

## BIOMARCADORES E EXAMES DE IMAGEM NO DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

BIOMARKERS AND IMAGING EXAMS IN THE DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS:  
AN INTEGRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE

DOI: <https://doi.org/10.16891/2317-434X.v12.e1.a2024.pp3941-3947> Recebido em: 26.02.2022 | Aceito em: 01.07.2022

Maria Fernanda Rodrigues Duarte<sup>a</sup>, Fernando Gomes Figueredo<sup>a</sup>

Centro Universitário Doutor Leão Sampaio<sup>a</sup>  
\*E-mail: [fernandaduarte0410@gmail.com](mailto:fernandaduarte0410@gmail.com)

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença incapacitante do sistema nervoso central, tendo em vista sintomas comuns a outras patologias também desmielinizantes, os exames de imagem e os biomarcadores têm grande contribuição na rapidez diagnóstica da EM. **OBJETIVOS:** avaliar a utilização de biomarcadores e exames de imagem no diagnóstico de Esclerose Múltipla. **MÉTODOS:** Nas bases de dados Lilacs e Medline foram selecionados os artigos do ano de 2020 e 2021, utilizando como descritores "Esclerose Múltipla", "Diagnóstico" e "Imunologia". **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os Critérios de McDonald de 2017, são os mais utilizados nessa finalidade, pois consiste na análise de vários dados clínicos e de imagem, utilizados juntamente à análise do líquido com a pesquisa de marcadores específicos. A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) é considerada um importante forma diagnóstica quando as evidências clínicas e as de imagem são insuficientes para confirmar a patologia. A Ressonância Magnética de Crânio e de Coluna é a principal ferramenta de imagem. Entretanto, alguns critérios apresentam divergências, de acordo com o consenso MAGNIMS, na EM uma única lesão periventricular não era suficiente para definir um quadro desmielinizante. Já os critérios McDonald 2017 concluiu que a melhora na especificidade é comparável ao alcançado quando disseminação no espaço (DIS) e disseminação no tempo (DIT) combinados, e não justificava a complexidade que surgiria de atribuir diferentes números de lesões em diferentes regiões. **CONCLUSÃO:** Diante da dificuldade diagnóstica da EM, esse trabalho analisa os biomarcadores e os exames de imagem no intuito de proporcionar um diagnóstico mais precoce.

**Palavras-chave:** Esclerose Múltipla; Ressonância Magnética; Biomarcadores

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Multiple Sclerosis (MS) is a disabling disease of the central nervous system, considering symptoms common to other demyelinating pathologies, imaging tests and biomarkers have a great contribution to the rapidity of the diagnosis of MS. **OBJECTIVES:** to evaluate the use of biomarkers and imaging tests in the diagnosis of Multiple Sclerosis. **METHODS:** In the Lilacs and Medline databases, articles from the year 2020 and 2021 were selected, using "Multiple Sclerosis", "Diagnostics" and "Immunology" as descriptors. **RESULTS AND DISCUSSION:** The 2017 McDonald's Criteria are the most used for this purpose, as it consists of the analysis of various clinical and image data, used together with the CSF analysis with the search for specific markers. Analysis of the cerebrospinal fluid (CSF) is considered an important form of diagnosis when clinical and imaging evidence are insufficient to confirm the pathology. Skull and Spine MRI is the main imaging tool. However, some criteria present divergences, according to the MAGNIMS consensus, in MS a single periventricular lesion was not enough to define a demyelinating condition. The McDonald 2017 criteria concluded that the improvement in specificity is comparable to that achieved when spread in space (DIS) and spread in time (DIT) combined, and did not justify the complexity that would arise from assigning different numbers of lesions to different regions. **CONCLUSION:** Faced with the diagnostic difficulty of MS, this study analyzes biomarkers and imaging tests in order to provide an earlier diagnosis.

**Keywords:** Multiple Sclerosis; Magnetic Resonance; Biomarkers

## INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica e incapacitante do sistema nervoso central (SNC), que de acordo com a Multiple Sclerosis International Federation, existem 35,9 por 100.000 habitantes de pacientes com essa enfermidade em todo o mundo (Cossu et al., 2021). O início da doença normalmente ocorre entre as idades de 20 e 50 anos, sendo duas vezes mais comum em mulheres do que em homens (Luo et al., 2021). A etiologia está relacionada com autoimunidade, sendo mediada por células T, caracterizada principalmente por neuroinflamação com vários graus de desmielinização e perda axonal (Cossu et al., 2021). Inúmeros fatores, por interações genéticas e ambientais, incluindo infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), deficiência de vitamina D, tabagismo e uma dieta rica em sódio podem contribuir para o desenvolvimento dessa patologia neurodegenerativa (Chen et al., 2018).

A patogênese envolve um ataque imunológico contra antígenos do SNC, resultando em uma ativação periférica sustentada de células T auto-reativas. Em seguida, as células T reativas à mielina pós-ativação são capazes de penetrar na barreira cerebral e recrutar outras células inflamatórias, incluindo células T, monócitos e células B. A ativação de longo prazo da microglia e macrófagos levará à destruição da mielina, e as células gliais residentes ativas, como a microglia, causando uma inflamação persistente. Assim, as funções coordenadas pelo cerebelo, pelo cérebro, pela medula espinhal e pelo tronco encefálico têm comprometimento, gerando sintomas sensitivos como parestesias; visuais, a exemplo da diplopia e neurite óptica; motores e de disfunções esfinterianas, além de alterações mentais e de coordenação (Chen et al., 2018).

O curso clínico da EM pode seguir diferentes padrões e ser classificado em fases recorrente-remitente e progressiva. A recorrente-remitente, pode evoluir gradativamente para a EM progressiva secundária, na qual há uma perda axonal e atrofia cerebral mediante inflamação crônica que degenera a bainha de mielina (Cossu et al., 2021).

A progressão da EM é geralmente avaliada por alterações nas pontuações da Escala Expandida de Status de Incapacidade (EDSS). Como as pontuações EDSS podem ser necessárias para confirmar a progressão tendem a flutuar quando medidas em curto prazo (3–6 meses) e um período mais longo ( $\geq 12$  meses). A avaliação da função cognitiva também é importante para avaliar a progressão secundária. São definidos três cursos clínicos

principais: a Esclerose Múltipla recorrente-remitente (EMRR), que representa 80 a 85% dos pacientes, a Esclerose Múltipla progressiva secundária (SPMS) e a Esclerose Múltipla progressiva primária (EMPF), representando 10 a 15% dos pacientes sendo caracterizada por uma deterioração gradualmente crescente e irreversível das funções neurológica (Boyko et al., 2021).

A SPMS é uma condição grave e debilitante caracterizada por piora gradual após um curso inicial da doença recidivante, na presença ou ausência de recidivas. Em particular, os sintomas neurológicos, incluindo perda da sensação tátil, deficiência visual, diplopia, fraqueza muscular e dificuldades de equilíbrio e coordenação que prevalecem durante o final do EMRR e o início do SPM são indistinguíveis (Khanghah et al., 2020). Aproximadamente 85% dos pacientes com EM são inicialmente diagnosticados com EMRR e, eventualmente, 50-60% progridem para SPMS em um período de 15 a 20 anos e 40% dos pacientes com EMRR podem fazer a transição para SPMS dentro de 6 a 10 anos do início da doença, com um tempo de transição médio na faixa de 10 a 21 anos (Boyko et al., 2021)

Outra manifestação que pode ocorrer é um episódio clínico monofásico com sintomas e achados objetivos que sugerem um evento inflamatório desmielinizante do SNC, que pode ser unifocal ou multifocal, chamado de síndrome clinicamente isolada (CIS). O evento deve ser agudo ou subagudo e ter duração de pelo menos 24 horas, com ou sem recuperação. CIS pode ser o primeiro ataque de EM se o paciente for diagnosticado com EM posteriormente. Esse termo CIS é usado para o primeiro ataque clínico. Já a Síndrome radiologicamente isolada (SIR) é o termo usado quando há são achados de ressonância magnética fortemente sugestivos de EM em um paciente que não têm manifestações neurológicas ou outra explicação definitiva (Vatthoth et al., 2021).

Atualmente, são utilizados os Critérios de McDonald de 2017, o qual inclui vários dados clínicos e de imagem, juntamente à análise do líquido com a pesquisa de marcadores específicos. Associado a isso, a Ressonância Magnética de crânio e de coluna é a principal ferramenta para o diagnóstico de imagem no que diz respeito a lesões desmielinizantes (Vatthoth et al., 2021).

Diante das diferentes fases e dos sintomas semelhantes a outras patologias, a Esclerose Múltipla apresenta um diagnóstico, muitas vezes, difícil e tardio, assim, é importante analisar os biomarcadores que podem facilitar o diagnóstico precoce da doença.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### *Tipo de estudo*

O presente estudo trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica com abordagem de natureza exploratória e descritiva; a respeito da revisão bibliográfica, essa utiliza a bibliografia como uma temática específica sintetizando as informações encontradas de forma crítica (Galvão; Pereira, 2014).

De acordo com as pesquisas exploratórias, possibilita uma proximidade com o problema, tornando-o mais esclarecedor. Já as pesquisas descritivas, têm as características de descrever determinado fenômeno ou população, ou até mesmo estabelecer relações entre variáveis (Lopes; Fracolli, 2008).

### *Critérios de elegibilidade e seleção dos artigos*

A pesquisa dos artigos foi realizada nas bases eletrônicas: Medline e Lilacs; por meio das palavras-chaves: “diagnóstico”, “imunologia”, “diagnóstico por imagem”, “fisiopatologia”, e “patologia”, “diagnosis”, “immunology”, “diagnosis by image”, “pathology”, “pathophysiology” e foram incluídos artigos em português e em inglês; com tipos de estudo: ensaio clínico controlado, estudo diagnóstico e estudo observacional. Os critérios de exclusão foram: artigos não relacionados com a temática, ausência de resumo nas plataformas de busca citadas acima e artigos duplicados. No fluxograma a seguir (Figura 1), elaborado pelo próprio autor, mostra como a coleta de dados foi realizada.

### *Coleta e análise dos dados*

A pesquisa foi realizada no período entre o ano de novembro e dezembro de 2021.

### *Aspectos legais e éticos*

Por se tratar de uma revisão não foi necessária que essa pesquisa fosse submetida ao Comitê de Ética, conforme a Resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde.

## RESULTADOS

Durante a pesquisa foram encontrados 900 artigos dentre os quais 897 na base Medline e 3 Lilacs. Os artigos que não se adequaram nos critérios de inclusão e

encontrados duplicados em diferentes fontes de dados foram excluídos da pesquisa. Destes foram eliminados do trabalho 847, logo em seguida foi realizada a leitura dos títulos e resumo dos artigos, e foram selecionados 14 artigos apresentando informação relevantes e condizentes com tema proposto no presente trabalho, diagnóstico por imagem, clínico, laboratorial e novas formas diagnósticas.

## DISCUSSÃO

O diagnóstico precoce de Esclerose Múltipla é de extrema importância pela necessidade de modificar o curso natural da doença, diminuindo o número de surtos, de danos neurológicos e de lesões. Os critérios diagnósticos atuais são benéficos para identificar pacientes com essa patologia por meio da análise de manifestações clínicas, características de imagem e anormalidades do líquido cefalorraquidiano (Metz et al., 2021)

Essa patologia é caracterizada por alguns sintomas iniciais, entretanto, estes podem se confundir com outras patologias desmielinizantes, os principais são as parestesias em uma ou mais extremidades, fadiga, distúrbios visuais e afetivos. No geral, a visão central é mais afetada do que a visão periférica, sendo comum a presença de escotomas devido a neurite óptica e diminuição da adução de um dos olhos pela oftalmoplegia internuclear. Também pode estar presente manifestações cerebelares como a tríade de Charcot e disfunção vesical por acometimento medular (Levin, 2021).

Atualmente, os Critérios de McDonald de 2017 são utilizados para diagnóstico, são considerados vários aspectos clínicos e de imagem, sendo a ressonância o principal exame, além da análise do líquido com a pesquisa de marcadores específicos (Vattoth et al., 2021)

A RM do cérebro e da medula espinhal é o principal exame de imagem para apoiar o diagnóstico de EM e diferenciar de outras doenças com sintomas inespecíficos e lesões de substância branca na RM. De acordo com as diretrizes revisadas do MAGNIMS, na EM uma única lesão periventricular não era suficiente para definir um quadro desmielinizante. Isso concorda com os critérios McDonald anteriores que afirmaram que três ou mais lesões periventriculares eram eficazes para o diagnóstico, por ter maior precisão. Com a atualização dos critérios, o McDonald 2017 concluiu que a melhora na especificidade é comparável ao alcançado quando disseminação no espaço (DIS) e disseminação no tempo (DIT) são considerados em combinação, e não justificava a complexidade que surgiria de atribuir diferentes números

de lesões em diferentes regiões. A exceção pode ser indivíduos mais velhos em que buscar um maior número de lesões periventriculares pode ser prudente (Vattoth et al., 2021)

Metz et al. (2021) mostrou que as lesões de esclerose múltipla podem ser classificadas em 3 principais padrões imunopatológicos de desmielinização, os padrões I e II, a desmielinização está associada a células T e macrófagos, o II tem sinais de uma resposta imune humoral que sugere um mecanismo de desmielinização mediado por anticorpos e complemento e o III é caracterizado por lesões inflamatórias com degeneração de oligodendrócitos. Esses padrões apresentaram correlatos distintos de ressonância magnética que podem servir como biomarcadores, assim, a análise de correlatos de ressonância magnética dos padrões imunopatológicos de desmielinização da EM mostra que o realce do anel e as bordas T2w hipointensas estão significativamente associados aos padrões I e II e as lesões padrão III mostram um realce heterogêneo pelo contraste.

Ford, H (2020) complementa que a RM é utilizada para determinar a disseminação no espaço (DIS) demonstrada por uma ou mais lesões hiperintensas em T2 características de Esclerose Múltipla em duas ou mais das quatro áreas do SNC: periventricular, cortical ou justacortical, infratentorial e na medula espinhal; e para evidência de disseminação no tempo (DIT) em pacientes com um CIS típico demonstrando simultâneas lesões com e sem contraste ou uma nova lesão T2. No entanto, o autor considera que quando as evidências clínicas e de imagem são insuficientes para confirmar o diagnóstico de EM, a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) é considerado um importante teste diagnóstico.

Em 2017, houve mudança nos critérios diagnósticos de EM em que bandas oligoclonais no LCR podem ser usadas como um marcador substituto de disseminação no tempo (DIT) para confirmar o diagnóstico de Esclerose Múltipla recorrente-remitente (EMRR) em pessoas com síndrome clinicamente isolada (CIS). Os achados do LCR também são importantes quando há um curso progressivo desde o início e quando há quaisquer achados clínicos ou de imagem atípicos. A evidência de síntese intratecal de anticorpos (ou seja, bandas oligoclonais no LCR, mas não em uma amostra de soro pareada) apoia o diagnóstico de EM e os critérios de possível exclusão de EM podem ser: a proteína líquórica elevada  $> 1,0 \text{ g/L}$  ou pleocitose significativa  $> 50 \text{ células/mm}^3$  ou a presença de neutrófilos (Ford, H., 2020)

Oldon et al. (2020) investigou três marcadores principais relacionados a macrófagos e à microglia no

LCR: a quitinase 1 (CHIT1), proteína semelhante à quitinase - 3,1 (CHI3L1) e sTREM2. O CHIT1 e o CHI3L1 são secretados por macrófagos e são marcadores de ativação microglial. No entanto, CHI3L1 é menos específico para o tipo de célula do que CHIT1 e é produzido também por astrócitos, células epiteliais e neutrófilos. O TREM2 é expresso seletivamente pela microglia, e um fragmento solúvel (sTREM2) é liberado no LCR.

Em uma coorte de 143 pacientes foi investigado se os níveis de proteína no diagnóstico se correlacionam ou predizem atividade da doença até 6 anos depois. Verificou-se, no LCR, o CHIT1 como um marcador microglial presente em lesões crônicas de EM ativas e sua correlação com vários aspectos da atividade da doença 3 a 6 anos depois, o que reflete a ativação microglial na fase inicial da doença e podem prever reatividade da EM. O CHIT1 foi adicionalmente associado com a Cadeia leve de neurofilamento (NfL), os níveis deste no soro e no LCR medidos em 6 a 8 anos de duração da doença foram relacionados ao agravamento de Escala Expandida de Status de Incapacidade (EDSS) (Oldon et al., 2020)

Complementar a isso, os estudos de Luo et al. (2021) mostraram que a Cadeia leve de neurofilamento (NfL), é considerada como confiável para diagnosticar EMRR. No entanto, os níveis de NfL também são conhecidos por ser aumentado em outras patologias associadas a lesão axonal ou degeneração, incluindo as inflamatórias, neurodegenerativas, traumáticas e cerebrovasculares. Dessa maneira, a NfL não pode ser usado para o diagnóstico específico de EMRR.

Oldon et al. (2020) concorda e acrescenta que diferenças significativas nos níveis de NfL quando comparados entre Esclerose Múltipla progressiva primária (EMPF) e EMRR; a NfL pode ter o potencial de prever a conversão de EMRR para Esclerose Múltipla progressiva secundária (SPMS). Embora a NfL possa exibir valor diagnóstico e prognóstico para SPMS, ainda se faz necessário mais estudos para elucidar melhor essa utilidade. Em relação ao CHI3L1 e ao sTREM2 em pacientes com EM em comparação com controles, tem aumento, porém não predizem atividade da doença.

Outro biomarcador foi descrito que apresenta resposta humoral montada contra a proteína PARKIN foi observada em pacientes com Esclerose Múltipla recorrente-remitente (EMRR). Os níveis aumentados de PARKIN no soro e no LCR de pacientes positivos para gadolínio com EMRR, essa proteína é uma ubiquitina ligase E3, é ativada pela PINK1 na membrana mitocondrial externa foi indicado que os níveis de

marcadores moleculares de mitofagia estão aumentados em pacientes com EM durante as fases ativas da doença em comparação com aqueles em pacientes sem qualquer evidência de ressonância magnética da atividade da doença. A concentração média de PARKIN no grupo de pacientes japoneses com EM foram maiores do que os valores encontrados na coorte italiana e indiana de EM, sugerindo que pacientes com EM de diferentes etnias e origens genéticas têm imunopatogênese alterada.

Cossu et al (2021) afirma que com a presença de maior concentração sérica da proteína PARKIN pode ser explicada com a teoria “de fora para dentro”, em que uma resposta imune é iniciada na periferia e progride para o SNC. Uma vez que os níveis de PARKIN foi observada em pacientes com Esclerose Múltipla recorrente-remittente (EMRR). Os níveis aumentados de PARKIN no soro e no LCR de pacientes positivos para gadolínio com EMRR, essa proteína é uma ubiquitina ligase E3, é ativada pela PINK1 na membrana mitocondrial externa foi indicado que os níveis de marcadores moleculares de mitofagia estão aumentados em pacientes com EM durante as fases ativas da doença em comparação com aqueles em pacientes sem qualquer evidência de ressonância magnética da atividade da doença. A concentração média de PARKIN no grupo de pacientes japoneses com EM foram maiores do que os valores encontrados na coorte italiana e indiana de EM, sugerindo que pacientes com EM de diferentes etnias e origens genéticas têm imunopatogênese alterada.

Os estudos de Rosenstein et al (2021) também evidenciaram a importância da avaliação do líquido cefalorraquidiano (LCR) na investigação diagnóstica da Esclerose Múltipla (EM) desde que a presença de bandas oligoclonais (OCBs) foi reincorporada na revisão de 2017 dos critérios de McDonald de EM. As cadeias leves de imunoglobulina são pequenos polipeptídeos que funcionam como subunidades de anticorpos. Durante uma inflamação, os linfócitos B mobilizados produzem imunoglobulinas e um excesso de cadeias leves kappa e lambda são secretadas como cadeias leves livres.

Silva e Nascimento (2014) corrobora aos estudos de Rosenstein et al (2021), e afirma que a resposta imune intratecal é dada pela detecção das OCBs, as propriedades diagnósticas do índice cadeias leves kappa livres (KFLC) com as dos bandas oligoclonais IgG (OCBs IgG) e o índice IgG, observou-se que o índice pode complementar ou mesmo substituir a determinação de focagem isoelétrica (IEF) e OCB na prática clínica, mostrando ter mais sensibilidade do que os OCBs na determinação de pacientes com CIS, SIR (Síndrome radiologicamente

isolada) e EM.

Para Rosenstein et al. (2021), a determinação do índice cadeias leves kappa livres (KFLC) elevado mostrou-se um método quantitativo para medir o aumento da produção de imunoglobulina intratecal que caracteriza a EM, além de apresentar alta precisão diagnóstica para prever a síntese de imunoglobulina intratecal via IEF e favorecer a identificação de pacientes com EM OCB-negativos, diferentemente de outros biomarcadores do LCR, os KFLC não são afetado por outros processos patológicos em EM.

Assim, o índice KFLC não reflete a atividade da doença inflamatória ou degeneração, mas apenas a produção intratecal de imunoglobulinas de forma oligoclonal. Esse estudo mostrou que o índice KFLC acima de 19,5 indicam a presença de OCBs  $\geq 2$ , por outro lado, os valores abaixo de 3,4 excluem a presença de OCBs  $\geq 2$ . Dessa maneira, o valor de KFLC pode ser utilizado como método de triagem, em que valores entre 3,4 e 19,5 conduzam a uma determinação complementar de OCBs pelo IEF (focagem isoelétrica). Determinando as vantagens do índice KFLC em comparação com o OCB (Rosenstein et al., 2021).

Zheng et al. (2020) compactua com os autores surecitados, destacando a análise do LCR e a capacidade de detectar imunoglobulinas sintetizadas intratecalmente, na forma de índice de imunoglobulina G (IgG) ou banda oligoclonal específica do LCR (OCB), fornece informações a cerca da inflamação do SNC. A análise do LCR, tem a capacidade de detectar inflamação intratecal, sendo uma ferramenta valiosa como uma avaliação realizada rotineiramente para pacientes com suspeita de EM, o índice de IgG é um candidato acessível e com boa relação custo-benefício como evidência de disseminação no tempo (DIT).

Em uma coorte de pacientes com CIS na China, descobriu-se que índice de  $IgG > 0,7$  é altamente sugestivo de positividade de OCB. O índice de IgG tem uma especificidade e valor preditivo positivo (PPV) mais altos do que o OCB para o diagnóstico de EM e é indicativo de atividade inicial da doença. Quando o resultado do OCB está ausente na linha de base, o índice de IgG serve como um substituto específico do OCB nos critérios de McDonald de 2017; quando o resultado do OCB está disponível, o índice de IgG e a dupla positividade do OCB sugerem o diagnóstico de EM (Zheng et al., 2020).

A síntese de imunoglobulina intratecal continua sendo uma característica biológica crucial na EM, como acarretada quantitativamente pelo índice de IgG e qualitativamente pelo OCB. O OCB era conhecido por ser

mais sensível em pacientes com EM do que o índice de IgG (50–75%). Nesse estudo, o índice de IgG e o OCB estão altamente correlacionados, com o índice de IgG > 0,7 altamente sugestivo de positividade do OCB (VPP: 86,4). O valor diagnóstico do índice de IgG está em seu alto VPP (80%) e alta especificidade (72%) para conversão de EM Clinicamente definida, em comparação com um baixo VPP (78%) e especificidade (58 %) de OCB (Zheng et al., 2020).

Isso significa que um índice de IgG elevado indica um risco maior de desenvolver EM em pacientes com CIS em nossa coorte, ainda maior do que o de OCB. Um índice de IgG normal, entretanto, não significa excluir o diagnóstico (Zheng et al., 2020).

Mezzaroba et al. (2020) pesquisou outros biomarcadores e baixos níveis de adiponectina foram demonstrados em pacientes com EM em comparação com controles, a adiponectina inibe o fator nuclear de transcrição kappa B (NF- $\kappa$ B), a ativação em células endoteliais e interfere com o função dos macrófagos, tem também a capacidade de suprimir a síntese de TNF- $\alpha$  e interferon gama (IFN - $\gamma$ ) e de induzir a produção do antiinflamatório interleucina-10 (IL -10) e antagonista do receptor de IL-1, além de atividades antioxidantes por inibição da fosforilação da proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK) e afeta a ativação do receptor ativado por proliferador de peroxissoma alfa (PPAR- $\alpha$ ), que está relacionado à oxidação de ácidos graxos estimulados pela adiponectina. A ativação do PPAR- $\alpha$  pode regular o estado redox nas células para inibir a transdução de sinal de NF- $\kappa$ B, que é sensível à oxidação-redução.

Os níveis mais baixos de adiponectina observados em pacientes com esclerose múltipla do que os controles do presente estudo, pode refletir o desequilíbrio entre a resposta inflamatória e antiinflamatória para Th17 ou Perfil de citocinas Th1 em EM. Outrossim, a principal variação nos níveis de adiponectina desses pacientes e os controles do estudo foi explicada pela presença de EM. Por fim, a adiponectina foi considerada um biomarcador importante no diagnóstico de EM, seguindo do zinco. Matarese (2010) complementa Mezzaroba et al. (2020) de modo a mostrar que a adiponectina apresenta alta sensibilidade, acurácia e especificidade, assim, vias da fisiopatologia relacionadas a esses biomarcadores podem ser potenciais alvos para uma terapia individualizada de pacientes com EM.

Foi visto também que os níveis mais baixos de zinco entre os pacientes com Esclerose Múltipla em relação aos controles ressaltaram o papel desse metal no desenvolvimento dessa patologia. Essa deficiência induz

a um desequilíbrio entre as funções das células Th1 e Th2 e dificultar regulação negativa dos linfócitos Th17, que foram sugeridos como os principais mecanismos que contribuem para a patogênese da autoimunidade da EM, afetando as células do sistema imunológico, comprometendo a ativação e a maturação de linfócitos, a comunicação intercelular perturbada por meio de citocinas. Um desequilíbrio redox que envolve a desmielinização e dano axonal. As oxidações de as proteínas plasmáticas levam à formação de produtos de proteína oxidada avançada (AOPP). O aumento destas e a diminuição do nível total do grupo tiol em soro da CIS, e o paciente com EMRR foram relatados anteriormente (Mezzaroba et al., 2020).

Nos estudos desenvolvidos por Mezzaroba et al. (2020), os pacientes com EM apresentaram níveis mais elevados de AOPP, TNF- $\alpha$  e sTNFR2, bem como níveis mais baixos de zinco, grupos SH, adiponectina e TRAP do que os controles. Domingues, et al (2017) discorda, ressaltando que os níveis de TNF- $\alpha$  foram considerados contraditórios.

A combinação dos quatro biomarcadores antioxidantes (adiponectina, zinco, Grupos TRAP e SH) e sTNFR2 mostraram o melhor modelo de diagnóstico, apresentando 98,7 % de sensibilidade e 91,7% de especificidade. O TNFR2 em um modelo animal de EM humana, resultou em reatividade imunológica exacerbada e curso de doença crônica. Para Fissolo, et al. a citocina TNF- $\alpha$  desempenha um papel importante na propagação da inflamação devido ao ativação e recrutamento de células imunes por meio do sTNFR2 exercendo função neuroprotetora e promove tecido regeneração, além de induzir diretamente o estresse oxidativo. Assim, o aumento de sTNFR2 níveis observados nos pacientes com EM pode representar uma tentativa de manter o imunomodulação de TNF- $\alpha$  em pacientes com Esclerose Múltipla (Mezzaroba et al., 2020).

## CONCLUSÃO

Dessa maneira, conclui-se que o diagnóstico da Esclerose Múltipla é um processo individualizado feito pelo neurologista de acordo com as manifestações clínicas, exames de imagem e na insuficiência desses como critério confirmatório, os biomarcadores são muito eficazes. Diante disso, foi possível destacar que a RM do cérebro e da medula espinhal é um exame essencial para apoiar o diagnóstico e os marcadores associados à microglia e aos macrófagos, como o CHIT1, que

demonstrou ser um marcador de lesão e preditor de atividade da doença; o CHIT3 e o sTREM2 encontraram-se aumentados na presença da patologia. Juntamente ao CHIT1, a NFL mostrou ser preditor de agravo e conversão para a fase SMPS. Foi visto também que, o índice KFLC acima de 19,5 indicam a presença de OCBs  $\geq 2$ , por outro lado, os valores abaixo de 3,4 excluem a presença de

OCBs  $\geq 2$ . Além disso, o aumento de AOPP, TNF- $\alpha$ , PARKIN, metilação do RNA e sTNFR2, bem como níveis mais baixos níveis de zinco, grupos SH, adiponectina e TRAP em pacientes com EM. Por fim, a busca pelo diagnóstico precoce se mantém como forma de identificar manifestações iniciais da doença e prevenir estágios mais graves dessa patologia.

## REFERÊNCIAS

Rosenstein I, Rasch S, Axelsson M, Novakova L, Blennow K, Zetterberg H, Lycke J. Kappa free light chain index as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis: A real-world investigation. *J Neurochem*. 2021 Nov;159(3):618-628. doi: 10.1111/jnc.15500. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34478561

Małecka I, Przybek-Skrzypecka J, Kurowska K, Mirowska-Guzel D, Członkowska A. Clinical and laboratory parameters by age for patients diagnosed with multiple sclerosis between 2000 and 2015. *Neurol Neurochir Pol*. 2021;55(4):387-393. doi: 10.5603/PJNNS.a2021.0055. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34355789.

Cossu D, Yokoyama K, Sechi LA, Hattori N. Potential of PINK1 and PARKIN Proteins as Biomarkers for Active Multiple Sclerosis: A Japanese Cohort Study. *Front Immunol*. 2021 Aug 4;12:681386. doi: 10.3389/fimmu.2021.681386. PMID: 34421896; PMCID: PMC8371632.

FERNÁNDEZ, O. Survey of diagnostic and treatment practices for multiple sclerosis in Europe. *European Journal of Neurology*, [s. l.], ano 2017

LUO, Jiahui et al. N6-Methyladenosine RNA Modification in Inflammation: Roles, Mechanisms, and Applications. *Front. Cell Dev. Biol.*, [s. l.], 2021.

METZ, Imke et al. Magnetic Resonance Imaging Correlates of Multiple Sclerosis Immunopathological Patterns. Wiley online library [s. l.], 2021.

Chen, X., Hou, H., Qiao, H. et al. Identificação de marcadores de genes candidatos derivados do sangue e um novo modelo de diagnóstico de 7 genes para esclerose múltipla. *Biol Res* 54, 12 (2021). <https://doi.org/10.1186/s40659-021-00334-6>

Boyko et al. Approaches and challenges in the diagnosis and management of secondary progressive multiple sclerosis: A

Central Eastern European perspective from healthcare professionals. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2021.

Vattoth S, Kadam GH, Gaddikeri S. Revised McDonald Criteria, MAGNIMS Consensus and Other Relevant Guidelines for Diagnosis and Follow Up of MS: What Radiologists Need to Know? *Curr Probl Diagn Radiol*. 2021 May-Jun;50(3):389-400. doi: 10.1067/j.cpradiol.2020.06.006. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32665060.

Ford H. Apresentação clínica e diagnóstico de esclerose múltipla. *Clin Med (Lond)*. Julho de 2020; 20 (4): 380-383. doi: 10.7861 / clinmed.2020-0292. PMID: 32675142; PMCID: PMC7385797.

KHANGHAH, Omid Joodi. Evaluation of the Diagnostic and Predictive Value of Serum Levels of ANTI1, ATG5, and Parkin in Multiple Sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, [s. l.], v. 197, 2020.

Zheng Y, Cai MT, Yang F, Zhou JP, Fang W, Shen CH, Zhang YX, Ding MP. IgG Index Revisited: Diagnostic Utility and Prognostic Value in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2020 Aug 20;11:1799. doi: 10.3389/fimmu.2020.01799. PMID: 32973754; PMCID: PMC7468492.

Mezzaroba L, Simão ANC, Oliveira SR, Flauzino T, Alfieri DF, de Carvalho Jennings Pereira WL, Kallaur AP, Lozovoy MAB, Kaimen-Maciel DR, Maes M, Reiche EMV. Antioxidant and Anti-inflammatory Diagnostic Biomarkers in Multiple Sclerosis: A Machine Learning Study. *Mol Neurobiol*. 2020 May;57(5):2167-2178. doi: 10.1007/s12035-019-01856-7. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31970657.

Oldon, Emanuela. CHIT1 at Diagnosis Reflects Long-Term Multiple Sclerosis Disease Activity. *Annals of Neurology*, [s. l.], 2020