

VÍRUS EPSTEIN-BARR E ESCLEROSE MÚLTIPLA: EVIDÊNCIAS DE RELAÇÃO CAUSAL E MECANISMOS IMUNOPATOLÓGICOS — UMA REVISÃO NARRATIVA

EPSTEIN-BARR VIRUS AND MULTIPLE SCLEROSIS: EVIDENCE SUPPORTING A CAUSAL RELATIONSHIP AND IMMUNOPATHOLOGICAL MECHANISMS — A NARRATIVE REVIEW

Bárbara Guadalupe Lucena Nogueira¹, Thaís Silva de Farias¹, Evair Josino Silva², Arthur Rodrigues Sobrinho¹

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns; 2. Professor do curso de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns. E-mail do autor correspondente: arthurr601@gmail.com.

Eixo Temático: 1

RESUMO

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória e desmielinizante do sistema nervoso central cuja etiopatogênese resulta da interação entre predisposição genética e exposições ambientais. Entre estas, a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) apresenta a associação epidemiológica mais consistente. **Objetivo:** Analisar criticamente as evidências que sustentam a participação do EBV na etiopatogênese da EM, com ênfase na temporalidade, nos mecanismos imunopatológicos e nas implicações preventivas e terapêuticas. **Método:** Foi realizada revisão narrativa, de caráter descritivo-analítico, com busca atualizada em agosto de 2026 na PubMed/MEDLINE e verificação direta das publicações originais; a plataforma OpenEvidence foi utilizada apenas como ferramenta auxiliar de localização da literatura. Foram priorizados estudos epidemiológicos, imunológicos e moleculares diretamente relacionados à associação EBV-EM. **Resultados:** Estudos longitudinais demonstram que a soroconversão para EBV precede o desenvolvimento da EM e se associa a aumento superior a 30 vezes no risco da doença. Evidências complementares identificam respostas humorais intensificadas contra EBNA1, reatividade cruzada de anticorpos contra proteínas do sistema nervoso central, como GlialCAM e anoctamina 2, participação de células B e interação com fatores genéticos, especialmente HLA-DRB1*15:01. Revisões recentes também destacam alterações da latência viral e da interação entre células B e T como mecanismos plausíveis. **Conclusão:** O conjunto de evidências sustenta fortemente o EBV como fator causal relevante e provavelmente necessário em grande parte dos casos de EM, mas insuficiente de forma isolada. Estratégias direcionadas ao vírus permanecem promissoras, porém ainda investigacionais.

Palavras-chave: Vírus Epstein-Barr. Esclerose Múltipla. Autoimunidade. Células B. Mimetismo Molecular.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system whose pathogenesis results from the interaction between genetic susceptibility and environmental exposures. Among these, Epstein-Barr virus (EBV) infection shows the most consistent epidemiological association. **Objective:** To critically analyze the evidence supporting the role of EBV in MS pathogenesis, with emphasis on temporality, immunopathological mechanisms, and preventive and therapeutic implications. **Method:** A descriptive-analytical narrative review was conducted, with an updated search in PubMed/MEDLINE in August 2026 and direct verification of the original publications; OpenEvidence was used only as an auxiliary literature-discovery tool. Epidemiological, immunological, and molecular studies directly addressing the EBV-MS relationship were prioritized. **Results:** Longitudinal studies show that EBV seroconversion precedes MS development and is associated with a more than 30-fold increase in disease risk. Additional evidence demonstrates enhanced humoral responses against EBNA1, cross-reactive antibodies targeting central nervous system proteins such as GlialCAM and anoctamin 2, B-cell involvement, and interactions with genetic susceptibility, particularly HLA-DRB1*15:01. Recent reviews also highlight dysregulated viral latency and B-cell-T-cell interactions as biologically plausible mechanisms. **Conclusion:** The overall evidence strongly supports EBV as a relevant causal factor and probably a necessary component in a large proportion of MS cases, although it is not sufficient on its own. EBV-targeted preventive and therapeutic strategies remain promising but investigational.

Keywords: Epstein-Barr Virus. Multiple Sclerosis. Autoimmunity. B Cells. Molecular Mimicry.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa do sistema nervoso central, cuja etiopatogênese envolve a interação entre fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores ambientais investigados, o vírus Epstein-Barr (EBV), um herpesvírus humano que estabelece latência persistente principalmente em células B de memória, passou a ocupar posição central na investigação etiológica da doença. Em um estudo longitudinal com mais de 10 milhões de adultos jovens, a infecção pelo EBV precedeu o desenvolvimento da EM e esteve associada a aumento superior a 30 vezes no risco subsequente da doença.¹ Revisões posteriores consideram esse achado uma das evidências epidemiológicas mais fortes já demonstradas para um fator ambiental associado à EM.²

A importância dessa relação não se limita à magnitude da associação. No estudo longitudinal de Bjornevik et al., o aumento do marcador sérico de lesão neuroaxonal ocorreu após a soroconversão para EBV, reforçando a sequência temporal entre a infecção e o início do processo patológico.¹ Além disso, respostas sorológicas contra antígenos do EBV, sobretudo a proteína nuclear EBNA1, apresentam associação com maior risco de EM antes da manifestação clínica, sugerindo que características da resposta imune ao vírus podem ser tão relevantes quanto a simples presença da infecção.³

A plausibilidade biológica dessa associação tem sido fortalecida por estudos de mimetismo molecular. Anticorpos produzidos contra epítopos da EBNA1 podem apresentar reatividade cruzada com proteínas do sistema nervoso central, entre elas a molécula de adesão de células gliais (GlialCAM) e a anoctamina 2 (ANO2).^{4,5} Estudos posteriores também demonstraram maior reatividade contra EBNA1 e autoantígenos neurais em pessoas com EM, com associação a variantes genéticas de risco, especialmente HLA-DRB1*15:01.⁶

Entretanto, o mimetismo molecular provavelmente não explica sozinho a relação EBV-EM. Revisões recentes destacam que o vírus pode alterar programas transcricionais das células B, interagir com loci de susceptibilidade à EM, favorecer fenótipos de células B capazes de ativar linfócitos T autorreativos e persistir em um reservatório celular cuja regulação depende do controle imunológico do hospedeiro.⁷ Dessa forma, a relação entre EBV e EM deve ser compreendida como resultado de múltiplas etapas imunológicas em indivíduos suscetíveis.

Apesar do avanço das evidências, a infecção pelo EBV é extremamente frequente na população geral, enquanto apenas uma pequena proporção dos indivíduos infectados desenvolve EM. Isso demonstra que o vírus não é suficiente, isoladamente, para produzir a doença e que fatores genéticos, imunológicos e ambientais adicionais são necessários.^{2,7} Essa distinção é essencial para evitar que uma forte associação causal seja interpretada como causalidade simples e exclusiva.

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo analisar criticamente as evidências acerca da participação do vírus Epstein-Barr na etiopatogênese da esclerose múltipla, com ênfase na relação temporal e epidemiológica, nos mecanismos imunopatológicos envolvidos e nas possíveis implicações preventivas e terapêuticas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo-analítico, desenvolvida para sintetizar evidências epidemiológicas, imunológicas e moleculares relacionadas à participação do vírus Epstein-Barr na etiopatogênese da esclerose múltipla. A pergunta norteadora foi: quais evidências sustentam uma relação causal entre a infecção pelo EBV e o desenvolvimento da EM e quais mecanismos imunopatológicos podem explicar essa associação?

A busca bibliográfica foi atualizada em agosto de 2026 na base PubMed/MEDLINE, utilizando combinações dos termos “Epstein-Barr Virus”, “EBV”, “Multiple Sclerosis”, “causality”, “pathogenesis”, “molecular mimicry”, “B cells”, “autoimmunity” e “therapy”, associados pelos operadores booleanos AND e OR. A plataforma OpenEvidence, utilizada na versão inicial do manuscrito, foi mantida apenas como recurso auxiliar para localização de publicações, não sendo considerada base bibliográfica primária.

Foram priorizados estudos originais e revisões de alta relevância que abordassem temporalidade da infecção, risco de desenvolvimento da EM, resposta humoral e celular ao EBV, mimetismo molecular, participação de células B, interação com fatores genéticos ou estratégias preventivas e terapêuticas direcionadas ao vírus. Foram excluídos trabalhos sem relação direta com a pergunta norteadora, publicações duplicadas e estudos centrados exclusivamente em EBV ou EM sem análise da interface entre ambas.

Os achados foram organizados em quatro eixos analíticos: evidências epidemiológicas e temporais; resposta imunológica e participação de células B; mimetismo molecular e interação com susceptibilidade genética; e implicações preventivas e terapêuticas. Por se tratar de revisão narrativa, não foram empregados fluxograma PRISMA, metanálise ou avaliação formal de risco de viés, e a interpretação foi realizada de forma qualitativa e crítica.

RESULTADOS

As evidências epidemiológicas constituem o argumento mais robusto para a participação do EBV na etiopatogênese da EM. Bjornevik et al. acompanharam uma população com mais de 10 milhões de militares dos Estados Unidos e demonstraram que o risco de EM aumentou mais de 30 vezes após a soroconversão para EBV.¹ A força dessa associação é ampliada pela temporalidade: a infecção ocorreu antes do aumento de biomarcadores de lesão neuroaxonal e antes do diagnóstico clínico da EM. Além disso, a ausência de fenômeno semelhante com outro herpesvírus utilizado como controle reduziu a probabilidade de que o resultado refletisse apenas uma susceptibilidade inespecífica a infecções virais. Esses achados não provam, isoladamente, todos os elos causais, mas sustentam de maneira consistente que o EBV atua a montante no processo que culmina em EM.

A resposta imunológica contra antígenos virais também parece modificar o risco. Cortese et al. demonstraram que indivíduos que posteriormente desenvolveram EM apresentavam maior resposta sorológica contra o peptidoma do EBV, com destaque para epítomos da EBNA1.³ Esse resultado é relevante porque sugere que o risco não depende apenas da exposição ao vírus, praticamente universal na população adulta, mas da qualidade e da intensidade da resposta imune desencadeada em determinados hospedeiros. A combinação entre soroconversão prévia e resposta anti-EBNA1 elevada fortalece a hipótese de que eventos imunológicos específicos possam estabelecer a ponte entre infecção persistente e autoimunidade.

Entre os mecanismos propostos, o mimetismo molecular possui evidências experimentais particularmente consistentes. Lanz et al. identificaram células B clonais no líquido cefalorraquidiano de pacientes com EM e demonstraram anticorpos capazes de reconhecer tanto EBNA1 quanto GlialCAM.⁴ Tengvall et al., por sua vez, demonstraram reatividade cruzada entre EBNA1 e ANO2, associada ao risco de EM.⁵ Em 2025, Sattarnezhad et al. observaram maior reatividade contra EBNA1, GlialCAM, CRYAB e ANO2 em pacientes com EM, além de associação com HLA-DRB1*15:01.⁶ Em conjunto, esses resultados oferecem uma via mecanística biologicamente plausível pela qual a resposta antiviral poderia atingir estruturas do sistema nervoso central. Entretanto, a presença dessas respostas não é uniforme entre todos os pacientes, indicando que o mimetismo molecular provavelmente corresponde a uma das vias patogênicas, e não a um mecanismo universal.

A participação das células B ultrapassa a produção de autoanticorpos. O EBV permanece latente nessas células e pode modificar sua diferenciação, expressão gênica e capacidade de apresentação de antígenos. Revisão publicada em 2026 descreve interações do EBV com loci de susceptibilidade à EM e a expansão de populações de células B atípicas com potencial de migrar para compartimentos inflamados do sistema nervoso central e estimular células T autorreativas.⁷ A hipótese de falha parcial no controle da latência viral por células T acrescenta outro nível de complexidade e ajuda a explicar por que terapias que reduzem populações de células B são altamente eficazes na EM, embora essa eficácia, por si só, não demonstre que seu benefício decorra especificamente da redução do reservatório de EBV.

A interação com a susceptibilidade genética constitui elemento essencial para compreender por que um vírus que infecta mais de 90% da população se associa a uma doença relativamente rara. A relação entre reatividade anti-EBV e HLA-DRB1*15:01 sugere que a apresentação antigênica e a seleção da resposta adaptativa podem determinar quais indivíduos desenvolverão autoimunidade após a infecção.^{5,6} Revisões contemporâneas também destacam que variantes de risco para EM podem modificar a resposta das células B à infecção viral.⁷ Assim, a literatura atual favorece um modelo multifatorial em que o EBV funciona como fator causal relevante, possivelmente necessário em grande parte dos casos, enquanto predisposição genética e exposições adicionais determinam a transição da infecção comum para a doença autoimune.

As implicações preventivas e terapêuticas dessa hipótese são relevantes, mas ainda não devem ser apresentadas como aplicações clínicas estabelecidas. O desenvolvimento de vacinas profiláticas contra o EBV é considerado uma estratégia potencial de prevenção primária da EM, porém estudos capazes de demonstrar redução da incidência da doença exigiriam grandes amostras e acompanhamento prolongado.⁸ Também estão sendo investigadas estratégias terapêuticas como células T específicas para EBV, terapias celulares direcionadas a populações de células B infectadas, antivirais e abordagens destinadas a modificar a latência viral.^{7,9} Até o momento, entretanto, não existe terapia especificamente anti-EBV com eficácia comprovada para prevenir ou tratar rotineiramente a EM. Essa distinção é importante para evitar que plausibilidade biológica seja confundida com benefício clínico demonstrado.

A interpretação conjunta das evidências apresenta limitações. A quase universalidade da infecção pelo EBV dificulta a comparação entre grupos expostos e não expostos, e parte dos mecanismos propostos deriva de estudos experimentais, sorológicos ou de subgrupos de pacientes. Além disso, a presente revisão é narrativa e não realizou seleção sistemática, metanálise ou avaliação formal do risco de viés. Portanto, embora a temporalidade, a força da associação, a plausibilidade biológica e a convergência entre evidências epidemiológicas e imunológicas sustentem fortemente uma relação causal, a demonstração definitiva do papel do EBV como alvo preventivo ou terapêutico dependerá de intervenções capazes de modificar a infecção e, subsequentemente, reduzir o risco ou a atividade da EM.

CONCLUSÃO

As evidências analisadas sustentam de forma consistente a participação do vírus Epstein-Barr na etiopatogênese da esclerose múltipla. A soroconversão precedendo a doença, o aumento expressivo do risco após a infecção, a resposta imunológica dirigida à EBNA1, o mimetismo molecular com proteínas do sistema nervoso central e a interação com fatores genéticos convergem para um modelo em que o EBV atua como importante fator causal a montante. Entretanto, sua elevada prevalência na população geral e a baixa proporção de indivíduos infectados que desenvolvem EM demonstram que o vírus não é suficiente de forma isolada, sendo necessária a participação de susceptibilidade genética e de outros componentes imunológicos e ambientais.

Do ponto de vista translacional, essa relação cria oportunidades para prevenção e tratamento direcionados ao EBV, incluindo vacinas, antivirais e estratégias celulares, mas essas abordagens permanecem investigacionais. Estudos futuros devem esclarecer se o EBV participa apenas da iniciação da autoimunidade ou também da manutenção e progressão da EM e, sobretudo, demonstrar se a prevenção ou o controle específico da infecção é capaz de reduzir a incidência, a atividade inflamatória ou a progressão da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022;375(6578):296-301. doi:10.1126/science.abj8222.
2. Bjornevik K, Münz C, Cohen JI, Ascherio A. Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(3):160-171. doi:10.1038/s41582-023-00775-5.
3. Cortese M, Leng Y, Bjornevik K, Mitchell M, Healy BC, Mina MJ, et al. Serologic response to the Epstein-Barr virus peptidome and the risk for multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2024;81(5):515-524. doi:10.1001/jamaneurol.2024.0272.
4. Lanz TV, Brewer RC, Ho PP, Moon JS, Jude KM, Fernandez D, et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature*. 2022;603(7900):321-327. doi:10.1038/s41586-022-04432-7.
5. Tengvall K, Huang J, Hellström C, Kammer P, Biström M, Ayoglu B, et al. Molecular mimicry between Anoctamin 2 and Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 associates with multiple sclerosis risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(34):16955-16960. doi:10.1073/pnas.1902623116.
6. Sattarnezhad N, Kockum I, Thomas OG, Liu Y, Ho PP, Barrett AK, et al. Antibody reactivity against EBNA1 and GlialCAM differentiates multiple sclerosis patients from healthy controls. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2025;122(11):e2424986122. doi:10.1073/pnas.2424986122.
7. Lünemann JD, Münz C. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: from associations to mechanisms to potential therapies. *Lancet Neurol*. 2026;25(8):755-763. doi:10.1016/S1474-4422(26)00177-8.
8. Zane GK, Sutton A, Brumwell A, Hossain MR, Hawes SE, Giovannoni G, et al. The path to prevention of multiple sclerosis: considerations for Epstein-Barr virus vaccine-based prevention studies. *Mult Scler*. 2025;31(8):905-915. doi:10.1177/13524585251340812.
9. Fazazi MR, Champagne-Jorgensen K, Islam T, Tweed K, Horwitz MS. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: mechanisms, therapeutic implications, and emerging interventions. *J Neuroimmunol*. 2026;420:579043. doi:10.1016/j.jneuroim.2026.579043.