



## Infecção por citomegalovírus como possível fator de proteção para esclerose múltipla

Cytomegalovirus infection as a possible protective factor for multiple sclerosis

La infección por citomegalovirus como posible factor protector de la esclerosis múltiple

Pedro Henrique Dias Rosa da Silva<sup>1</sup>, Felipe Blanc Braz<sup>2</sup>, Thomaz Mota Cabo Ferreira<sup>2</sup>, Ana Beatriz Calmon Nogueira da Gama Pereira<sup>3</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Compreender se há uma associação da infecção por citomegalovírus e se pode ser um fator relevante de proteção no risco de esclerose múltipla. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa que explorou produções científicas difundidas em periódicos em bancos de dados do United States National Library of Medicine (PubMed), BVS e da Cochrane; foram aplicados critérios de inclusão e exclusão para a análise dos resultados e discussão. Descritores utilizados foram: “cytomegalovirus”, “multiple sclerosis”, “patients” com utilização do operador booleano “and”. **Resultados:** Este estudo se fez diante da análise de 21 estudos com objetivo de compreender se há uma associação e qual o papel do CMV na etiologia da EM. Os resultados foram apresentados no Quadro 1, facultando informações dos autores, ano de publicação, objetivo, e principais conclusões. **Considerações finais:** Fica evidente a necessidade de mais pesquisas que comprovem a associação da infecção do citomegalovírus ser um possível fator de proteção para EM.

**Palavras-chave:** Citomegalovírus, Esclerose Múltipla, Pacientes.

### ABSTRACT

**Objective:** To understand whether there is an association of cytomegalovirus infection and whether it may be a relevant protective factor in the risk of multiple sclerosis. **Methods:** This is an integrative review that explored scientific productions disseminated in journals in databases of the United States National Library of Medicine (PubMed), VHL and Cochrane; inclusion and exclusion criteria were applied for the analysis of results and discussion. Descriptors used were: “cytomegalovirus”, “multiple sclerosis”, “patients” using the Boolean operator “and”. **Results:** This study analyzed 21 studies in order to understand whether there is an association and the role of CMV in the etiology of MS. The results were presented in Table 1, providing information on the authors, year of publication, objective, and main conclusions. **Finals considerations:** It is evident the need for further research to prove the association of cytomegalovirus infection as a possible protective factor for MS.

**Keywords:** Cytomegalovirus, Multiple Sclerosis, Patients.

### RESUMEN

**Objetivo:** Conocer si existe asociación de la infección por citomegalovirus y si puede ser un factor protector relevante em el riesgo de esclerosis múltiple. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora que exploro producciones científicas divulgadas en revistas de las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (PubMed), BVS y Cochrane; se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para el análisis de los resultados y discusión. Los descriptores utilizados fueron: “citomegalovirus”, “esclerosis múltiple”, “pacientes” utilizando el operador booleano “y”. **Resultados:** En este estudio se analizaron 21 estudios con el objetivo de conocer si existe asociación y qué papel desempeña el CMV em la etiología de la EM. Los resultados se presentan em la Tabla 1, proporcionando información sobre los autores, año de publicación, objetivo y principales conclusiones. **Consideraciones Finales:** Es evidente que se necesitan más investigaciones para comprobar la asociación de la infección por citomegalovirus como posible fator protector de la EM.

**Palabras clave:** Citomegalovirus, Esclerosis Múltiple, Pacientes.

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras. Vassouras - RJ.

## INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica, inflamatória desmielinizante e imuno-mediada do sistema nervoso central que ocorre em pessoas geneticamente susceptíveis, Frohman E, et al. (2006). O sistema imunológico agride os neurônios, prejudicando a estrutura e o bom funcionamento de tais células que são importantes para que o corpo humano funcione bem. Há uma suposição latente onde diz que os fatores de riscos ambientais possibilitam o desencadear dos processos de inflamação da bainha de mielina, que também pode encontrar facilidade devido à predisposições genéticas (GRUT VM, 2021).

Mesmo tendo sua etiologia desconhecida, sabe-se que a EM resulta de uma interação complexa através de fatores genéticos e ambientais que designa alterações imunológicas, uma quebra de tolerância imune, estimulando fenômenos de autoimunidade com foco em atacar a mielina, fazendo parte então, de um grande grupo de doenças autoimunes humanas. A EM trata-se da patologia desmielinizante primária mais constante do sistema nervoso central com a causa mais sucessiva de incapacidade por doença neurológica que não apresenta trauma do adulto jovem. De acordo com Grut VM (2021) as manifestações clínicas da EM fazem parte de um processo lesional subentendido a EM, de natureza inflamatória, afetando várias regiões do neuro-eixo, fato que explica a variedade de manifestações clínicas. Tais lesões comprometem as vias longas da substância branca, porém, atingem também, regiões corticais e subcorticais. Dentre as perdas ocasionadas pela EM, além da mielina, existe indícios que a doença acarrete um dano axonal, responsável pela persistência dos déficits obtendo um caráter neurodegenerativo.

Clinicamente, a doença, na maioria dos casos, se mostra com recorrências e remissões e estabelece um grau de incapacidade que varia de um indivíduo para o outro, bem como a fase que cada um se encontra. Análises sobre a história da EM mostra que, cerca de, 50% dos doentes precisam de ajuda de marcha após 15 anos do início da doença. A EM é uma doença tratável. O autor acima diz ainda, no que tange aos termos clínicos, a EM, se encaixa exatamente nos propósitos de reabilitação. Por ser uma doença crônica que tem seu início em pacientes jovens, persistindo por muito tempo, se mostrando com um curso que varia e se mostra imprevisível, com uma medicação imunomoduladora, apresenta efeitos simples na acumulação de lesões e na incapacidade por um longo prazo, trazendo à evidência da reabilitação. É fato que o herpesvírus humano tipo 4 Epstein-Barr (EBV) é um fator de risco para EM. A infecção por EBV em crianças, por muitas vezes, não apresenta sintomas e não relatam evoluir o risco de EM, porém, esta infecção em adultos e com sintomas, se mostra totalmente associada ao aumento do risco de EM, ou seja, em adultos, a infecção por EBV se dá como um fator primordial para EM. Dessa forma, entende-se que a associação de soropositividade para EBV e risco de EM tem uma relação com a idade, de acordo com (THAKOLWIBOON S, 2020).

O citomegalovírus (CMV), um herpesvírus humano tipo 5, foi sugerido como tendo um papel protetor na etiologia da EM, de acordo com estudos sorológicos depois de um diagnóstico através de amostras coletadas. Supostamente, a reciprocidade da influência da infecção por CMV e da autoimunidade poderia ter consequências distintas (EFTHIMIOU G, 2019). Uma vez que a infecção por CMV pode causar, promover ou prevenir a doença autoimune, como a EM, contrariamente, a doença autoimune pode inibir ou apoiar a reativação do CMV a começar da latência e/ou replicação.

Sabendo que de que a infecção produtiva do CMV habitualmente segue-se de morte celular e, assim, impossibilita a integridade do tecido, a replicação do CMV pode avançar o dano do tecido com causa em patologias autoimunes. Em contra partida, as atividades antiinflamatórias que têm associação à infecção por CMV exercem efeitos de proteção no decorrer de doenças autoimunes. A obtenção primária por CMV resulta da introdução de um vírus em um hospedeiro humano. O DNA do CMV depois de atacar a superfície celular da célula hospedeira, transita para o núcleo da célula e se inicia um processo de replicação, liberando assim, outros novos vírus no sangue e em outros fluídos corporais (MUNGER K, 2019). A infecção pelo CMV ocasiona em um impacto forte na célula, que se faz em seguida, após a infecção e dá continuidade mais tarde. A replicação do CMV precisa dos produtos genéticos da célula hospedeira fazendo um trabalho em união com as funções virais e resulta em uma desregulação da expressão do ciclo genético da célula (MUNGER K, 2019). Este ciclo de replicação necessita de eventos que precisam das funções tanto da célula

viral quanto da célula do hospedeiro. O DNA viral se replica entre 14 e 24h depois da infecção. Este processo traz mutações na forma da célula hospedeira, no metabolismo e também na transcrição genética, que são componentes primordiais para uma replicação completa (GRUT VM, 2021).

Existem estudos que relatam que a inflamação dos tecidos por causa de doenças autoimunes pode resultar um ambiente que torna impossibilitado a reativação e o aumento do CMV ou até mesmo resultar em efeitos provirais e sustentar a infecção produtiva (CLIFF JC, 2019). Este estudo tem por objetivo compreender se há uma associação e qual o papel do CMV na etiologia da EM por meio de uma revisão integrativa.

## MÉTODOS

O presente estudo tem característica em uma revisão integrativa da literatura. Para realizá-lo, foi feita uma análise das produções científicas difundidas em periódicos em bancos de dados do United States National Library of Medicine (PubMed), BVS e da Cochrane; foram aplicados critérios de inclusão e exclusão para a análise dos resultados e discussão. Os descritores utilizados foram: “cytomegalovirus”, “multiple sclerosis”, “patients” com a utilização do operador booleano “and” entre eles.

Quanto à elegibilidade das pesquisas, foram utilizados como critérios de inclusão: texto completo, estudo observacional, ensaio clínico, textos publicados nos últimos 10 anos e textos em inglês e, como critérios de exclusão: artigos que não abordavam diretamente a proposta em questão, que não atendiam aos critérios de inclusão e artigos duplicados. Diante da busca foram encontrados um total de 57 artigos nas três bases de dados, dos quais, após leitura e seleção manual, resultaram em 21 periódicos para análise. Consequentemente, foram feitas leituras detalhadas para a coleta de dados. Todo processo de seleção foi sintetizado por meio da construção de um fluxograma, apresentado na **Figura 1**.

**Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção de artigos.**

Seleção de artigos: Descritores: "cytomegalovirus", "multiple sclerosis", "patients".			
PubMed	BVS	Cochane	
2	163	17	Total de artigos encontrados
1	99	13	Textos completos
1	51	11	Estudo observacional e ensaio clínico
1	38	11	Artigos publicados nos últimos 10 anos
1	37	11	Textos em inglês
1	19	1	Artigos duplicados e sem a mesma proposta

Fonte: Silva PHDR, et al., 2023.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta revisão foram analisados um total de 21 estudos com objetivo de compreender se há uma associação e qual o papel do CMV na etiologia da EM. O **Quadro 1** apresenta os resultados da análise desses trabalhos, facultando informações dos autores, ano de publicação, objetivos, principais conclusões.

**Quadro 1** - Estudos incluídos na revisão integrativa de literatura

Autor/Ano	Objetivo	Considerações Finais
GRUT VM (2021)	Compreensão do CMV na etiologia da EM por meio de um estudo de poder suficiente com análises sorológicas de amostras de soro coletadas pré-sintomaticamente.	A soropositividade para o citomegalovírus tem associação a um risco menor de EM. O papel de proteção da infecção por CMV na etiologia da EM é comprovado pelas interações soronegatividade do CMV e a soropositividade do EBV e do HHV-6 <sup>a</sup> .
THAKOL WIBOONS (2020)	Determinar se há diferenças regionais na associação de soropositividade para o CMV e EM.	Existem evidências das diferenças de região na associação entre soropositividade para CMV IgG e SM. Mais estudos biológicos e epidemiológicos são necessários afim de identificar os fatores genéticos ou ambientais com potencial transformador do efeito dessa associação.
EFTHYMIOUG (2020)	Investigar as respostas imunes a seis antígenos proeminentes do HCMV, ou seja, UL57, UL83, UL55, UL44, p. 38 e UL99 para determinar a frequência e magnitude da resposta individual AB e sua relação com a características clínicas e imunológicas.	Não foram encontradas diferenças relevantes na prevalência de anticorpos anti-HCMV entre os subtipos cutâneos ES ou ES e controles normais, as magnitudes das respostas anti-UL83, anti-UL57 e anti-UL99 foram aumentadas no subtipos ES e ES. Dados apontam de outras verificações.
CLIFF JM (2019)	Avaliar a função imune celular na encefalomielite miálgica/síndrome de fadiga crônica.	Em uma grande coorte de pessoas cuidadosamente fenotipadas vivendo com ME/CFS, observou-se distinções relevantes de fenótipo ou função distorcida das células NK. Foi excluído o estudo de indivíduos com evidência de infecção aguda em curso, os com comorbidades óbvias e aqueles com histórico de uso de medicamentos imunomoduladores.
KARAMPOORS, et al. (2017)	Determinar, através de 800 pacientes com EM recrutados junto com 1.000 indivíduos saudáveis para determinar a soropositividade dos títulos anti-CMV e anti-VZV usando ensaio imunoenzimático (ELISA).	Foram mostrados neste artigo títulos significativamente mais elevados de títulos anti-CMV e anti-VZV IgG no soro de pacientes com EM em relação a indivíduos saudáveis (para ambos p. <0,001).
SALIMMA, et al. (2019)	Avaliar se a presença de <i>Helicobacter pylori</i> nos indivíduos no sexo feminino, pode aliviar os sinais da EM.	Provavelmente, a presença de <i>Helicobacter pylori</i> nos indivíduos, em especial em mulheres, pode aliviar os sinais da EM. A infecção por CMV pode intensificar os sintomas em pacientes com esclerose múltipla.
MAROU EG (2017)	Avaliar a prevalência de anticorpos contra os antígenos HCMV UL44 e UL57 não testados no passado.	Anticorpos anti-HCMV UL57 estão universalmente presentes em pacientes positivos para anti-HCMV com ES, enquanto aqueles contra UL44 raramente são vistos. Como os anti-UL57 carecem de especificidade para a doença e não estão envolvidos em respostas de reação cruzada, seu potencial imunopatogênico deve ser questionado.
MAKHANINS (2016)	Determinar a soroprevalência de EBV, vírus herpes simplex, vírus varicela-zoster e CMV em 247 crianças acompanhadas com síndrome desmielinizantes adquiridas (ADS).	A infecção remota por EBV foi mais comum em crianças com EM do que naquelas com SDA monofásica, enquanto a infecção por CMV foi mais comum em crianças que apresentavam evidências de EBV remoto sem infecção por CMV apresentavam maior risco de diagnóstico subsequente de EM.
MARTINEZ-RODRIGUES JE (2016)	Avaliar se a expansão das células NKG2C + NKG2C + impulsionada pelo HCMV está relacionada ao curso clínico da EM.	O HCMV pode exercer uma grande influência positiva e benéfica na EM, minimizando o risco de progressão da incapacidade naqueles pacientes que apresentam uma expansão de células NKG2C+ induzida por vírus.

Autor/Ano	Objetivo	Considerações Finais
HALENI US A (2014).	Visa mostrar de forma geral o papel do HCMV para iniciação e/ou exacerbação de respostas autoimunes.	Estudos futuros devem fornecer mais informações detalhadas sobre o potencial imunopatológico das células imunes reativas ao HCMV para desenvolver novas estratégias potenciais de intervenção terapêutica direcionada.
SUNDQ VIST E (2014)	Analisar a associação da infecção por CMV com o risco de EM em um material adulto caso-controle.	O CMV está negativamente associado à patologia de EM de início adulto, consistente com os resultados de um estudo sobre o casos de EM pediátricos. Resta saber se essa associação negativa se deve a um verdadeiro efeito protetor de infecção por CMV no risco de EM.
HARAK OVA DJ (2013)	Investigar as associações de fatores de risco ambientais de EM com medidas clínicas e de ressonância magnética de progressão em síndrome clinicamente isoladas (CIS) de alto risco após o primeiro evento desmielinizante.	As recidivas em pacientes com CIS foram associadas à positividade para CMV, enquanto a positividade para anti-EBC VCA foi associada à progressão nas medidas de ressonância magnética, incluindo acúmulo de lesões CEL e T2 e desenvolvimento de atrofia cerebral.
SADAM He MAROU EG (2021)	Identificar qual marcador de epítipo para avaliar a progressão da NO para EM a partir do sangue.	Foram descobertos perfis de epítipos diferentes para ON, MS e os controles, enquanto os repertórios de epítipos de soro e CFS foram altamente semelhantes. Dois epítipos únicos e altamente imunogênicos A e B foram detectados em indivíduos com ON progredindo para MS. Esses epítipos A e B foram altamente associados antígenos herpesvirais (VCA p18 do vírus Epstein-Barr (EBV); g B do citomegalovírus (CVM)).
YUAN S (2021)	Examinar a associação entre possíveis fatores de risco e esclerose múltipla (EM).	Foram identificados vários fatores de risco modificáveis para a prevenção primária da EM que devem informar a política de saúde pública.
ZAPP ULO ES (2019)	Investigar a incidência de infecções e fatores prognósticos associados durante o primeiro ano de tratamento em pacientes recebendo anti-CD20 (ocrelizumabe ou rituximabe) ou anti-CD52 Mabs (alemtuzumabe).	Tendo o risco considerável de infecção, os pacientes com EM recebendo Mabs devem passar por acompanhamento oportuno e intervenções preventivas personalizadas. Tratamento baseado em anti-CD52, exposição prévia a medicamentos para EM e comprometimento imunológico durante o tratamento são fatores preditivos significativos de infecção e sua avaliação pode ajudar os médicos a estratificar o risco de infecção de um paciente.
AUER M (2017)	Correlacionar o estado do anticorpo JCV e o índice com outros anticorpos antivirais comuns.	A resposta de anticorpos JCV em pacientes com EM parece ser amplamente independente de qualquer outra imunidade antiviral. A única coincidência foi encontrada com anticorpos CMV IgG que podem apontar para alguma reatividade imunológica cruzada na resposta imune antiviral ou outros mecanismos que levam a infecções virais combinadas, com transmissão compartilhada.
NAJAFI S e MUNGE R K (2016)	Detectar a presença de citomegalovírus em pacientes com esclerose múltipla usando métodos de reação em cadeia da polimerase (PCR) e ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA).	Houve uma possível associação entre infecção por CMV e EM. Mais estudos experimentais e epidemiológicos usando abordagens de caso-controle são precisos para afirmar tal associação.
KUHL ER J (2015)	Explorar quais variáveis clínicas e bioquímicas preveem a conversão de síndrome clinicamente isolada (CIS) para esclerose múltipla clinicamente definida (CDMS) em uma grande coorte internacional.	Foi validado a carga de lesão de RM, OCB e idade no CIS como preditores independentes mais fortes de conversão para CDMS neste âmbito multicêntrico. Sugere-se então um papel para a vitamina D, porém, precisa de uma investigação maior.
ASOURI M (2020)	Avaliar a relação entre doenças virais, incluindo o vírus Epstein-Barr (EBV), herpes vírus humano 6 (HHV-6), citomegalovírus (CMV) e vírus da hepatite B (HBV) e EM.	Houve um grande número de indivíduos com DNA de EBV no sangue entre o grupo controle em comparação ao grupo caso. Foi sugerido uma associação surpreendentemente contrária entre MS e EBV, e não houve associação entre a presença de DNA de HBV, CMV, HHV-6 e MS.
MOREI RA AP (2019)	Encontrar características das células natural killer na EM.	Os estudos relataram que a distribuição de marcadores adaptativos de células NK na EM pode variar não só pela soropositividade do HCMV mas sim da forma da doença.

Fonte: Silva PHDR, et al., 2023.

A EM trata-se de uma doença autoimune com sua causa na inflamação contra antígenos do sistema nervoso central, onde o sistema imunológico agride os neurônios. O CMV, um herpesvírus humano tipo 5, que foi sugerido como tendo um possível papel protetor na etiologia da EM, supostamente, a reciprocidade da influência da infecção por CMV e da autoimunidade poderia ter consequências distintas (GRUT VM, 2021). O principal resultado deste trabalho é a associação da infecção por CMV como sendo possível fator de proteção para a EM (THAKOLWIBOON S, 2020).

Foram observadas interações onde a soropositividade para o citomegalovírus tem associação a um risco menor de EM. Neste caso, os achados indicam que o papel de proteção da infecção por CMV na etiologia da EM é comprovado pelas interações soronegatividade do CMV e a soropositividade do EBV e do HHV-6<sup>a</sup> (EFTHYMIU G, 2019). Ao contrário do EBV o efeito do HHV-6<sup>a</sup> no risco de EM, mostrou-se constante em todas as faixas etárias. Nesse estudo, que o CMV é mais comum em mulheres, tal estudo se fez perante um número grande de casos (670).

Apesar dos estudos para investigar o papel do CMV em relação à EM serem antigos, ainda não se tem um conclusão exata. Há muitos fatores, como genético e ambientais, que têm influência para compreender se o CMV faz associação e um papel de proteção, existem evidências das diferenças de região na associação entre infecção para CMV IgG e SM, (MUNGER K, 2019).

Notou-se que é preciso de mais estudos biológicos e epidemiológicos com intuito de identificar os fatores genéticos ou ambientais com potencial transformador do efeito dessa associação, em poucos achados entende-se que o fator ambiental faz diferença. Alguns achados não mostraram uma associação significativa entre a soropositividade para CMV e EM, sendo as análises feitas por área geográfica (CLIFF JC, 2019).

Ao investigar alguns antígenos e anticorpos foram encontradas diferenças relevantes na prevalência de anticorpos anti-HCMV entre os subtipos cutâneos ES ou ES e controles normais, as magnitudes das respostas anti-UL83, anti-UL57 e anti-UL99 foram aumentadas no subtipos ES e ES (KARAMPOOR S, 2017).

No que diz respeito ao EBV, ao determinar se os níveis de anticorpos IgG materno do vírus Epstein-Barr (EBV) estão associados ao risco de esclerose múltipla (EM) na prole, observou-se que os filhos de mães com alto VCA IgG durante a gravidez parecem ter um risco aumentado de MS (SALIM M, 2019).

Ou seja, o aumento do risco de EM entre mulheres com níveis elevados de EBNA-1 IgG pré-diagnóstico é consistentes com resultados anteriores, Marou EG (2017). Neste caso, é preciso ter uma interpretação mais cuidadosa para entender a associação entre os níveis maternos de VCA IgG e o risco de EM (MOREIRA AP, 2019).

A infecção remota por EBV foi mais comum em crianças com EM do que em crianças com SDA monofásica, já a infecção por CVM foi mais comum em crianças que apresentavam evidências de EBV. Entende-se que o CMV infecta a maioria da população adulta, sendo que após a infecção primária, o CMV é mais latente. Mesmo assim, ainda, não fica evidente que isso resulta em uma imunocompetência reduzida contra qualquer outro vírus. Entretanto, a infecção por CMV pode diminuir a resposta imune à infecção por EBV (MAROU EG, 2017).

Sendo assim, é proposto então, que o CMV preocupa bastante o sistema imunológico, diminuindo a reação imune adversa contra o EBV levando à EM. É sabido que os anticorpos maternos age contra uma vasta variedade de patógenos, dentre eles o EBV, atravessam a placenta no período da gravidez, isso predispõe a criança à EM (MARTÍNES-RODRIGUES J, 2016). Os anticorpos VCA IgG maternos elevados no período da gravidez é um mecanismo que não se pode dizer que aumenta ou não o risco de EM na prole (ASSOURI M, 2015).

Em alguns estudos, a soropositividade dos títulos de IgG ANTI-CMV e anti-VZV usando ensaio imunoenzimático (ELISA) mostraram títulos significativamente mais elevados no soro de pacientes com EM, sopondo então que o CMV tem um papel importante na patogênese da EM (MARTÍNEZ-RODRIGUES J, 2016).

Alguns achados mostram que a infecção por CMV poderia ter uma relação com certos tipos de doenças autoimunes, porém, vários estudos investigam e mostram que a infecção por CMV pode desencadear um ataque imunológico contra as próprias células de paciente por mimetismo molecular (KUHLLER J, 2015).

Sendo assim, o CMV desencadeia um mecanismo de evasão da regulação imune reduzindo a reatividade imune em pacientes com EM, podendo o vírus continuar nas PBMCs por toda vida, na fase latente, depois de uma infecção inicial por CMV (SUNDQVIST ET, 2014).

Em alguns estudos há uma positividade para anticorpos IgG anti-CMV de pacientes com EM, entretanto não é mostrado uma relação relevante com a presença de anticorpos específicos em pacientes com EM., diante desses estudos entende-se que a presença de forma isolada de anticorpos anti-CMV pode não ser um marcador de relevância para o desenvolvimento da EM (NAJAFI S e MUNGER K, 2016). Notou-se em alguns artigos o risco de desenvolver EM pode crescer através de um infecção sistêmica por CMV, porém, não se pode nem deve ter esta informação como concluída, onde o papel do CMV é crítico na doença de EM. Mas, nesses estudos, foram vistos uma prevalência alta de CMV (HARAKOVA DJ, 2013).

Alguns achados investigam a infecção por *Helicobacter pylori* como sendo um agente de proteção contra EM, em especial em mulheres, de faixa etária variada, nestas investigações, pode ser observado que o valor médio de anticorpos IgG contra CMV no sangue de paciente com EM teve uma diminuição e constatou-se estatisticamente significativo, já o sangue de pacientes com EM, valor médio dos anticorpos IgM e IgG contra o *Helicobacter pylori* mostrou um declínio estatístico relevante, sendo assim, o a presença de *Helicobacter pylori* pode aliviar os sinais de EM, uma vez que a infecção por CMV pode inibir os sinais da EM (SADAN M e MAROU EG, 2021).

Makhani NS (2015) neste estudo, investigou o vírus EBV como sendo associado ao aumento do risco de EM. Porém, os autores falam que no mesmo momento que entendem esta associação, notam que a infecção por CMV foi proposta com o sendo um fator protetor relevante contra o desenvolvimento da EM.

Em relação às células natural Killer (NK), estudos dizem que o CMV pode realizar uma influência positiva na EM, reduzindo o risco de progredir a incapacidade nos pacientes que possuem uma expansão de células NKG2C+ induzida por vírus (YUAN S, 2021).

Halenius A (2014) enfatizam que vários atributos do CMV parecem predispor tal vírus, em especial, a estar envolvido a indução de distúrbios autoimunes do que à outros patógenos. Neste estudo é aconselhado que haja mais evidências de uma associação com o início ou exacerbação de algumas doenças autoimunes.

Alguns achados indicam que há biomarcadores de epítomos de anticorpos específicos da EM no sangue de pacientes em variados estágio da doença, tais biomarcadores podem ser combinados em modelo multivariado com alto potencial discriminatório, esta análise focou em avaliar o valor desses biomarcadores no desenvolvimento da EM, porém, como resultado, os estudiosos viram que há uma necessidade de dissecar os padrões globais de imunorreatividade de anticorpos no nível do epítomo para o atendimento especial da EM (ZAPULLO ES, 2019).

Nos estudos direcionados à examinar a associação entre prováveis fatores de risco e EM, o índice de massa corpórea, tanto em crianças quanto em adultos, bem com a exposição de solventes orgânicos, infecção por vírus EBV e CMV e vacinação contra difteria e tétano tiveram associação ao risco de EM, dessa forma, observou-se que muitos fatores de risco modificáveis para a prevenção inicial da EM que necessitam ser expostos e informados às políticas de saúde pública (AUER M, 2017).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, nos estudos realizados, não ficou claro a real associação e o papel da infecção por CMV ser um fator de proteção para EM. Notou-se que vários fatores podem influenciar, tanto ambiental quanto patógeno. Faz-se necessário outros estudos biológico e epidemiológicos para que possa ser identificado os fatores genéticos ou mesmo ambientais para saber se a infecção por CMV pode ser um fator de proteção

para EM. Não há evidências sobre essa associação, a literatura ainda requer mais pesquisas com intuito de esmiuçar os fatores que servem de proteção para EM, bem como o papel do CMV. Neste caso, o CMV ainda não pode ser dito, com clareza e autoridade, que seja uma infecção que tenha um papel de proteção para EM.

## REFERÊNCIAS

1. ASOURI M, et al. Detecção Molecular do vírus Epstein-Barr, Vírus Herpes Humano 6, Citomegalovírus e Vírus da Hepatite B em pacientes com Esclerose Múltipla, 2020; 12(3): 171-177.
2. AUER M, et al. Correlation between anti-JC-virus and anti-cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and – measles/rubella/varicella-zoster virus antibodies. 2017; 89(1): 3-9.
3. CLIFF JC. Cellular Immune Function in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). 2019; 10: 796.
4. EFTHYMIU G, et al. A comprehensive analysis of antigen-specific antibody responses against human cytomegalovirus in patients with systemic sclerosis. Clin Immunol; 2019; 207: 87-96.
5. FROHMAN, E. et al., Multiple Sclerosis - The Plaque and the pathogenesis. N Engl J Med., [S.l.], 2006; 354: 942-55.
6. GRUT VM. Cytomegalovirus seropositivity is associated with reduced risk of multiple sclerosis – a presymptomatic case-control study. Eur J. Neurol; 2021; 28(9): 3072-3079.
7. HALENIUS A, et al. Human cytomegalovirus and autoimmune disease. Biomed Res. Int; 2014; 472978.
8. HORAKOVA DJ, et al. Environmental factors associated with disease progression after the first demyelinating event: results from the multi-center SET study. PloS One; 2013; 8(1): e 53996.
9. KARAMPOOR S, et al. Cytomegalovirus and varicella zoster virus seropositivity of Iranian patients with multiple sclerosis: A population based study. J Neuroimmunol; 2017; 309: 4-6.
10. KUHNER J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. MultScler; 2015; 21(8): 1013-24.
11. MAKHANI NS, et al. Viral exposures and MS outcome in a prospective cohort of children with acquired de myelination. Multscler; 2016; 22(3): 385-8.
12. MAROU E, et al. Human Cytomegalovirus (HCMV) UL44 and UL57 specific antibody responses in anti-HCMV positive with systemic sclerosis. ClinRheumtol; 2017; 36(4): 863-869.
13. MARTÍNES-RODRÍGUEZ J, et al. Adaptive natural killer cell responses to cytomegalovirus and disability progression in multiple sclerosis. MultScler; 2016; 22(6): 741-52.
14. MOREIRA A, et al. Características adaptativas das células natural Killer na esclerose múltipla. Front Immunol; 2019; 10:2403.
15. MUNGER K, et al. Epstein-Barr and multiple sclerosis risk in the finnish maternity cohort. Ann Neurol; 2019; 86(3): 436-442.
16. NAJAFI S, et al. Prevalence of cytomegalovirus in patients with multiple sclerosis: A case-control study in Northern Iran. Jundishapur J Microbiol; 2016; 9(7): e36582.
17. SADAM H, et al. Identification of two highly antigenic epitope marks predicting multiple sclerosis in optic neuritis patients. EBioMEDICINE; 2021; 64:103211.
18. SALIM M, et al. Determining the IgM and IgG antibody titer against CMV and helicobacter pylori in the serum of multiple sclerosis patients comparing to the control group in Hamadan. Hum Antibodies; 2017; 26(1):23-28.
19. SUNDQVIST ET, et al. Cytomegalovirus seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis. MultScler; 2014; 20(2): 165-73.
20. THAKOLWIBOON S, et al. Regional differences in the association of cytomegalovirus seropositivity and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. MultScler Relat Disord; 2020; 45: 102393.
21. YUAN S, et al. An atlas on risk factors for multiple sclerosis: a mendelian randomization study. J Neurol., 2021; 268(1): 114-124.
22. ZAPPULO E, et al. Incidence and Predictive risk factors of infective events in patients with multiple sclerosis treated with agents targeting CS20 and CD52 surface antigens. Open Forum Infect Dis; 2019; 6(11): ofz444.