

Utilização de Gadolínio nas Ressonâncias Magnéticas de Controlo em Doentes com Esclerose Múltipla: Recomendações Atuais

Use of Gadolinium in Follow-Up MRI of Multiple Sclerosis Patients: Current Recommendations

Andreia CRUZ¹, Daniela PEREIRA², Sónia BATISTA^{1,3}
Acta Med Port 2024 Jan;37(1):53-63 • <https://doi.org/10.20344/amp.20467>

RESUMO

A esclerose múltipla é a doença desmielinizante do sistema nervoso central mais frequente, caracterizando-se pelo início precoce e incapacidade progressiva. A ressonância magnética, pela elevada sensibilidade e especificidade na deteção de lesões desmielinizantes, é o exame complementar mais útil nesta patologia, sendo a administração de meios de contraste com gadolínio um importante contributo na interpretação imagiológica. Embora o contraste seja imprescindível no âmbito do diagnóstico, a sua utilização por rotina na monitorização da atividade de doença, resposta ao tratamento e respetivas complicações é controversa. O objetivo deste artigo é reunir as recomendações atuais relativas à utilização do gadolínio no seguimento imagiológico da esclerose múltipla e definir um protocolo clínico efetivo e seguro. A revisão da literatura foi conduzida na PubMed, recorrendo aos termos 'esclerose múltipla', 'ressonância magnética' e 'gadolínio' ou 'meio de contraste'. Foram selecionados artigos publicados entre janeiro de 2013 e de 2023 relativos à segurança do gadolínio e à sua utilização na ressonância magnética de controlo dos doentes adultos com diagnóstico de esclerose múltipla. Apesar de nenhuma consequência biológica ou clínica ter sido inequivocamente atribuída à retenção cerebral do gadolínio, que foi reportada maioritariamente com agentes lineares, as autoridades de saúde têm vindo a recomendar a restrição do contraste a circunstâncias clínicas essenciais. Na esclerose múltipla, a deteção de lesões subclínicas com captação de gadolínio sem tradução em lesões novas/aumentadas nas sequências ponderadas em T2 ocorre raramente e com impacto na decisão terapêutica questionável. Por outro lado, o gadolínio assume uma sensibilidade superior no diagnóstico diferencial de surtos clínicos, na deteção de atividade inflamatória recente, antes e após o início de uma terapêutica e nos doentes com elevada carga lesional ou lesões difusas/confluentes nas sequências ponderadas em T2. Contrariamente ao rastreio da leucoencefalopatia multifocal progressiva, a monitorização da síndrome inflamatória de reconstituição imunológica beneficia também da inclusão do gadolínio. É exequível e segura a exclusão do gadolínio no seguimento imagiológico de rotina da esclerose múltipla, apesar do seu contributo adicional em circunstâncias clínicas específicas que devem ser do conhecimento articulado do neurologista e neurorradiologista.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla/diagnóstico por imagem; Gadolínio; Meios de Contraste; Ressonância Magnética

ABSTRACT

Multiple sclerosis is the most frequent demyelinating disease of the central nervous system and is characterized by early onset and progressive disability. Magnetic resonance imaging, due to its high sensitivity and specificity in the detection of demyelinating lesions, is the most useful diagnostic test for this disease, with the administration of gadolinium-based contrast agents being an important contribution to imaging interpretation. Although contrast is essential for diagnostic purposes, its routine use in monitoring disease activity, response to treatment, and related complications is controversial. This article aims to collate current recommendations regarding the use of gadolinium in the imaging follow-up of multiple sclerosis and establish effective and safe guidelines for clinical practice. The literature review was conducted in PubMed, using the terms 'multiple sclerosis', 'magnetic resonance imaging' and 'gadolinium', or 'contrast media'. Articles published between January 2013 and January 2023 concerning the safety of gadolinium and the use of these contrast agents in follow-up scans of adult patients diagnosed with multiple sclerosis were selected. Although no biological or clinical consequences have been unequivocally attributed to the retention of gadolinium in the brain, which were mostly reported with linear agents, health authorities have been recommending the restriction of contrast to essential clinical circumstances. In multiple sclerosis, the detection of subclinical contrast-enhancing lesions with no corresponding new/enlarging T2-WI lesions is rare and has a questionable impact on therapeutic decisions. On the other hand, gadolinium has a higher sensitivity in the differential diagnosis of relapses, in the detection of recent disease activity, before and after treatment initiation, and in patients with a large lesion burden or diffuse/confluent T2-WI lesions. Contrary to progressive multifocal leukoencephalopathy screening, monitoring of immune restitution inflammatory syndrome also benefits from the administration of gadolinium. It is feasible and safe to exclude gadolinium-based contrast agents from routine follow-up scans of multiple sclerosis, despite their additional contribution in specific clinical circumstances that should be acknowledged by the neurologist and neuroradiologist.

Keywords: Contrast Media; Gadolinium; Magnetic Resonance Imaging; Multiple Sclerosis/diagnostic imaging

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crónica imunomediada caracterizada por inflamação, desmielinização e neurodegenerescência do sistema nervoso central (SNC). Afeta cerca de 2,8 milhões de pessoas em todo o mundo¹ com uma prevalência estimada de 64,4 doentes/100 000 habitantes em Portugal.² É a doença desmielini-

zante do SNC mais frequente e caracteriza-se por uma evolução variável, pautada por surtos clínicos e incapacidade progressiva, sendo a forma de apresentação mais frequente a surto-remissão (SR).² Manifesta-se em adultos jovens, entre 20 e os 50 anos,³ com uma incidência aproximadamente três vezes superior no sexo feminino.⁴ O seu curso é

1. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

2. Área Funcional de Neurorradiologia. Serviço de Imagem Médica. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

3. Serviço de Neurologia. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

✉ Autor correspondente: Andreia Cruz. andreiamariasilvacruz@hotmail.com

Recebido/Received: 03/07/2023 - Aceite/Accepted: 30/10/2023 - Publicado/Published: 03/01/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



marcado por uma importante incapacidade funcional, com deterioração da qualidade de vida dos doentes e um impacto económico significativo para a sociedade.¹

A ressonância magnética (RM), incorporada desde 2001 nos critérios diagnósticos da EM,⁵ assume-se como o exame complementar de eleição nesta entidade, pela elevada sensibilidade e especificidade na deteção de lesões desmielinizantes,^{6,7} permitindo a avaliação objetiva da carga global da doença.⁸ Os meios de contraste com gadolínio (GBCAs) surgem, neste exame, como os agentes de contraste mais utilizados, integrando atualmente a prática clínica para propósitos de diagnóstico, prognóstico e monitorização.⁹ O seu papel no estabelecimento do diagnóstico da EM é essencial e consensualmente recomendado,^{10,11} uma vez que a informação dada pelas lesões que captam gadolínio (GD) permite a demonstração da disseminação no tempo, segundo os critérios de McDonald de 2017,¹² sendo igualmente importante na exclusão de diagnósticos diferenciais.^{9,11,13}

Por outro lado, é controversa a imprescindibilidade do contraste na monitorização da atividade da doença, resposta ao tratamento e respetivas complicações. Dado que os doentes com EM realizam múltiplos exames de RM com contraste, desde muito jovens e durante vários anos de seguimento, justifica-se uma revisão das indicações dos GBCAs no seguimento de rotina desta patologia, acrescentando para este debate a discussão em curso, na comunidade científica, sobre a segurança do GD.

O objetivo deste artigo é reunir as recomendações atuais relativas à utilização dos GBCAs nas RM de controlo dos doentes com EM, de modo a definir um protocolo de monitorização efetivo e seguro a implementar na prática clínica, ponderando os riscos e benefícios envolvidos.

MÉTODOS

Para a presente revisão da literatura, foi realizada uma pesquisa, na base de dados PubMed, com a seguinte fórmula: “‘Multiple Sclerosis’ AND ‘Magnetic Resonance Imaging’ AND ‘Contrast Media’ OR ‘Gadolinium’”. Foram incluídos artigos publicados entre janeiro de 2013 e janeiro de 2023, com versão completa disponível, escritos em língua inglesa ou portuguesa, abrangendo a segurança do GD e a utilização do mesmo na RM de controlo dos doentes adultos com diagnóstico estabelecido de EM. Excluíram-se estudos pré-clínicos em modelos animais, bem como recomendações direcionadas a populações-alvo com características particulares, nomeadamente idade pediátrica, gravidez, pós-parto e lactação. A análise de 256 artigos incluídos no intervalo de pesquisa definido permitiu a exclusão de 169 pelo título/resumo e 33 após leitura integral. Foram ainda adicionados 32 artigos de interesse com base na seleção inicial, perfazendo um total de 86 estudos revistos.

DEPOSIÇÃO CEREBRAL DE GADOLÍNIO

Os GBCAs são agentes de contraste paramagnéticos introduzidos em 1988 na prática clínica.¹⁴ Podem ser classificados em lineares ou macrocíclicos, de acordo com a estrutura molecular do ligando a que o ião de GD se encontra quelado, e em iónicos ou não iónicos, consoante a carga do complexo formado. Nos compostos macrocíclicos, o ligando apresenta uma forma de anel rígido que envolve completamente o ião de GD no seu centro; enquanto nos compostos lineares a estrutura molecular que envolve o ião é mais aberta e flexível, conferindo uma menor proteção ao GD, que sofre assim um maior risco de dissociação – razão pela qual os GBCAs lineares possuem, de um ponto de vista molecular, menor estabilidade. Os efeitos secundários associados à sua administração endovenosa são mínimos, tendo sido considerados seguros aquando da sua introdução.¹⁴

Porém, no ano de 2006 foi recomendada a suspensão dos GBCAs lineares nos doentes com insuficiência renal grave, pela associação com fibrose sistémica nefrogénica, uma entidade rara, mas com elevada morbimortalidade, e cuja incidência diminuiu consideravelmente após esta restrição.¹⁵ O Colégio Americano de Radiologia determinou, assim, uma divisão dos GBCAs em função do seu risco nefrogénico, sendo este risco mínimo (inferior a 0,07%) no grupo II, que inclui maioritariamente compostos macrocíclicos (gadobutrol, gadoteridol e gadoterato de meglumina) e também um composto linear (gadobenato de dimeglumina).¹⁶

Relativamente aos doentes com função renal normal, a discussão sobre a segurança dos GBCAs emergiu apenas em 2014, com a deteção de alterações imagiológicas compatíveis com a presença de depósitos de GD no SNC em doentes submetidos a múltiplas RM com GBCAs lineares,¹⁷ confirmados em estudos *post-mortem*.¹⁸ Estes doentes exibiam, na sequência de RM cerebrais ponderadas em T1 sem contraste, uma maior intensidade de sinal, sobretudo no núcleo dentado e globo pálido, correlacionada positivamente com o número prévio de administrações de contraste.¹⁷ A referida hiperintensidade de sinal foi reportada pela primeira vez em 2009, como marcador de neurodegenerescência da EM, pela correlação positiva com variáveis clínicas e imagiológicas de severidade da doença.¹⁹ Contudo, é atualmente consensual a atribuição destes achados à administração de contraste,^{17,20,21} um fator confundente não contemplado anteriormente. Estas conclusões foram igualmente suportadas recorrendo à análise quantitativa proporcionada pelas técnicas de relaxometria em T1 e T2.^{18,22,23}

Ainda que a retenção de GD seja preponderante no núcleo dentado, seguido do globo pálido, vários autores admitem uma acumulação cerebral disseminada, envolvendo inclusivamente regiões como a substância nigra,²⁴ a ponte

ou o tálamo.¹⁸

Apesar de as publicações iniciais terem sugerido a formação de depósitos de GD em doentes que receberam seis ou mais injeções de GBCAs lineares^{17,25} e das autoridades de saúde americanas terem alertado para o mesmo efeito com o mínimo de quatro doses,²⁶ estudos mais recentes apontam que tal possa ocorrer com apenas uma administração.^{27,28} Vários aspetos do comportamento do GD no organismo permanecem por esclarecer,²⁹ havendo evidência contraditória relativamente à permanência no tempo dos depósitos cerebrais^{18,27,30,31} e investigações a sugerir a possibilidade do osso funcionar como reservatório do contraste, por apresentar níveis nove ou mais vezes superiores aos encontrados no globo pálido,³⁰ potenciando a recirculação nos tecidos.^{18,30}

A acumulação de GD depende também da estrutura molecular do GBCAs administrado, sendo consensual uma retenção superior com os compostos lineares não iónicos, comparativamente aos lineares iónicos³² e dos GBCAs lineares comparativamente aos macrocíclicos.^{21,33} O efeito do uso exclusivo dos GBCAs macrocíclicos permanece por clarificar. A numerosa evidência da segurança destes agentes,^{23,27,28,34-37} com base na ausência de alterações imagiológicas compatíveis com depósitos de GD, contrasta com os dados apresentados por Stojanov *et al*³⁸ que demonstram uma correlação positiva entre a administração cumulativa de gadobutrol e a retenção de contraste. Embora esta investigação³⁸ tenha sido amplamente criticada na comunidade científica pelas suas limitações metodológicas e de apresentação de resultados,²⁸ as conclusões merecem uma análise cuidada, dado que outros autores reportaram hiperintensidade de sinal com gadoterato de meglumina ou gadobutrol, ainda que sem significância estatística.³⁹ A retenção de GD após administração de agentes macrocíclicos no tecido cerebral foi ainda demonstrada por espectrometria de massa, em concentrações, todavia, 20 vezes menores comparativamente a GBCAs lineares não iónicos.³⁰

A evidência supramencionada motivou, em 2017, a suspensão de todos os GBCAs lineares utilizados na EM,⁴⁰ permanecendo apenas os macrocíclicos em uso pela sua maior estabilidade e menor risco de desconjugação e retenção nos tecidos.

Nos estudos que procuraram, até à data, avaliar a integridade tecidual das estruturas afetadas pelos depósitos de gadolínio, nomeadamente do núcleo dentado, recorrendo a RM com 23-sódio,⁴¹ a RM ponderada em difusão (DWI)³³ ou a ultrassonografia transcraniana,⁴² não foram observadas alterações.

Em doentes com EM, a retenção de GD imagiológica foi associada a menor desempenho na fluência verbal,^{23,43} menor velocidade de processamento da informação²³ e maior incapacidade funcional avaliado por EDSS (do inglês *Expanded Disability Status Scale*),^{24,27} apesar desta última ter sido refutada por outros estudos.^{23,44,45} Contudo, estas investigações padecem de limitações importantes como amostras reduzidas e ferramentas de avaliação que não englobam todas as funções específicas das estruturas com maior deposição de GD. Admite-se, adicionalmente, que a investigação conduzida na EM possa ter como importante fator confundente a própria fisiopatologia da doença, pautada por neurodegenerescência, incapacidade progressiva e deterioração cognitiva, mesmo após a correção de fatores de gravidade da doença na interpretação dos dados.

Noutros contextos clínicos não se observou na literatura uma demonstração de sintomatologia atribuível à exposição cumulativa a GBCAs, nomeadamente toxicidade cerebelosa⁴⁶ ou parkinsonismo.⁴⁷

Alguns autores atribuíram a nomenclatura 'doença da deposição do GD' aos sintomas inespecíficos e generalizados, não diretamente relacionados com os locais de mais frequente acumulação de GD, autorreportados por alguns doentes horas ou até dois meses após exposição a GBCAs endovenosos.⁴⁸ Destacam-se neste contexto as dores ósseas/articulares, cefaleias e alterações visuais/auditivas,⁴⁹ não obstante as limitações metodológicas das publicações em foco.

Em suma, à data desta revisão, nenhum efeito biológico ou consequência clínica, com relação causal estabelecida foi inequivocamente atribuído à acumulação a longo prazo dos GBCAs no SNC.^{50,51} Face ao estado de arte e enquanto se aguardam novos ensaios prospetivos de grandes dimensões, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a organização reguladora equivalente nos Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA), recomendam limitar

- Foram detetados depósitos cerebrais de gadolínio (GD), nomeadamente no núcleo dentado e globo pálido, em doentes submetidos a múltiplas ressonâncias magnéticas (RM) com agentes de contraste, de forma proporcional ao número de administrações.
- A retenção é superior com compostos lineares não iónicos, seguindo-se os lineares iónicos e por fim os macrocíclicos, com evidência controversa em relação aos últimos.
- Não são conhecidos efeitos biológicos ou consequências clínicas inequivocamente atribuídos à acumulação a longo prazo do GD no SNC.
- Recomenda-se a limitação destes agentes de contraste exclusivamente a circunstâncias clínicas em que seja indispensável a informação adicional que providenciam.

os GBCAs à menor dose possível e exclusivamente a circunstâncias clínicas em que a informação que providenciam seja indispensável.^{40,50}

A Sociedade Internacional de RM em Medicina recomenda aos clínicos uma boa documentação dos GBCAs administrados e encoraja, quando justificável nos projetos de investigação, a obtenção de consentimento informado com informação relativamente ao estado de arte da deposição do GD.²⁹

LESÕES NA ESCLEROSE MÚLTIPLA ATIVA

As lesões desmielinizantes clássicas da EM possuem uma forma redonda/ ovóide, com mais de 3 mm e distribuem-se no SNC tipicamente por localizações periventriculares (sendo comum a configuração em dedos de Dawson), justacorticais/corticais, infratentoriais, no corpo caloso e na medula espinhal.⁹

A identificação do estado de 'doença ativa' na EM, caracterizado pela progressão da inflamação e neurodegenerescência, é essencial para otimizar decisões terapêuticas e prevenir incapacidade acumulada. A 'doença ativa' pode ser definida pela presença de surtos clínicos ou, mais frequentemente, de acordo com critérios imagiológicos, por lesões captantes de GD ou lesões novas/ aumentadas nas sequências ponderadas em T2.^{7,15,52}

A avaliação da captação de GD deve ser realizada na ponderação em T1 de RM, adquirida pelo menos cinco minutos após administração de contraste. Na atividade inflamatória aguda ocorre focalmente uma disrupção/aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, que é então atravessada pelo GD.^{7,9} Esta captação de GD permite inferir o tempo de instalação da lesão, uma vez que o realce apenas persiste por duas a seis semanas.^{3,6,53,54} Assim, mesmo com intervalos de monitorização relativamente curtos (seis meses a um ano), a atividade da doença não poderá ser exclusivamente avaliada pela captação de GD, devendo ser também informada pela presença de novas lesões hiperintensas nas sequências ponderadas em T2 ou aumento de lesões prévias.^{3,54,55} A sua presença traduz a persistência do processo inflamatório e destruição tecidual

focal, que teve lugar algures no tempo entre a realização de dois exames de RM, indicando assim ocorrência de progressão da doença nesse intervalo. Embora ambas as lesões sejam usadas para definir doença ativa, apenas as lesões com captação de contraste representam a fase ativa da inflamação focal, com as lesões T2 novas/aumentadas a capturar um estágio mais tardio e irreversível do mesmo processo inflamatório.^{15,54,55}

LESÕES T2 NOVAS/AUMENTADAS NA MONITORIZAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA

Na última década, diversos estudos retrospectivos (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20467/15278>) foram conduzidos com o objetivo de avaliar a concordância entre os achados imagiológicos sugestivos de doença ativa na EM, em sequências de RM com e sem GD. Embora com diferentes protocolos imagiológicos e limitações como a natureza retrospectiva ou as amostras reduzidas, selecionadas e homogêneas de doentes com EM SR, as conclusões das investigações mencionadas são unânimes: há uma baixa incidência (1,1% a 15,0%) de lesões que realçam com contraste sem correspondente aumento da carga lesional (traduzido por lesões novas/aumentadas) em sequências não contrastadas (T2-FLAIR/DIR/T2-STIR).^{3,7,8,52,56-59} Estas lesões seriam explicadas por fenómenos de reativação inflamatória de lesões pré-existentes,⁷ e teriam um papel questionável na gestão clínica do doente, sendo a captação de contraste um fenómeno precoce e transitório, com baixa probabilidade de ser detetado por rotina.

Face a estes resultados, é consensual o contributo limitado do GD na definição de doença ativa, em RM de rotina, em indivíduos clinicamente estáveis, com carga lesional baixa a moderada⁸ e sem evidência de novas lesões/aumentadas nas sequências não contrastadas.^{3,7,52,56-59}

A implementação prática de protocolos de uso condicionado de GD, com decisão em tempo real sobre a aplicação de contraste (consoante o aumento da carga lesional em T2-FLAIR), sustentou ainda a viabilidade do uso exclusivo das lesões T2 novas/aumentadas para propósitos de mo-

- O estado de doença ativa, na EM, é definido pela presença de surtos clínicos ou alterações na RM sugestivas de atividade inflamatória, nomeadamente lesões com captação de gadolínio e lesões em T2 novas/aumentadas.
- A presença de uma lesão ativa com captação de GD traduz atividade inflamatória aguda recente, uma vez que o realce permanece por duas a seis semanas.
- As lesões novas/aumentadas em T2/FLAIR que surgem entre dois exames de RM representam uma fase tardia e irreversível do processo inflamatório focal.
- A percentagem de lesões captantes de GD sem tradução nas sequências T2/FLAIR sem contraste é muito reduzida e com impacto questionável na gestão dos doentes, tornando plausível a adoção exclusiva das lesões novas/aumentadas em T2/FLAIR no seguimento de rotina da EM.
- A implementação de protocolos com limitação do GD na EM aumentaria o conforto do doente e teria um impacto económico positivo.

nitorização da atividade da doença, com dispensa da administração do GD em 86,9% dos doentes.⁶⁰ As vantagens da limitação deste agente suplantam o potencial ganho de segurança, permitindo a redução de custos diretos e indiretos associados aos GBCAs, o aumento da disponibilidade da RM, a redução do tempo de execução da mesma e o aumento do conforto e satisfação do doente.^{60,61}

LESÕES QUE REALÇAM COM GD E MONITORIZAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA

Apesar das recomendações das autoridades de saúde no sentido de limitar a administração de GD nos exames de RM, a informação adicional fornecida pelo contraste ainda justifica o seu uso em determinados contextos clínicos.

Perante uma elevada carga lesional (mais de 20 lesões)⁹ ou lesões crónicas difusas/confluentes nas sequências ponderadas em T2 (Fig. 1), a identificação de nova ati-

vidade de doença em áreas da substância branca com alterações pré-existent é difícil e está sujeita a uma grande variabilidade interobservador, pelo que é consensual, nesta situação, a maior sensibilidade e reprodutibilidade do estudo contrastado na definição de doença ativa.^{7,8,10,11,15,55,62}

Uma vez que o GD fornece informação sobre a janela temporal em que as lesões desmielinizantes ocorreram, perante intervalos entre RM prolongados, nomeadamente superiores a um ano, e sobretudo quando os exames foram executados em condições técnicas não equiparáveis, as lesões T2/FLAIR possuem isoladamente um valor diminuto na gestão do doente, podendo mesmo sugerir outras comorbilidades confundidoras, como patologias vasculares.¹⁵

Vários autores sugerem ainda o valor acrescido do GD antes e depois do início/alteração de qualquer terapêutica modificadora de doença (TMD), dada a maior sensibilidade das lesões que captam GD na quantificação da atividade

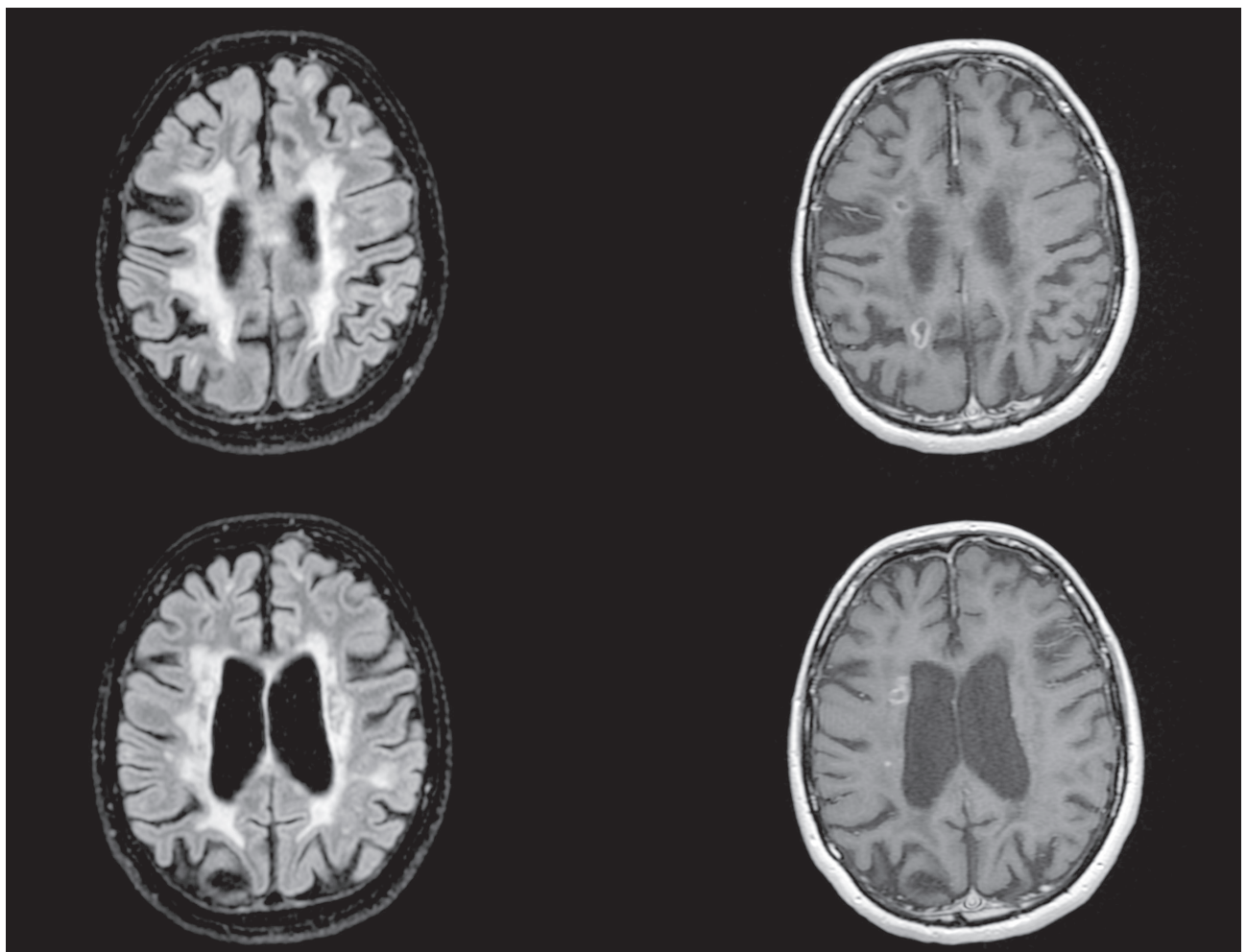


Figura 1 – Aquisições de RM, nos mesmo planos, antes (esquerda) e após (direita) administração de GD endovenoso. À direita individualizam-se múltiplas lesões com realce em anel/nodular, traduzindo atividade inflamatória aguda no seio das áreas de desmielinização confluyente, representadas à esquerda pelo hipersinal nas sequências FLAIR.

- A utilização de GD permanece imprescindível nas seguintes circunstâncias clínicas:
 - Elevada carga lesional ou lesões crónicas difusas/confluentes em T2;
 - Intervalos entre RM prolongados (superiores a dois anos);
 - Obtenção de uma RM de referência quando as anteriores não estão disponíveis, antes e após início de nova terapêutica;
 - Informação sobre atividade imagiológica recente necessária para decisões terapêuticas/aferição de prognóstico;
 - Diagnóstico diferencial de surto clínico.
- As lesões ativas na medula espinal são menos comuns que as cerebrais e tipicamente sintomáticas, razões pelas quais a RM da medula espinal não é recomendada como exame de rotina no seguimento dos doentes.
- As técnicas e marcadores emergentes de inflamação crónica e leptomeníngea carecem de validação adicional e ainda não são recomendados na prática clínica.

inamatória recente e avaliação da resposta ao tratamento,^{52,56,58} sobretudo perante TMD menos eficazes, que teriam uma resposta subestimada com base unicamente nas lesões em T2/FLAIR.^{54,55} As lesões ativas em T1 após contraste têm ainda um papel decisivo na aferição do prognóstico, associando-se a índices superiores de incapacidade a longo prazo.^{7,54,63}

Ainda no que concerne à decisão terapêutica, Dallera *et al* demonstraram uma maior probabilidade de escalar para TMD de alta eficácia nos doentes que executaram RM cerebral e/ou da medula espinal com GD, comparativamente aos que prescindiram do agente de contraste.⁶⁴ Esta diferença sofria uma diminuição significativa com o tempo (decréscimo de 63% aos dois anos),⁶⁴ podendo ser explicada pela maior atividade subclínica expectável numa fase precoce de tratamento, justificando a importância acrescida do GD e de uma monitorização imagiológica mais exigente em doentes mais jovens e com EM SR.^{6,65,66} Outros investigadores realçaram uma probabilidade superior de alterar a TMD em curso perante a presença concomitante de lesões definidoras de doença ativa em T1 e T2, comparativamente com as T2 isoladamente,⁵⁸ um dado não acompanhado da informação clínica necessária para o valorizar, mas cuja interpretação poderá prender-se com a maior confiança dos clínicos na informação fornecida pelo realce com contraste na sustentação das suas decisões terapêuticas.

Por fim, qualquer deterioração clínica súbita ou inesperada, que coloque diagnóstico diferencial com pseudo surtos ou outras etiologias que possam mimetizar um agravamento da atividade inflamatória da EM, justifica a informação adicional do contraste.^{8,11,56,59}

Relativamente às lesões captantes de GD na medula espinal, a literatura admite o seu contributo na monitorização da atividade de doença subclínica⁶⁷ e escalada para terapêuticas de alta eficácia.⁶⁴ No entanto, por estas lesões ocorrerem até 10 vezes menos que as cerebrais, e possuírem tradução sintomática frequente, a RM da medula espinal não se encontra recomendada por rotina para efeitos de monitorização de doentes estáveis.⁶⁸

NOVAS TÉCNICAS DE RM E MARCADORES IMAGIOLÓGICOS

Nos últimos anos, surgiram diferentes técnicas quantitativas que procuram ser alternativas às aquisições convencionais de RM com GD,⁶⁹ assim como marcadores imagiológicos de atividade inflamatória crónica e leptomeníngea, cuja fisiopatologia ainda requer estudos adicionais.

A inflamação leptomeníngea, tipificada pelo realce nas sequências de RM contrastadas (nomeadamente na sequência FLAIR), foi associada à desmielinização subpial e atrofia cortical na EM.^{70,71} Contudo, não se trata de um marcador específico desta doença,⁷² e alguns autores relatam um comportamento estável ao longo dos anos e ausência de correlação com as lesões ativas/volume lesional na substância branca, tratamentos em curso ou exacerbações da doença.⁷⁰

No que concerne à inflamação crónica na EM, e com elevada especificidade nesta patologia,⁹ destacam-se as lesões crónicas ativas (*smoldering lesions*). Estas traduzem-se maioritariamente por um halo paramagnético nas imagens ponderadas em suscetibilidade (*iron rim lesions*) e/ou por um crescimento lento e progressivo (*slowly expanding lesions*),⁷³ correlacionando-se com formas de doença mais graves e progressivas.^{74,75}

MONITORIZAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO

O papel da RM na EM estende-se às complicações decorrentes do estado de imunossupressão gerado pelas próprias TMD. Estas complicações englobam infeções oportunistas e comorbilidades não infecciosas, como neoplasias primárias e secundárias, doenças autoimunes, encefalopatia posterior reversível e acidentes vasculares cerebrais.^{10,55,66}

Pela incidência e relevância clínica, destaca-se neste contexto a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), uma infeção oportunista do SNC, com elevada morbimortalidade, causada pela reativação do vírus latente John Cunningham, com tropismo para oligodendrócitos, células neuronais e astrócitos.⁷⁶ Na EM, a LMP foi inicialmente

- A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é uma complicação temível no decurso da imunossupressão gerada por terapêuticas modificadoras de doença usadas na EM.
- A RM cerebral permite a deteção desta entidade num estágio precoce e assintomático, melhorando o prognóstico.
- O rastreio da LMP por RM pode ser realizado apenas com sequências não contrastadas (T2 FLAIR e DWI), uma vez que as lesões precoces com captação de GD são raras.
- Por outro lado, na monitorização desta entidade e da sua evolução para o síndrome inflamatório de reconstituição imunológica (IRIS), a captação de GD em diferentes padrões é um dos achados mais preponderantes.

reportada com a utilização do natalizumab,⁷⁷ tendo já sido associada a outras TMD,^{55,78} pelo que se preconiza uma farmacovigilância sistemática com RM cerebral nos doentes sob esta terapêutica.⁷⁹ É possível deste modo a deteção da LMP no período de latência assintomático, que dura em média cinco meses, associando-se a menor carga viral e melhor prognóstico.⁷⁷ Os achados imagiológicos clássicos de LMP são lesões da substância branca hiperintensas em T2-FLAIR e hipointensas em T1, que atingem preferencialmente o lobo frontal, seguido do lobo parietal e occipital, e que se distinguem das lesões desmielinizantes clássicas da EM pela hiperintensidade de sinal em DWI e ausência de captação de contraste, efeito de massa ou distribuição perivascular.^{78,80} As lesões que realçam com GD são raras, até 43%⁷⁹ no momento do diagnóstico da LMP,^{76,79} sendo consensual atualmente a maior sensibilidade das sequências não contrastadas T2-FLAIR e DWI no rastreio desta entidade.^{55,78}

Dias ou semanas após a cessação do natalizumab, poderá ocorrer, com a recuperação da imunocompetência, a síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (IRIS, do inglês *immune reconstitution inflammatory syndrome*), que pode ser visto no *continuum* da LMP. Caracteriza-se, paradoxalmente, por uma deterioração clínica com agravamento ou surgimento de novos sinais imagiológicos inflamatórios na RM,⁷⁶ sendo a captação de contraste um dos achados mais preponderantes.⁷⁸ A apresentação imagiológica típica consiste no aumento de tamanho das lesões LMP pré-existentes, na captação irregular/ em padrão punctiforme de contraste na periferia das lesões⁷⁶ e ainda na presença de características inflamatórias como distribuição perivascular, edema cerebral e efeito de massa.⁷⁸

RECOMENDAÇÕES ATUAIS

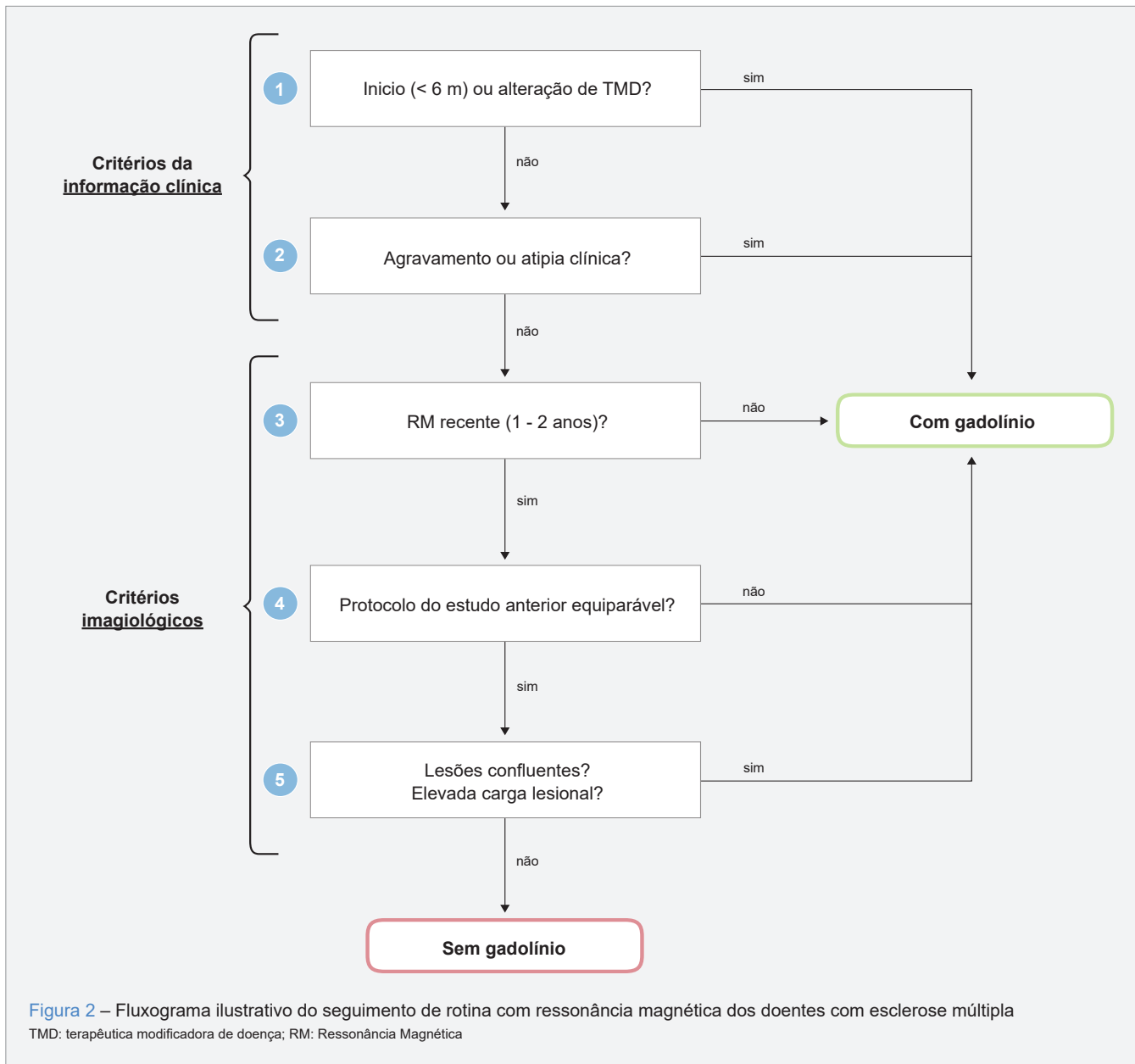
De modo a uniformizar a atuação clínica no seguimento dos doentes com EM, recomenda-se a utilização de campos magnéticos iguais ou superiores a 1,5T nos exames de RM cerebral, idealmente 3T,^{10,11} com protocolos semelhantes aos aplicados nos exames de referência e, idealmente, no mesmo equipamento.⁵⁴ Relativamente à RM da medula espinhal, a realização do exame em equipamento 3T não se traduz em ganho de informação comparativamente ao 1,5T.¹⁰

Apesar de alguns autores defenderem a implementação clínica da dose cumulativa de GD 0,2 mmol/kg, argumentando maior sensibilidade e confiança na deteção de lesões com atividade inflamatória aguda e fenótipos de doença ativa ($p < 0,001$ em ambos os casos),⁸¹ a dose de 0,1 mmol/kg mantém-se recomendada.¹⁰ Os GBCAs macrocíclicos de baixo risco, nomeadamente gadoteridol, gadobutrol e gadoterato de meglumina, deverão ser opções preferenciais.^{40,50,82}

Desde o início do debate sobre a segurança do GD, várias recomendações de grupos de peritos foram publicadas, reconhecendo gradualmente o GD como não essencial.⁸³ Inicialmente, foi sugerido um período de estabilidade imagiológica e clínica de pelo menos cinco anos para prescindir da administração de GD na RM.⁸⁴ Posteriormente, esse período foi reduzido para dois anos,^{62,85} ressaltando-se três contextos em que a informação adicional do GD seria essencial: deterioração clínica rápida e inexplicada, deteção de elevada atividade de doença subclínica (carga lesional) e exclusão de diagnóstico alternativo à EM.^{62,85}

As recomendações mais atuais, de 2020^{82,86} e 2021,¹⁰ vão ao encontro da literatura anteriormente mencionada e preconizam, de forma consensual, a utilização exclusiva das lesões T2 novas/ aumentadas (em sequências 3D T2-FLAIR, idealmente) na demonstração de atividade subclínica em RM cerebral de controlo da EM.^{10,11,82} No entanto, caso se verifique elevada carga lesional/ lesões crónicas difusas/confluentes ou uma RM anterior recente não estiver disponível (um a dois anos de intervalo) e em condições técnicas equiparáveis, a inclusão de sequências contrastadas no protocolo imagiológico é recomendada.^{10,11,54,85}

Antes do início/alteração de qualquer TMD deve ser realizada uma RM cerebral com GD para avaliar a atividade inflamatória recente e assim suportar a decisão terapêutica,^{15,82} sobretudo se as indicações formais do tratamento assim o exigirem.¹⁰ Na RM de referência '*rebaseline*' realizada três/seis meses a um ano após o início de TMD, as recomendações divergem. O consenso internacional europeu e norte-americano admite a utilização de sequências não contrastadas neste contexto, caso não se verifique elevada atividade de doença ou atividade clínica inesperada na altura da RM de referência,¹⁰ enquanto os peritos franceses,⁸² em concordância com outros autores,^{52,56,58}



consideram a inclusão de contraste ainda essencial nesta circunstância. É de ressaltar que, perante TMD menos eficazes na redução da atividade inflamatória como o acetato de glatirâmico e o interferão beta, admite-se, consensualmente, a opção por sequências de RM após contraste no primeiro ano de seguimento.^{10,54,55}

A RM cerebral e/ou da medula espinhal com contraste está indicada perante agravamentos clínicos inesperados e/ou de evolução rápida, que coloquem dúvidas de diagnóstico diferencial entre a ocorrência de um surto clínico, um pseudo surto ou outra etiologia,^{10,11,62,82,85} sendo admitida como opcional por alguns autores na avaliação da gravi-

dade de um surto clínico.⁸²

No que se refere ao rastreio da LMP nos doentes sob natalizumab, a RM cerebral pode ser executada unicamente com aquisições 3D FLAIR de alta qualidade e DWI, sendo obrigatória a inclusão de sequências T1 após contraste depois do surgimento de lesões sugestivas de LMP em rastreio, sobretudo para exclusão de evolução para IRIS.^{10,55,79,82}

De notar que os novos marcadores imagiológicos em debate na comunidade científica, como a inflamação leptomeníngea e as lesões crónicas ativas, bem como as técnicas de RM quantitativas, não se encontram ainda

preconizados por rotina.¹⁰

Na Fig. 2 apresentamos a nossa proposta de abordagem pragmática da decisão de inclusão ou não de gadolínio na monitorização de rotina da EM, de fácil aplicação na prática clínica, desde o pedido imagiológico até à execução do exame, e que sintetiza as recomendações atuais descritas nesta revisão.

CONCLUSÃO

É exequível e segura a limitação do uso de agentes de contraste com gadolínio nas ressonâncias magnéticas de controlo na esclerose múltipla, dada a elevada sensibilidade das lesões T2 novas/aumentadas na monitorização da atividade de doença subclínica. Contudo, a informação adicional do contraste torna-o indispensável em determinadas circunstâncias, nomeadamente perante lesões difusas/confluentes nas sequências ponderadas em T2, intervalos entre exames de ressonância magnética prolongados, diagnóstico diferencial de surto clínico, antes e após o início de uma TMD e na monitorização do síndrome inflamatório de reconstituição imunológico.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

AMSC: Conceção do estudo, revisão bibliográfica, redação do manuscrito.

DJP: Conceção do estudo e revisão crítica do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Kavaliunas A, Danylaite Karrenbauer V, Hillert J. Socioeconomic consequences of multiple sclerosis—a systematic literature review. *Acta Neurol Scand.* 2021;143:587-601.
- Branco M, Alves I, Martins da Silva A, Pinheiro J, Sá MJ, Correia I, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in the entre Douro e Vouga region of northern Portugal: a multisource population-based study. *BMC Neurol.* 2020;20:195.
- Mattay RR, Davtayan K, Bilello M, Mamourian AC. Do all patients with multiple sclerosis benefit from the use of contrast on serial follow-up MR imaging? A retrospective analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018;39:2001-6.
- Dighriri IM, Aldalbah AA, Albeladi F, Tahiri AA, Kinani EM, Almohsen RA, et al. An overview of the history, pathophysiology, and pharmacological interventions of multiple sclerosis. *Cureus.* 2023;15:e33242.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50:121-7.
- Martín-Aguilar L, Presas-Rodríguez S, Rovira À, Capellades J, Massuet-Vilamajó A, Ramió-Torrentà L, et al. Gadolinium-enhanced brain lesions in multiple sclerosis relapse. *Neurologia.* 2022;37:557-63.
- Gentili L, Capuano R, Gaetani L, Fiacca A, Bisecco A, d'Ambrosio A, et al. Impact of post-contrast MRI in the definition of active multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2022;440:120338.
- Sadigh G, Saindane AM, Waldman AD, Lava NS, Hu R. Comparison of unenhanced and gadolinium-enhanced imaging in multiple sclerosis: is contrast needed for routine follow-up MRI? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40:1476-80.
- Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain.* 2019;142:1858-75.
- Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021;20:653-70.
- Maghzi AH, Sicotte NL, Waubant E. Do you believe in Gad? *Mult Scler Relat Disord.* 2020;44:102299.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-73.
- Granziera C, Reich DS. Gadolinium should always be used to assess disease activity in MS - Yes. *Mult Scler.* 2020;26:765-6.
- Asadollahzade E, Ghadiri F, Ebadi Z, Moghadasi AN. The benefits and side effects of gadolinium-based contrast agents in multiple sclerosis patients. *Rev Assoc Med Bras.* 2022;68:979-81.
- Rovira À, Wattjes MP. Gadolinium should always be used to assess disease activity in MS - No. *Mult Scler.* 2020;26:767-9.
- Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, MacEachern MP, Singer L, Davenport MS. Risk of nephrogenic systemic fibrosis in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease receiving a group ii gadolinium-based contrast agent: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2020;180:223-30.
- Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology.* 2014;270:834-41.
- McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2015;275:772-82.
- Roccatagliata L, Vuolo L, Bonzano L, Pichiecchio A, Mancardi GL. Multiple sclerosis: hyperintense dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images is associated with the secondary progressive

SRMB: Conceção do estudo, revisão crítica do manuscrito, supervisão.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

DJP recebeu pagamentos de Roche para consultadoria e reuniões e/ou viagens.

SB recebeu pagamentos de Novartis, Biogen, Roche, Merck, Sanofi, Janssen e Bristol Meyers Squibb para consultadoria, palestras, reuniões e/ou viagens.

AC declara não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

- subtype. *Radiology*. 2009;251:503-10.
20. Hannoun S, Issa R, El Ayoubi NK, Haddad R, Baalbaki M, Yamout BI, et al. Gadoterate meglumine administration in multiple sclerosis has no effect on the dentate nucleus and the globus pallidus signal intensities. *Acad Radiol*. 2019;26:e284-91.
 21. Malhotra A, LeSar B, Wu X, Durand D, Das N, Anzai Y, et al. Progressive T1 shortening of the dentate nucleus in patients with multiple sclerosis: result of multiple administrations of linear gadolinium contrast agents versus intrinsic disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211:1099-105.
 22. Tedeschi E, Palma G, Canna A, Coccozza S, Russo C, Borrelli P, et al. In vivo dentate nucleus MRI relaxometry correlates with previous administration of Gadolinium-based contrast agents. *Eur Radiol*. 2016;26:4577-84.
 23. Forslin Y, Martola J, Bergendal A, Fredrikson S, Wiberg MK, Granberg T. Gadolinium Retention in the brain: an MRI relaxometry study of linear and macrocyclic gadolinium-based contrast agents in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40:1265-73.
 24. Barisano G, Bigjahan B, Metting S, Cen S, Amezcua L, Lerner A, et al. Signal Hyperintensity on unenhanced T1-weighted brain and cervical spinal cord MR Images after multiple doses of linear gadolinium-based contrast agent. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40:1274-81.
 25. Errante Y, Cirimele V, Mallio CA, Di Lazzaro V, Zobel BB, Quattrocchi CC. Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation. *Invest Radiol*. 2014;49:685-90.
 26. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating the risk of brain deposits with repeated use of gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI). [cited 2022 May 15]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-evaluating-risk-brain-deposits-repeated-use-gadolinium-based>.
 27. Grahl S, Bussas M, Pongratz V, Kirschke JS, Zimmer C, Berthele A, et al. T1-weighted intensity increase after a single administration of a linear gadolinium-based contrast agent in multiple sclerosis. *Clin Neuroradiol*. 2021;31:235-43.
 28. Schlemm L, Chien C, Bellmann-Strobl J, Dörr J, Wuerfel J, Brandt AU, et al. Gadopentetate but not gadobutrol accumulates in the dentate nucleus of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2017;23:963-72.
 29. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol*. 2017;16:564-70.
 30. Murata N, Gonzalez-Cuyar LF, Murata K, Fligner C, Dills R, Hippe D, et al. Macrocyclic and other non-group 1 gadolinium contrast agents deposit low levels of gadolinium in brain and bone tissue: preliminary results from 9 patients with normal renal function. *Invest Radiol*. 2016;51:447-53.
 31. DeBevits JJ, Munbodh R, Bageac D, Wu R, DiCamillo PA, Hu C, et al. Gray matter nucleus hyperintensity after monthly triple-dose gadopentetate dimeglumine with long-term magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*. 2020;55:629-35.
 32. Kang H, Hii M, Le M, Tam R, Riddehough A, Troubsee A, et al. Gadolinium deposition in deep brain structures: relationship with dose and ionization of linear gadolinium-based contrast agents. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39:1597-603.
 33. Eisele P, Szabo K, Ebert A, Radbruch A, Platten M, Schoenberg SO, et al. Diffusion-weighted imaging of the dentate nucleus after repeated application of gadolinium-based contrast agents in multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging*. 2019;58:1-5.
 34. Eisele P, Szabo K, Alonso A, Ong M, Platten M, Schoenberg SO, et al. Lack of T1 hyperintensity in the dentate nucleus after 15 administrations of a macrocyclic contrast agent in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:324-6.
 35. Hannoun S, Kocevar G, Codjia P, Maucourt-Boulch D, Cotton F, Vukusic S, et al. Signal intensity evaluation in the dentate nucleus and subcortical gray matter: effect of several administrations of gadoterate meglumine in multiple sclerosis. *Clin Neuroradiol*. 2022;32:677-85.
 36. Tedeschi E, Coccozza S, Borrelli P, Ugga L, Morra VB, Palma G. Longitudinal assessment of dentate nuclei relaxometry during massive gadobutrol exposure. *Magn Reson Med Sci*. 2018;17:100-4.
 37. Jaulent P, Hannoun S, Kocevar G, Rollot F, Durand-Dubief F, Vukusic S, et al. Weekly enhanced T1-weighted MRI with gadobutrol injections in MS patients: is there a signal intensity increase in the dentate nucleus and the globus pallidus? *Eur J Radiol*. 2018;105:204-8.
 38. Stojanov DA, Aracki-Trenkic A, Vojinovic S, Benedeto-Stojanov D, Ljubicavljec S. Increasing signal intensity within the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1W magnetic resonance images in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with cumulative dose of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent, gadobutrol. *Eur Radiol*. 2016;26:807-15.
 39. Splendiani A, Perri M, Marsecano C, Vellucci V, Michelini G, Barile A, et al. Effects of serial macrocyclic-based contrast materials gadoterate meglumine and gadobutrol administrations on gadolinium-related dentate nuclei signal increases in unenhanced T1-weighted brain: a retrospective study in 158 multiple sclerosis (MS) patients. *Radiol Med*. 2018;123:125-34.
 40. European Medicines Agency. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. European Medicines Agency. 2017 [cited 2022 Jul 29]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents-body-scans>.
 41. Eisele P, Konstandin S, Szabo K, Ong M, Zöllner F, Schad LR, et al. Sodium MRI of T1 high signal intensity in the dentate nucleus due to gadolinium deposition in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2017;27:372-5.
 42. Kühn I, Maschke H, Großmann A, Hauenstein K, Weber MA, Zettl UK, et al. Dentate-nucleus gadolinium deposition on magnetic resonance imaging: ultrasonographic and clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Neuro Sci*. 2022;43:2631-9.
 43. Forslin Y, Shams S, Hashim F, Aspelin P, Bergendal G, Martola J, et al. Retention of gadolinium-based contrast agents in multiple sclerosis: retrospective analysis of an 18-year longitudinal study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38:1311-6.
 44. Coccozza S, Pontillo G, Lanzillo R, Russo C, Petracca M, Di Stasi M, et al. MRI features suggestive of gadolinium retention do not correlate with expanded disability status scale worsening in multiple sclerosis. *Neuroradiology*. 2019;61:155-62.
 45. Zivadinov R, Bergsland N, Hagemeyer J, Ramasamy DP, Dwyer MG, Schweser F, et al. Cumulative gadodiamide administration leads to brain gadolinium deposition in early MS. *Neurology*. 2019;93:e611-23.
 46. Perrotta G, Metens T, Absil J, Lemort M, Manto M. Absence of clinical cerebellar syndrome after serial injections of more than 20 doses of gadoterate, a macrocyclic GBCA: a monocenter retrospective study. *J Neurol*. 2017;264:2277-83.
 47. Welk B, McArthur E, Morrow SA, MacDonald P, Hayward J, Leung A, et al. Association between gadolinium contrast exposure and the risk of parkinsonism. *JAMA*. 2016;316:96-8.
 48. Semelka RC, Ramalho M, AIObaidy M, Ramalho J. Gadolinium in humans: a family of disorders. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207:229-33.
 49. Burke LM, Ramalho M, AIObaidy M, Chang E, Jay M, Semelka RC. Self-reported gadolinium toxicity: a survey of patients with chronic symptoms. *Magn Reson Imaging*. 2016;34:1078-80.
 50. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are retained in the body; requires new class warnings. [cited 2022 May 20]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-gadolinium-based-contrast-agents-gbcas-are-retained-body>.
 51. Mallio CA, Quattrocchi CC, Rovira A, Parizel PM. Gadolinium deposition safety: seeking the patient's perspective. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41:944-6.
 52. Eichinger P, Schön S, Pongratz V, Wiestler H, Zhang H, Bussas M, et al. Accuracy of unenhanced MRI in the detection of new brain lesions in multiple sclerosis. *Radiology*. 2019;291:429-35.
 53. Dadar M, Mahmoud S, Narayanan S, Collins DL, Arnold DL, Maranzano J. Diffusely abnormal white matter converts to T2 lesion volume in the absence of MRI-detectable acute inflammation. *Brain*. 2022;145:2008-17.
 54. Río J, Auger C, Rovira A. MR imaging in monitoring and predicting

- treatment response in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017;27:277-87.
55. Wattjes MP, Rovira À, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis - establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:597-606.
 56. Johnston G, Johnson T, Solomon AJ, Bazylewicz M, Allison JB, Azalone E, et al. Limited utility of gadolinium contrast administration in routine multiple sclerosis surveillance. *J Neuroimaging*. 2021;31:103-7.
 57. Zarei F, Ghaedian M, Ghaedian T. The role of contrast-enhanced and non-contrast-enhanced MRI in the follow-up of multiple sclerosis. *Acta Radiol*. 2021;62:916-21.
 58. Tsantes E, Curti E, Ganazzoli C, Puci F, Bazzurri V, Fiore A, et al. The contribution of enhancing lesions in monitoring multiple sclerosis treatment: is gadolinium always necessary? *J Neurol*. 2020;267:2642-7.
 59. Karimian-Jazi K, Wildemann B, Diem R, Schwarz D, Hielscher T, Wick W, et al. Gd contrast administration is dispensable in patients with MS without new T2 lesions on follow-up MRI. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5:e480.
 60. Rudie JD, Mattay RR, Schindler M, Steingall S, Cook TS, Loevner LA, et al. An initiative to reduce unnecessary gadolinium-based contrast in multiple sclerosis patients. *J Am Coll Radiol*. 2019;16:1158-64.
 61. Mattay RR, Davtyan K, Rudie JD, Mattay GS, Jacobs DA, Schindler M, et al. Economic impact of selective use of contrast for routine follow-up MRI of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2022;32:656-66.
 62. Trabolsee A, Li D. Addressing concerns regarding the use of gadolinium in a standardized MRI protocol for the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37:e82-3.
 63. Gasperini C, Prosperini L, Rovira À, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Tortorella C, et al. Scoring the 10-year risk of ambulatory disability in multiple sclerosis: the RoAD score. *Eur J Neurol*. 2021;28:2533-42.
 64. Dallera G, Affinito G, Caliendo D, Petracca M, Carotenuto A, Triassi M, et al. The independent contribution of brain, spinal cord and gadolinium MRI in treatment decision in multiple sclerosis: a population-based retrospective study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;69:104423.
 65. Koch MW, Mostert J, Greenfield J, Liu WQ, Metz L. Gadolinium enhancement on cranial MRI in multiple sclerosis is age dependent. *J Neurol*. 2020;267:2619-24.
 66. Saindane AM. Is gadolinium-based contrast material needed for mri follow-up of multiple sclerosis? *Radiology*. 2019;291:436-7.
 67. Zecca C, Disanto G, Sormani MP, Riccitelli GC, Cianfoni A, Del Grande F, et al. Relevance of asymptomatic spinal MRI lesions in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22:782-91.
 68. Rovira A, Auger C. Spinal cord in multiple sclerosis: magnetic resonance imaging features and differential diagnosis. *Semin Ultrasound CT MR*. 2016;37:396-410.
 69. Gupta A, Al-Dasuqi K, Xia F, Askin G, Zhao Y, Delgado D, et al. The use of noncontrast quantitative mri to detect gadolinium-enhancing multiple sclerosis brain lesions: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38:1317-22.
 70. Absinta M, Vuolo L, Rao A, Nair G, Sati P, Cortese IC, et al. Gadolinium-based MRI characterization of leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;85:18-28.
 71. Zivadinov R, Ramasamy DP, Hagemeyer J, Kolb C, Bergsland N, Schweser F, et al. Evaluation of leptomeningeal contrast enhancement using pre-and postcontrast subtraction 3D-FLAIR imaging in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39:642-7.
 72. Absinta M, Cortese IC, Vuolo L, Nair G, de Alwis MP, Ohayon J, et al. Leptomeningeal gadolinium enhancement across the spectrum of chronic neuroinflammatory diseases. *Neurology*. 2017;88:1439-44.
 73. Weber CE, Wittayer M, Kraemer M, Dabringhaus A, Bail K, Platten M, et al. Long-term dynamics of multiple sclerosis iron rim lesions. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;57:103340.
 74. Elliott C, Wolinsky JS, Hauser SL, Kappos L, Barkhof F, Bernardoni C, et al. Slowly expanding/evolving lesions as a magnetic resonance imaging marker of chronic active multiple sclerosis lesions. *Mult Scler*. 2019;25:1915-25.
 75. Coffman CH, White R, Subramanian K, Buch S, Bernitsas E, Haacke EM. Quantitative susceptibility mapping of both ring and non-ring white matter lesions in relapsing remitting multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging*. 2022;91:45-51.
 76. Wattjes MP, Wijburg MT, van Eijk J, Frequin S, Uitdehaag BM, Barkhof F, et al. Inflammatory natalizumab-associated PML: baseline characteristics, lesion evolution and relation with PML-IRIS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:535-41.
 77. Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, Sormani MP, Gerevini S, Capra R. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler*. 2020;26:1227-36.
 78. Igra MS, Palling D, Wattjes MP, Connolly DJ, Hoggard N. Multiple sclerosis update: use of MRI for early diagnosis, disease monitoring and assessment of treatment related complications. *Br J Radiol*. 2017;90:20160721.
 79. Bellanger G, Biotti D, Patsoura S, Ciron J, Ferrier M, Gramada R, et al. What is the relevance of the systematic use of gadolinium during the mri follow-up of multiple sclerosis patients under natalizumab? *Clin Neuroradiol*. 2020;30:553-8.
 80. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, Kapoor R, Mazibrada G, Molyneux P, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:117-25.
 81. Rovira A, Auger C, Huerga E, Corral JF, Miñana R, Sastre-Garriga J, et al. Cumulative dose of macrocyclic gadolinium-based contrast agent improves detection of enhancing lesions in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38:1486-93.
 82. Brisset JC, Kremer S, Hannoun S, Bonneville F, Durand-Dubief F, Tourdias T, et al. New OFSEP recommendations for MRI assessment of multiple sclerosis patients: special consideration for gadolinium deposition and frequent acquisitions. *J Neuroradiol*. 2020;47:250-8.
 83. Trabolsee A, Létourneau-Guillon L, Freedman MS, O'Connor PW, Bharatha A, Chakraborty S, et al. Canadian expert panel recommendations for mri use in ms diagnosis and monitoring. *Can J Neurol Sci*. 2015;42:159-67.
 84. Vågberg M, Axelsson M, Birgander R, Burman J, Cananau C, Forslin Y, et al. Guidelines for the use of magnetic resonance imaging in diagnosing and monitoring the treatment of multiple sclerosis: recommendations of the Swedish Multiple Sclerosis Association and the Swedish Neuroradiological Society. *Acta Neurol Scand*. 2017;135:17-24.
 85. The Consortium of Multiple Sclerosis Centers. Revised Guidelines of the consortium of MS centers MRI protocol for the diagnosis and follow-up of MS. 2018. [cited 2022 May 20]. Available from: https://www.ms-care.org/page/MRI_protocol.
 86. Brisset JC, Vukusic S, Cotton F. Update on brain MRI for the diagnosis and follow-up of MS patients. *Presse Med*. 2021;50:104067.