmed, 2017

SOLDAN, S. S.; LIEBERMAN, P. M. Epstein–Barr virus and multiple sclerosis. **Nature Reviews Microbiology**, v. 21, n. 1, p. 51-64, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41579-022-00770-5>. Acesso em: 30 de out. de 2024.

SOUZA, A. W. S. DE et al. Sistema imunitário: parte III. O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 50, n. 6, p. 665–679, 2010.

SUMAYA C.V. MYERS L. W. ELLISON G. W. Epstein-Barr virus antibodies in multiple sclerosis. **Arch Neurol**, p. 94-96. 1980. Disponível em: [10.1001/archneur.1980.00500510052009](https://doi.org/10.1001/archneur.1980.00500510052009). Acesso em: 26 de nov. de 2024.

TRONCOSO, L. L. **Imunogenética da esclerose múltipla o papel dos genes CCR5 e GSTT1**. Instituto de Biociências: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, out. 2018. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/198899>. Acesso em: 27 de nov de 2024.

YU, H.; ROBERTSON, E. S. Epstein-Barr virus history and pathogenesis. **Viruses**, v. 15, n. 3, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v15030714>. Acesso em: 27 de nov. de 2024.

APÊNDICE

Desinformação na saúde!

.....

A desinformação muitas vezes surge de interpretações simplificadas ou exageradas dos dados, levando a conclusões erradas sobre um fato. Esse é um fenômeno crescente no mundo e que afeta diretamente a saúde.

A relação entre a esclerose múltipla e a “doença do beijo” já foi disseminada de forma indevida, levando ao desespero e a falsas expectativas.

Por isso, é importante sempre consumir informações de fontes confiáveis, como sites governamentais, profissionais da área e trabalhos acadêmicos.

.....




Este folder faz parte do trabalho de conclusão de curso cujo tema é “RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO PELO VÍRUS EPSTEIN-BARR E A ETIOLOGIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA”. Foi elaborado pela aluna Maria Luiza Frota da Conceição com o auxílio das orientadoras Flávia Coelho Ribeiro e a Maria Dulce Portugal.

Qual o objetivo deste folder?

Informar e conscientizar a população sobre o vírus Epstein-Barr e sua relação com a esclerose múltipla, a fim de garantir que as informações sejam propagadas de forma correta e evitar a desinformação, considerando o desconhecimento da população e a pouca divulgação sobre a doença e sobre o vírus pela mídia.

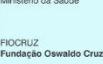
Contatos:

Para mais informações procure uma clínica da família acessando o QR code abaixo:



Arte realizada por: @yanart_e
(carlisleyna@gmail.com)








“Peguei a doença do beijo, vou ter esclerose múltipla?”

Vamos entender o caso!

O QUE É A “DOENÇA DO BEIJO”?



Também conhecida como **mononucleose infecciosa**, a doença do beijo é uma infecção causada pelo vírus Epstein-Barr.

Sua **transmissão** acontece principalmente por meio do contato com a saliva, podendo ocorrer também através de transfusões sanguíneas e contato sexual.



Seus principais **sintomas** são: febre, dor de cabeça e dor de garganta, faringite, aumento dos linfonodos, baço e fígado. Pode haver também alterações no exame de sangue, como aumento no número de linfócitos.

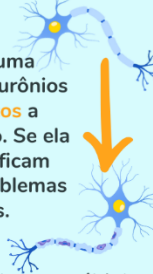
Essa é uma doença de baixo risco para a população e de curta duração. Não possui **tratamento** específico, portanto, em caso de suspeita, **busque orientação médica**.



O QUE É A ESCLEROSE MÚLTIPLA?

A esclerose múltipla é uma doença **neurológica**, em que as células de defesa do organismo atacam a **bainha de mielina** dos neurônios centrais.

A bainha de mielina é uma camada que reveste os neurônios e ajuda os **sinais elétricos** a viajarem rápido pelo corpo. Se ela for danificada, os sinais ficam mais lentos, causando problemas motores e sensoriais.



A **causa** da esclerose múltipla ainda é desconhecida, mas sabe-se que possui fatores ambientais e genéticos envolvidos.

Os **sintomas** podem variar entre: fadiga extrema, problemas na visão, tremores, perda de equilíbrio, complicações motoras, náuseas, espasmos, dor, entre outros.

Essa é uma doença complexa, sendo necessário um **médico para o diagnóstico**.

MAS QUAL A RELAÇÃO ENTRE ELES?

O vírus Epstein-Barr, o mesmo que causa a doença do beijo, é um dos **fatores ambientais** relacionados a causa da esclerose múltipla.

Por esse motivo, a população tende a ligar a doença do beijo a causa da esclerose múltipla. Porém, a relação entre eles é **algo complexo** e que ainda precisa de muitos estudos.

Algo a ser levado em consideração é que a causa da esclerose múltipla está **ligada também a fatores genéticos**. Então, fique tranquilo! Precisa muito mais do que um beijo para desenvolver esclerose múltipla.



Não há estudos que comprovem que o vírus Epstein-Barr seja o causador da esclerose múltipla, são somente **hipóteses** que ligam eles dois.

Caso você apresente algum dos sintomas mencionados, é recomendável **consultar um médico**.

