

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE  
PACIENTES PORTADORES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA E DIAGNÓSTICO  
DIFERENCIAL COM MIGRÂNEA E ALTERAÇÕES INESPECÍFICAS DA  
SUBSTÂNCIA BRANCA**

VIVIANA REGINA KONZEN

Porto Alegre

2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE  
PACIENTES PORTADORES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA E DIAGNÓSTICO  
DIFERENCIAL COM MIGRÂNEA E ALTERAÇÕES INESPECÍFICAS DA  
SUBSTÂNCIA BRANCA**

VIVIANA REGINA KONZEN

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Ávila Duarte

Coorientadora: Dra. Renata Gomes Londero

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para obtenção de título de Mestre em Medicina:  
Ciências Médicas, da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Programa de Pós- Graduação  
em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2024

### CIP - Catalogação na Publicação

Konzen, Viviana Regina  
AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA  
DE PACIENTES PORTADORES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA E  
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM MIGRÂNEA E ALTERAÇÕES  
INESPECÍFICAS DA SUBSTÂNCIA BRANCA / Viviana Regina  
Konzen. -- 2024.  
49 f.  
Orientador: Juliana Ávila Duarte.

Coorientador: Renata Gomes Londero.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2024.

1. Esclerose múltipla. 2. Migrânea. 3. Neuroimagem.  
4. Diagnóstico diferencial. I. Ávila Duarte, Juliana,  
orient. II. Gomes Londero, Renata, coorient. III.  
Titulo.

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou  
sobre aquilo que todo mundo vê.”*

*(Arthur Schopenhauer)*

## **Agradecimentos**

Esta dissertação de mestrado é o resultado de muitas horas de estudo e trabalho e é importante expressar os meus agradecimentos a algumas pessoas que me ajudaram em mais uma etapa da minha vida.

De forma incondicional ao meu marido Humberto Luiz Moser Filho, pelo amor, pela presença constante, incentivo, compreensão e apoio nessa trajetória, especialmente nos últimos três anos.

Agradeço aos meus pais Lusita e Paulo pela sua presença e apoio na minha vida. Graças aos seus esforços e incentivos conquistei minha atual posição profissional e me mantenho na busca do estudo e conhecimento.

Gratidão à minha orientadora e professora Juliana Ávila Duarte pela oportunidade deste trabalho, por todo o conhecimento transmitido, apoiando meu crescimento como médica e pesquisadora. Obrigada por todo o incentivo, exemplo, apoio em todos os momentos e constante presença.

Ao Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sempre comprometido com a excelência dos seus serviços prestados, pelo fornecimento de dados e materiais que foram fundamentais para o desenvolvimento da pesquisa que possibilitou a realização deste trabalho.

Ao Serviço de Radiologia e Diagnóstico de Imagem do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, obrigada por permitir minha participação na execução de tarefas que foram essenciais para realização deste trabalho.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas (PPGCM).

O meu agradecimento a todas as pessoas que contribuíram para a concretização desta dissertação, estimulando-me intelectual e emocionalmente.

## RESUMO

**Base teórica:** O diagnóstico de Esclerose Múltipla (EM) pode ser desafiador na prática clínica porque a EM pode ser confundida com outras condições que a mimetizam. A presença do "Sinal da Veia Central" (SVC) e de "Lesões com Depósito de Ferro" (LDF) são biomarcadores que estão sendo investigados para o diagnóstico de EM, e ambos demonstraram a capacidade de diferenciar EM de outras patologias.

**Objetivo:** Determinar se a avaliação do SVC e de LDF em imagens de Ressonância Magnética (RM) do encéfalo é capaz de diferenciar EM de migrânea.

**Métodos:** Neste estudo observacional de centro único, conduzimos uma análise transversal do SVC (avaliação da proporção de lesões SVC em cada indivíduo e número absoluto de SVC utilizando critério de presença de 3 e 6 lesões) e LDF em participantes com EM e migrânea em RM de crânio de 3 Tesla.

**Resultados:** Vinte participantes com EM, 15 com migrânea e 20 controles saudáveis completaram o estudo. A proporção de lesões com o SVC foi maior na EM (61,8%) do que na migrânea (10,4%). LDFs foram identificadas apenas em pacientes com EM. A presença de pelo menos uma LDF e presença de 6 ou mais lesões absolutas demonstrou o melhor desempenho diagnóstico nesta população.

**Conclusão:** A identificação de SVC e LDF em RM de crânio de 3 Tesla pode diferenciar com precisão EM de migrânea.

**Palavras chave:** Esclerose Múltipla, Migrânea, Neuroimagem, Diagnóstico Diferencial, Sinal da Veia Central, Lesão com Depósito de Ferro.

## ABSTRACT

**Background:** Multiple Sclerosis (MS) diagnosis can be challenging in clinical practice because MS can be confused with conditions that mimic it. The presence of "Central Vein Sign" (CVS) and "Paramagnetic Rim Lesion" (PRL) have been introduced as biomarkers for diagnosis of MS and both have shown ability to differentiate MS from other disorders.

**Objective:** Our aim was to determine if evaluation for CVS and PRL on susceptibility-based Magnetic Resonance Image (MRI) differentiates MS from migraine.

**Methods:** In this single center observational study, we conducted a cross-sectional analysis of the CVS (proportion of CVS lesions in each individual and absolute number of CVS using the presence of 3 and 6 lesions) and PRL on MS and migraine participants on 3 Tesla MRI brain scans.

**Results:** Twenty participants with MS, 15 with migraine and 20 healthy controls completed the study. The proportion of lesions with the CVS was higher in MS (61.8%) than migraine (10.4%). PRLs were identified only in MS patients. The presence of at least one PRL and 6 or more absolute lesions showed the highest diagnostic performance in this population.

**Conclusion:** Identification of CVS and PRL on 3 Tesla MRI may accurately differentiate MS from migraine.

**Key Words:** Central vein sign, paramagnetic rim lesions, chronic active lesion, multiple sclerosis, migraine, neuroimaging, MRI, biomarkers.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** – Estratégias para localizar e selecionar as informações.

**Figura 2** – Marco conceitual dos biomarcadores em neuroimagem.

**Figura 3 (Figura 1 do artigo)** – Definição radiológica do Sinal da Veia Central

**Figura 4 (Figura 2 do artigo)** – Sinal da Veia Central e Lesão com Depósito de Ferro.

**Figura 5 (Figura 3 do artigo)** – Lesão com Depósito de Ferro.

**Figura 6 (Figura 4 do artigo)** – Gráfico Boxplot do Número de Lesões (NL) de acordo com a área anatômica entre os grupos avaliados.

**Figura 7 (Figura 5 do artigo)** – Gráfico Boxplot das lesões com Sinal da Veia Central (SVC) de acordo com a área anatômica entre os grupos avaliados.

**Figura 8 (Figura 6 do artigo)** – Gráfico Boxplot das lesões com depósito de ferro / *Paramagnetic Rim Lesions* (PRL) de acordo com a área anatômica entre os grupos avaliados.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** – Características clínicas e sociodemográficas nos grupos esclerose múltipla, migrânea e controles.

**Tabela 2** – Características e número de lesões na esclerose múltipla, migrânea e controles.

**Tabela 3** – Tabela comparativa entre pacientes com esclerose múltipla, migrânea e controles de acordo com área anatômica.

**Tabela 4** – Performance diagnóstica do sinal da veia central e lesões com depósito de ferro no diagnóstico da esclerose múltipla.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

EM	Esclerose Múltipla
RM	Ressonância Magnética
SVC	Sinal da Veia Central
RIS	Síndrome Radiológica Isolada
SNC	Sistema Nervoso Central
LDF	Lesão com Depósito de Ferro

## SUMÁRIO

RESUMO .....	6
ABSTRACT .....	7
LISTA DE FIGURAS .....	8
LISTA DE TABELAS .....	9
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	10
INTRODUÇÃO .....	12
REVISÃO DA LITERATURA .....	14
MARCO CONCEITUAL.....	15
JUSTIFICATIVA .....	16
OBJETIVOS.....	17
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	18
ARTIGO ORIGINAL .....	22
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	42
PERSPECTIVAS FUTURAS .....	43
ANEXOS E/OU APÊNDICES .....	44

## 1. INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença que se caracteriza, na maior parte dos pacientes, por surtos clínicos intercalados por períodos de remissão clínica, sendo comum o acúmulo de incapacidades ao longo da evolução da doença. Nos períodos de surtos, pode haver comprometimento em diferentes regiões do encéfalo e medula, que, de acordo com a topografia de cada lesão, repercutem em manifestações clínicas diversas. (DOBSON; GIOVANNONI, 2019). A fim de melhor avaliar as lesões desmielinizantes típicas da EM, a neuroimagem com Ressonância Magnética (RM) apresenta papel fundamental. Dessa forma, é necessário um conhecimento preciso e amplo para que haja um diagnóstico precoce e correto (JACQUES, 2015).

Pacientes portadores de migrânea usualmente acabam sendo submetidos a estudos de RM quando apresentam sinais ou sintomas de alerta. O uso principal da neuroimagem neste cenário acaba sendo a busca por diagnósticos alternativos que possam explicar a sintomatologia de cefaleia. No entanto, alguns pacientes com migrânea estabelecida, onde já se descartaram diagnósticos diferenciais, demonstram lesões em substância branca nos estudos de RM. (ALTURKUSTANI et al., 2020). Diante desse cenário, é importante que se avaliem todas as etiologias potenciais que podem justificar as anormalidades encontradas na substância branca do encéfalo (SCHWEDT; DODICK, 2009).

Estudos recentes associam migrânea (especialmente com aura) com maior risco de lesões no parênquima cerebral, ainda que não haja consenso ou mesmo hipóteses plausíveis que expliquem esses fenômenos. Posto isto, uma das patologias mais relevantes no diagnóstico diferencial destes pacientes portadores de lesões em substância branca é a EM. É notável a semelhança epidemiológica de ambas patologias: mais prevalentes em mulheres do que homens, ambas melhoram durante a gestação e a idade média de início dos sintomas é geralmente muito próxima. Existe também uma significativa associação entre ambas, onde pacientes portadores de migrânea – em sua maioria mulheres – acabam desenvolvendo EM em média 10 anos após as primeiras crises migranosas (MRABET; WAFA; GIOVANNONI, 2022). Sabe-se que aproximadamente dois terços dos pacientes portadores de EM queixam-se de cefaleia, a maior parte preenchendo critérios diagnósticos para migrânea. Teoriza-se uma base genética ou mesmo ambiental comum entre ambas patologias (ABSINTA et al., 2012).

A Síndrome Radiológica Isolada (RIS - *Radiologically Isolated Syndrome*) é identificada pela descoberta incidental de focos hiperintensos ponderados em T2 na substância branca do Sistema Nervoso Central (SNC) na RM que demonstram características morfológicas e espaciais altamente típicas da EM, mas sem sintomatologia clínica relacionada à desmielinização inflamatória. Ensaios clínicos recentes demonstraram benefícios de terapias

modificadoras de doença para prevenir um primeiro evento clínico agudo em pessoas com RIS (FILIPPI et al., 2023).

Nos pacientes com EM, existem características distintas das lesões desmielinizantes que afetam a substância branca. A distribuição venocêntrica de lesões existe em todos os fenótipos clínicos de EM. A partir de estudos histopatológicos utilizando-se autópsia, identificou-se que a maioria das lesões de EM é localizada de forma central em torno de veias – acometimento perivenular das lesões – e só recentemente passou a ser utilizada nos estudos de RM a modalidade de sequência de imagens com ponderação para avaliação de depósito de ferro, o que permite uma melhor visualização de vasos cerebrais (SINNECKER et al., 2019).

O Sinal da Veia Central (SVC) foi recentemente proposto como um novo biomarcador para RM para melhorar a precisão e acelerar o diagnóstico de EM. Evidências indicam que o SVC pode ter a capacidade de diferenciar com precisão condições que mimetizam a EM, e descrevem que o SVC é mais prevalente nas lesões periventriculares e diminui quanto mais próximo da corticalidade (CASTELLARO et al., 2020).

Na EM, um subconjunto de lesões crônicas ativas pode ser identificado na RM como Lesões com Depósito de Ferro (LDF) (*paramagnetic rim lesions / iron rim lesions*). Estas LDF têm sido associadas em estudos patológicos e clínicos com evolução mais agressiva da doença e piores desfechos clínicos. As LDF estão presentes em uma alta proporção de pacientes com EM (cerca de 50%). As LDFs e o SVC podem ser usados para diferenciar lesões cerebrais entre EM e condições que mimetizam EM com alta especificidade diagnóstica (MEATON et al., 2022).

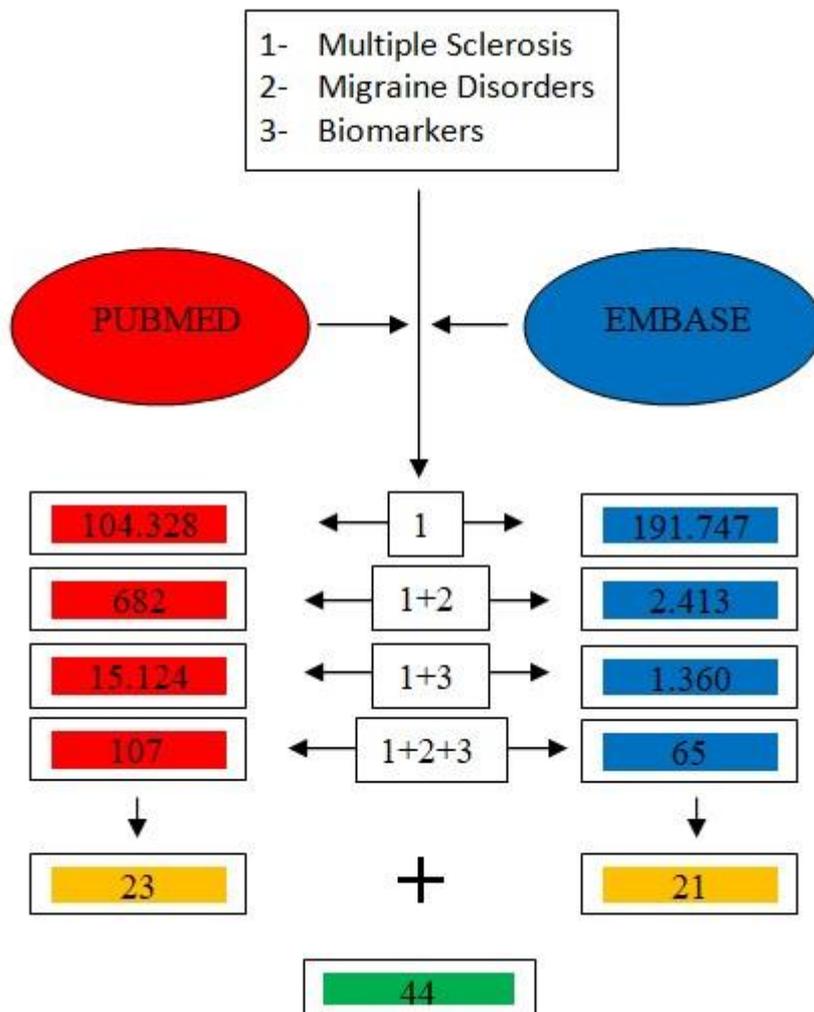
A RM com gadolínio é uma ferramenta que tem sua utilidade bem estabelecida nos critérios diagnósticos da EM, fazendo parte inclusive dos últimos critérios de McDonald revisados de 2017. Uma das sequências de imagem em RM mais estudadas para o auxílio diagnóstico da EM é o Flair\*, onde o SVC pode ser detectado nas lesões suspeitas auxiliando na avaliação das lesões inespecíficas no parênquima cerebral e melhorando a acurácia diagnóstica na EM. Os estudos que avaliam SVC e LDF em aparelhos de RM de 3T são raros, principalmente utilizando as sequências de fusão FLAIR e SWI (FLAIR \*) (SAMARAWEERA et al., 2017).

Baseado nestas evidências, este trabalho estudou as alterações em substância branca detectadas em ressonância convencional realizados em aparelho de 3T, incluindo a realização do SVC e LDF nas sequências Flair\* de pacientes portadores de EM em comparação a pacientes com migrânea, no intuito de avaliar achados que possam auxiliar no diagnóstico diferencial dessas patologias.

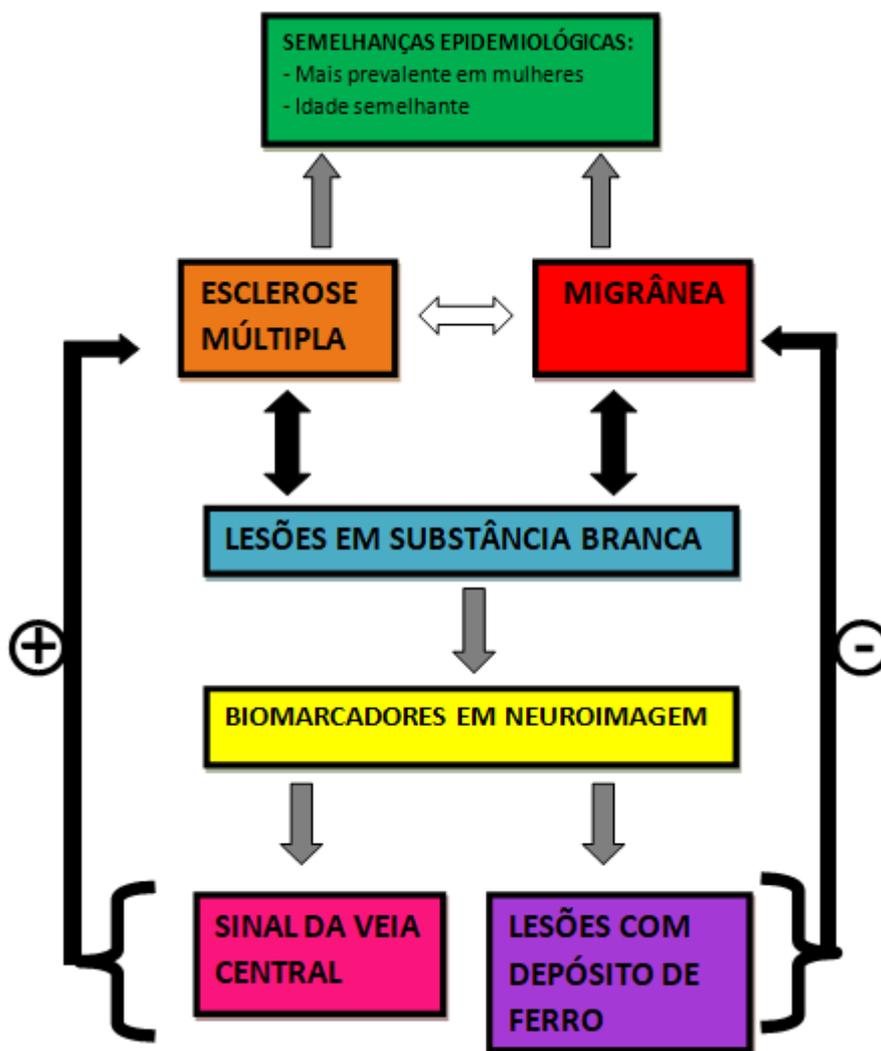
## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### Estratégias para localizar e selecionar as informações

A revisão da literatura se baseou nos sistemas de busca Pubmed e Embase, além de livros com enfoque em neuroimagem. O objetivo da busca era encontrar especialmente artigos e textos sobre achados de biomarcadores de neuroimagem, especialmente ressonância magnética do encéfalo e o seu uso no diagnóstico diferencial entre Esclerose Múltipla e Migrânea. As buscas foram realizadas utilizando os termos “Multiple Sclerosis”, “Migraine Disorders”, ‘Biomarkers’, e suas combinações apresentadas na Figura 1.



### 3. MARCO CONCEITUAL



**Figura 2.** Marco conceitual dos Biomarcadores em Neuroimagem

Fonte: AUTORA (2024).

#### 4. JUSTIFICATIVA

A Esclerose Múltipla (EM) e a migrânea são doenças distintas mas com repercussão significativa na vida dos pacientes. Cada vez mais, percebe-se a importância da neuroimagem no diagnóstico e acompanhamento de pacientes em EM. A migrânea, embora muito prevalente, ainda carece de conhecimentos relacionados à sua fisiopatologia e achados que podem ser encontrados em estudos de Ressonância Magnética (RM). Mesmo que o uso da neuroimagem não seja fundamental para o diagnóstico da migrânea per se, existem situações clínicas em que se faz necessário o uso desse recurso (KRUIT et al., 2010).

Quando depara-se com um achado de significado incerto em um estudo de RM, esse quadro torna-se ansiogênico para o paciente e para o médico assistente. Através de uma avaliação clínica detalhada e com o auxílio de biomarcadores de neuroimagem como a pesquisa do Sinal da Veia Central (SVC) e de Lesões com Depósito de Ferro (LDF) através da sequência SWI-Flair (Flair\*), é possível descartar com maior segurança diagnósticos diferenciais como a EM, que é altamente impactante do ponto de vista psicossocial e financeiro tanto para os pacientes e familiares quanto para os órgãos públicos. Entender melhor a natureza destas lesões se faz imperativo para a compreensão da fisiopatologia da migrânea em geral, e consequentemente aprimorar as chances de tratamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais (SOLOMON et al., 2016). A Síndrome Radiológica Isolada (RIS) é definida como a presença de lesões de substância branca de aparência desmielinizante, assintomáticas e incidentalmente identificadas no SNC em indivíduos sem sintomas típicos de EM. Desta forma, estudar com maior afinco alterações de neuroimagem em pacientes com EM pode auxiliar ainda mais em um diagnóstico precoce e mais preciso (BORRELLI et al., 2024).

Realizando a pesquisa do SVC e de LDF em pacientes com EM e migrânea, pode-se formar novas evidências que auxiliem na acurácia do diagnóstico diferencial dessas patologias, além de uma melhor compreensão relacionada ao aparecimento de lesões de substância branca nos estudos de neuroimagem.

## **5. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRIMÁRIO**

Estudar a substância branca de pacientes portadores de Esclerose Múltipla (EM) e Migrânea com lesões inespecíficas encontradas incidentalmente em Ressonância Magnética de encéfalo, buscando o Sinal da Veia Central (SVC) e Lesões com Depósito de Ferro (LDF) como biomarcadores de doença desmielinizante, visando validar o uso destes como marcadores de EM e o Flair-SWI (Flair\*) como sequência válida para o diagnóstico diferencial destas patologias.

### **OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

Avaliar a distribuição anatômica das lesões de substância branca, bem como a presença ou ausência de SVC e LDF, além de outros achados de neuroimagem, visando auxiliar a esclarecer e teorizar a natureza de tais lesões em portadores de migrânea, correlacionando com manifestações clínicas, dados de história como tempo de doença, características demográficas e análise de repercussão clínica.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) ABSINTA, M. et al. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability In Vivo. *JAMA Neurol*, v. 76, n. 12, p. 1474, dez. 2019.
- 2) ABSINTA, M. et al. Patients with migraine do not have MRI-visible cortical lesions. *J Neurol*, v. 259, n. 12, p. 2695–2698, dez. 2012.
- 3) ABSINTA, M. et al. Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions. *J Clin Invest*, v. 126, n. 7, p. 2597–2609, jun. 2016.
- 4) ABSINTA, M. et al. Seven-tesla phase imaging of acute multiple sclerosis lesions: A new window into the inflammatory process. *Ann Neurol*, v. 74, n. 5, p. 669–678, nov. 2013.
- 5) ALTURKUSTANI, A. et al. Significant incidental brain magnetic resonance imaging findings in migraine headache patients: Retrospective cross-sectional study. *Clin Neurol Neurosurg*, v. 196, p. 106019, set. 2020.
- 6) APPLEBEE, A. The Clinical Overlap of Multiple Sclerosis and Headache. *Headache*, v. 52, n. s2, p. 111–116, out. 2012.
- 7) BORRELLI, S. et al. Central Vein Sign, Cortical Lesions, and Paramagnetic Rim Lesions for the Diagnostic and Prognostic Workup of Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, v. 11, n. 4, p. e200253, jul. 2024.
- 8) BOZSIK, B. et al. Reproducibility of Lesion Count in Various Subregions on MRI Scans in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*, v. 13, p. 843377, maio 2022.
- 9) CAGOL, A. et al. Diagnostic Performance of Cortical Lesions and the Central Vein Sign in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*, v. 81, n. 2, p. 143–153, fev. 2024.
- 10) CALABRESE, M. et al. “Better explanations” in multiple sclerosis diagnostic workup: A 3-year longitudinal study. *Neurology*, v. 92, n. 22, maio 2019.
- 11) CASTELLARO, M. et al. The Use of the Central Vein Sign in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*, v. 10, n. 12, p. 1025, nov. 2020.
- 12) CHAVES, M. L. F., FINKELSZTEJN, A., & STEFANI, M. A. P. *Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia*. Porto Alegre: Artmed, 2008. ISBN 978-85-363-1864-6.

- 13) CLARKE, M. A. et al. Paramagnetic rim lesions and the central vein sign: Characterizing multiple sclerosis imaging markers. *J Neuroimaging*, v. 34, n. 1, p. 86-94, jan. 2024.
- 14) DOBSON, R., & GIOVANNONI, G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*, v. 26, n. 1, p. 27–40, jan. 2019.
- 15) DOUGLAS, A. C. et al. ACR Appropriateness Criteria Headache. *J Am Coll Radiol*, v. 11, n. 7, p. 657–667, jul. 2014.
- 16) FILIPPI, M. et al. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: A retrospective study. *Lancet Neurol*, v. 17, n. 2, p. 133–142, fev. 2018.
- 17) FILIPPI, M. et al. Present and future of the diagnostic work-up of multiple sclerosis: The imaging perspective. *J Neurol*, v. 270, n. 3, p. 1286–1299, mar. 2023.
- 18) FRAGOSO, Y. D., & PERES, M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, SP. *Rev Bras Epidemiol*, v. 10, n. 4, p. 479–482, dez. 2007.
- 19) GELFAND, A. A., GELFAND, J. M., & GOADSBY, P. J. Migraine and multiple sclerosis: Epidemiology and approach to treatment. *Mult Scler Relat Disord*, v. 2, n. 2, p. 73–79, abr. 2013.
- 20) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, v. 38, n. 1, p. 1–211, jan. 2018.
- 21) HEMOND, C. C., REICH, D. S., & DUNDAMADAPPA, S. K. Paramagnetic Rim Lesions in Multiple Sclerosis: Comparison of Visualization at 1.5-T and 3-T MRI. *AJR Am J Roentgenol*, v. 219, n. 1, p. 120–131, jul. 2022.
- 22) JACQUES, F. H. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, v. 84, n. 9, p. 963–963, mar. 2015.
- 23) KAMSON, D. O. et al. Volumetric comparisons of supratentorial white matter hyperintensities on FLAIR MRI in patients with migraine and multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*, v. 19, n. 5, p. 696–701, maio 2012.
- 24) KRUIT, M. et al. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: The population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*, v. 30, n. 2, p. 129–136, fev. 2010.

- 25) LIU, S. et al. Prevalence of brain magnetic resonance imaging meeting Barkhof and McDonald criteria for dissemination in space among headache patients. *Mult Scler*, v. 19, n. 8, p. 1101–1105, jul. 2013.
- 26) MAGGI, P. et al. Paramagnetic Rim Lesions are Specific to Multiple Sclerosis: An International Multicenter 3T MRI Study. *Ann Neurol*, v. 88, n. 5, p. 1034–1042, nov. 2020.
- 27) MAGGI, P. et al. The “central vein sign” in patients with diagnostic “red flags” for multiple sclerosis: A prospective multicenter 3T study. *Mult Scler*, v. 26, n. 4, p. 421–432, abr. 2020.
- 28) MEATON, I. et al. Paramagnetic rims are a promising diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *Mult Scler*, v. 28, n. 14, p. 2212–2220, dez. 2022.
- 29) MIRMOSAYYEB, O. et al. The prevalence of migraine in multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*, v. 79, p. 33–38, set. 2020.
- 30) MISTRY, N. et al. Imaging central veins in brain lesions with 3-T T2\*-weighted magnetic resonance imaging differentiates multiple sclerosis from microangiopathic brain lesions. *Mult Scler*, v. 22, n. 10, p. 1289–1296, set. 2016.
- 31) MRABET, S., WAFI, M., & GIOVANNONI, G. Multiple sclerosis and migraine: Links, management and implications. *Mult Scler Relat Disord*, v. 68, p. 104152, dez. 2022.
- 32) NG KEE KWONG, K. C. et al. The prevalence of paramagnetic rim lesions in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, v. 16, n. 9, p. e0256845, set. 2021.
- 33) PAKPOOR, J. et al. Meta-Analysis of the Relationship between Multiple Sclerosis and Migraine. *PLoS ONE*, v. 7, n. 9, p. e45295, set. 2012.
- 34) RAE-GRANT, A. D. et al. Observations on the brain vasculature in multiple sclerosis: A historical perspective. *Mult Scler Relat Disord*, v. 3, n. 2, p. 156–162, mar. 2014.
- 35) SAMARAWEERA, A. P. R. et al. The Central Vein Sign in Multiple Sclerosis Lesions Is Present Irrespective of the T2\* Sequence at 3 T. *J Neuroimaging*, v. 27, n. 1, p. 114–121, jan. 2017.
- 36) SATI, P. et al. FLAIR\*: A Combined MR Contrast Technique for Visualizing White Matter Lesions and Parenchymal Veins. *Radiology*, v. 265, n. 3, p. 926–932, dez. 2012.

- 37) SATI, P. et al. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol*, v. 12, n. 12, p. 714–722, dez. 2016.
- 38) SCHWEDT, T. J., & DODICK, D. W. Advanced neuroimaging of migraine. *Lancet Neurol*, v. 8, n. 6, p. 560–568, jun. 2009.
- 39) SINNECKER, T. et al. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*, v. 76, n. 12, p. 1446, dez. 2019.
- 40) SOLOMON, A. J. et al. “Central vessel sign” on 3T FLAIR MRI for the differentiation of multiple sclerosis from migraine. *Ann Clin Transl Neurol*, v. 3, n. 2, p. 82–87, fev. 2016.
- 41) SOLOMON, A. J. et al. Diagnostic performance of central vein sign for multiple sclerosis with a simplified three-lesion algorithm. *Mult Scler*, v. 24, n. 6, p. 750–757, maio 2018.
- 42) SOLOMON, A. J. et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study. *Neurology*, v. 87, n. 13, p. 1393–1399, set. 2016.
- 43) SUH, C. H. et al. The “Central Vein Sign” on T2\*-weighted Images as a Diagnostic Tool in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis using Individual Patient Data. *Sci Rep*, v. 9, n. 1, p. 18188, dez. 2019.
- 44) TAKANO, T. et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nat Neurosci*, v. 10, n. 6, p. 754–762, jun. 2007.
- 45) THOMPSON, A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, v. 17, n. 2, p. 162–173, fev. 2018.
- 46) VAN DER VUURST DE VRIES, R. M. et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*, v. 75, n. 11, p. 1392–1398, nov. 2018.
- 47) ZIEMSEN, T. et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol*, v. 263, n. 6, p. 1053–1065, jun. 2016.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo evidencia que a avaliação de biomarcadores radiológicos, como o Sinal da Veia Central (SVC) e Lesões com Depósito de Ferro (LDF), em imagens de Ressonância Magnética de 3 Tesla, apresenta um potencial significativo na diferenciação diagnóstica entre Esclerose Múltipla (EM) e migrânea. A presença de pelo menos uma lesão LDF e a aplicação dos critérios simplificados Select3\* e Select6\* demonstraram alta precisão diagnóstica, com elevada especificidade e sensibilidade.

Identificamos uma proporção significativamente maior de lesões com SVC em pacientes com EM (61,8%) em comparação com aqueles com migrânea (10,4%). Além disso, as LDF foram observadas exclusivamente em pacientes com EM, reforçando sua especificidade como biomarcador para essa condição. Esses achados corroboram estudos prévios que sugerem que o SVC e as LDF são marcadores confiáveis para a distinção de EM em relação a outras condições que apresentam lesões na substância branca cerebral, como a migrânea.

No entanto, nosso estudo também apresenta algumas limitações. A amostra foi composta por um número relativamente pequeno de participantes, o que pode influenciar a generalização dos resultados. Além disso, a utilização de ressonância magnética de 3 Tesla, embora aumente a capacidade de identificação dos biomarcadores, não está amplamente disponível em muitas clínicas e hospitais do Brasil. Estudos futuros devem explorar a eficácia desses biomarcadores utilizando RM de 1,5 Tesla e em populações mais amplas e diversificadas.

A ausência de indivíduos do sexo masculino no grupo de pacientes com migrânea também pode interferir na generalização dos resultados de acurácia dos biomarcadores de neuroimagem. Ressalta-se, entretanto, que epidemiologicamente ambas patologias, EM e migrânea, apresentam prevalência mais elevada no sexo feminino, e no presente estudo se conseguiu separar a interferência de diversos fatores de risco cardiovascular relevantes para aparecimento de lesões de substância branca.

Apesar dessas limitações, nossos resultados destacam a importância da incorporação de biomarcadores como o SVC e as LDF na prática clínica para melhorar a acurácia diagnóstica da EM, reduzindo os casos de diagnóstico equivocado e, conseqüentemente, os riscos e morbidades associados a tratamentos inadequados e/ou desnecessários.

## 9. PERSPECTIVAS FUTURAS

Desde as primeiras descrições da Esclerose Múltipla até o momento atual, inúmeras modificações ocorreram para uma melhor caracterização clínica e precisão diagnóstica. O desenvolvimento e aprimoramento da neuroimagem, sendo cada vez mais ressaltada nos últimos critérios revisados de McDonald, reitera o aspecto fundamental da radiologia como ferramenta auxiliar no manejo de indivíduos com EM. Mais recentemente, biomarcadores radiológicos vem ganhando espaço não apenas para aumento da acurácia diagnóstica, como também na avaliação prognóstica de pacientes com EM.

O reconhecimento de anormalidades na RM em indivíduos com migrânea também é igualmente relevante. Ainda não se sabe com precisão o significado das anormalidades encontradas na RM de indivíduos que apresentam quadro clínico de migrânea e qual impacto potencial dessa alterações do ponto de vista de desfechos futuros, motivo pelo qual novos estudos e o acompanhamento desses pacientes de forma prospectiva se fazem relevantes. O diagnóstico diferencial com EM é fundamental a fim de evitar manejo terapêutico desnecessário e a exposição de indivíduos a terapias com risco de efeitos colaterais.

A fim de entendermos os biomarcadores associados a EM e migrânea, se faz necessário novos estudos em neuroimagem com um maior número de indivíduos e maior tempo de seguimento para entedimento do valor prognóstico desses biomarcadores em ambas as condições. Também é de importante relevância analisar o impacto das medicações modificadoras de doença na EM em próximos estudos. A perspectiva de ampliar o uso de biomarcadores visa favorecer diagnóstico e diferenciação precoce da EM e da migrânea, a fim de permitir adequado manejo a esses indivíduos.

## 10. ANEXOS E/OU APÊNDICES

### 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO – Fonte: Adaptado da Autora (2021).

Eu, \_\_\_\_\_(nome), declaro que li e entendi o termo de consentimento livre e esclarecido referente a “Avaliação do Sinal da Veia Central na Ressonância Magnética de Pacientes Portadores de Esclerose Múltipla e Diagnóstico Diferencial com Migrânea e Alterações Inespecíficas da Substância Branca” e conversei sobre o estudo com \_\_\_\_\_(investigador do estudo que obteve o consentimento).

Eu compreendi os procedimentos envolvidos no estudo, incluindo qualquer inconveniência conhecida ou esperada, risco, desconforto ou potencial efeito adverso e suas implicações atualmente conhecidas pelos pesquisadores.

Eu entendo que a minha participação (ou de meu familiar) neste estudo permitirá aos pesquisadores e outros, como foi listado no texto, ter acesso aos meus registros médicos (ou do meu familiar) e eu concordo com isso.

Eu permito a essas pessoas o acesso às informações a respeito da minha doença e tratamento (ou à doença e tratamento do meu familiar) que sejam necessárias ao estudo. Eu entendo que estas informações permanecerão confidenciais. Eu tive oportunidade de perguntar e estou satisfeito com as respostas que recebi. Eu entendo que receberei uma cópia assinada deste documento.

Eu decidi livremente participar deste estudo (ou autorizar a participação de meu familiar) e compreendi que eu (ou meu familiar) posso sair deste estudo a qualquer momento. Eu concordo em participar da “Avaliação do Sinal da Veia Central na Ressonância Magnética de Pacientes Portadores de Esclerose Múltipla e Diagnóstico Diferencial com Migrânea e Alterações Inespecíficas da Substância Branca” (ou eu concordo com a participação de meu familiar).

Paciente:

Pesquisador que está obtendo o consentimento:

Assinatura:

Assinatura:

Data:

Data:

Representante do paciente:

Nome da Testemunha:

Assinatura:

Assinatura:

Data:

Data:

Fone(51)33598000/Fax(51)33598001/  
R. Ramiro Barcelos, 2350-Porto Alegre/RS-  
90035-903 [www.hcpa.ufrgs.br](http://www.hcpa.ufrgs.br)

## 2 - ESCALA DE EDSS (Escala Expandida do Estado de Incapacidade)

### ESCALA DE EDSS – SISTEMAS FUNCIONAIS (SF) PARA A ESCALA EDSS

FUNÇÕES PIRAMIDAIAS:	
Normal.	0
Sinais anormais sem incapacidade.	1
Incapacidade mínima.	2
Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave.	3
Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia.	4
Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia.	5
Quadriplegia.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES CEREBELARES:	
Normal.	0
Sinais anormais sem incapacidade.	1
Ataxia discreta em qualquer membro.	2
Ataxia moderada de tronco ou de membros.	3
Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia.	4
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES DO TRONCO CEREBRAL:	
Normal.	0
Somente sinais anormais.	1
Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve.	2
Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos.	3
Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada.	4
Incapacidade de deglutir ou falar.	5
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES SENSITIVAS:	
Normal	0
Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros.	1
Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4 membros.	2
Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros.	3
Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros; ou diminuição moderada de tato ou dor ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros.	4
Perda da sensibilidade de -2 membros; ou moderada diminuição de tato ou dor ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça.	5
Anestesia da cabeça para baixo.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES VESICAIS:	
Normal.	0
Sintomas urinários sem incontinência.	1
Incontinência menor ou igual uma vez por semana.	2
Incontinência maior ou igual uma vez por semana.	3
Incontinência diária ou mais que uma vez por dia.	4

Caracterização contínua.	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES INTESTINAIS:	
Normal.	0
Obstipação menos que diária sem incontinência.	1
Obstipação diária sem incontinência.	2
Incontinência menos de uma vez semana.	3
Incontinência mais de uma vez semana, mas não diária.	4
Sem controle de esfíncter retal.	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal.	6
Desconhecido .	(*)
FUNÇÕES VISUAIS:	
Normal.	0
Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30.	1
Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59.	2
Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99.	3
Pior olho com diminuição acentuada dos campos a AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60.	4
Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60.	5
Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES MENTAIS	
Normal.	0
Alteração apenas do humor.	1
Diminuição discreta da mentação.	2
Diminuição normal da mentação.	3
Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebelar crônica).	4
Demência ou grave síndrome cerebral crônica.	5
Desconhecido.	(*)
OUTRAS FUNÇÕES:	
Nenhuma.	0
Qualquer outro achado devido à EM.	1
Desconhecido.	(*)

A soma dos escores é expressa como (\*), quando a informação é desconhecida e, portanto, não soma valor.

INTERPRETAÇÃO DOS SISTEMAS FUNCIONAIS E ESCALA DE EDSS	EDSS
Exame neurológico normal (todos SF grau 0; Grau 1 SF mental é aceitável).	0
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF. (por ex.: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória).	1
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF.	1,5
Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1).	2,0
Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1).	2,5
Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1).	3,0
Pode caminhar a distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).	3,5

Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500m. Auto-suficiente. (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores).	4,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 300m. Hábil para trabalhar todo o dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência. (1 SF grau 4 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores).	4,5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).	5,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 100m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).	5,5
Auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas, muletas) para caminhar cerca de 100m com ou sem descanso. (Combinações de SF com mais de 2 com grau 3.)	6,0
Auxílio bilateral constante para caminhar 20m sem descanso. (Combinações de SF com mais de 2 com grau 3.)	6,5
Incapacidade para caminhar mais de 5m, mesmo com auxílio; uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda. (Combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF piramidal grau 5 isolado.)	7,0
Não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente na motorizada). Combinações com mais de 1 SF grau 4.	7,5
Essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém o uso dos braços. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	8,0
Permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções para cuidar de sua própria higiene e mantém algum uso dos braços. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	8,5
Acamado e incapacitado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9,0
Totalmente incapacitado; não consegue se comunicar efetivamente ou de comer/engolir. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	9,5
Morte devido envolvimento tronco ou falência respiratória; ou morte consequente longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepsis, uremia ou falência respiratória.	10

Fonte: Chaves MLF, Finkelsztejn A, Stefani MA. Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia. Porto Alegre. Artmed, 2008. Capítulo “Escalas em Neurologia”.

### 3 – DECLARAÇÃO STROBE

#### Statement—Checklist of items that should be included in reports of *observational studies*

	Item No	Recommendation
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract <b>PÁGINAS 5, 6 E 21</b> (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found <b>PÁGINAS 5, 6 E 21</b>
<b>Introduction</b>		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported <b>PÁGINAS 11, 12 E 22</b>
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses <b>PÁGINAS 16 E 23</b>
<b>Methods</b>		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper <b>PÁGINA 23-24</b>
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection <b>PÁGINA 23-24</b>
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants <b>PÁGINA 23-24</b>
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable <b>PÁGINA 23-24</b>
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe the comparability of assessment methods if there is more than one group <b>PÁGINA 23-24</b>
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias <b>PÁGINA 23-24</b>
Study size	10	Explain how the study size was arrived <b>PÁGINA 24</b>
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why <b>PÁGINA 24</b>
Statistical methods <b>PÁGINA 24</b>	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses
<b>Results PÁGINA 25</b>		
Participants <b>(PÁGINA 25)</b>	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage

		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data <b>(PÁGINA 25)</b>	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
Outcome data <b>PÁGINA 25</b>	15*	Report numbers of outcome events or summary measures
Main results <b>PÁGINA 25</b>	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses <b>PÁGINA 25</b>	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
<b>Discussion PÁGINAS 26-27</b>		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
<b>Other information</b>		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

\*Give information separately for exposed and unexposed groups.

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).