Seguem-se os comentários dos revisores (revisor A - página 1; revisor C - página 11) com a respetiva resposta, algumas com o(s) excerto(s) do artigo corrigido.

**REVISOR A**

**A1 (título) – Revisão da literatura**

Conforme sugerido, foi acrescentado ao título do artigo «– Revisão da Literatura»:

- “Alterações na Ressonância Magnética Preditoras da Conversão da Síndrome Clinicamente Isolada em Esclerose Múltipla – Revisão da Literatura”

- “Magnetic Resonance Imaging Conversion Predictors of Clinically Isolated Syndrome to Multiple Sclerosis – Literature Review”.

**A2 (resumo, resultados) – Na verdade estes aspetos [***Carga lesional, localização das lesões, critérios de Barkhof e áreas/volumes de estruturas cerebrais foram as alterações na ressonância magnética convencional encontradas nos artigos incluídos nesta revisão. As técnicas não convencionais estudadas foram a dupla inversão-recuperação, a magnetização de transferência, a espectroscopia e a imagem de tensor de difusão***]** **não são os resultados deste estudo**

 Dado o número limitado de palavras do resumo optou-se por nos resultados apresentar resumidamente as variáveis estudadas pelos artigos incluídos na revisão, à semelhança do que foi feito na tabela 2. Todos os aspetos descritos foram abordados nos resultados do estudo.

**A3 (abstract, introduction) – That fulfils**

 Conforme sugerido, foi substituído o termo «fulfilling» por «that fulfils»:

- “However, patients with this syndrome, even with long term follow up, may not develop new symptoms or demyelinating lesions that fulfils multiple sclerosis diagnostic criteria.”

**A4 (palavras-chave) – Síndrome clinicamente isolada**

 De acordo com as normas de publicação da Acta Médica Portuguesa, para as palavras-chave é utilizada a terminologia MeSH. “Clinically isolated syndrome” não consta desta terminologia, pelo que não foi colocado nas palavras-chave. A palavra-chave “Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS” constitui um termo MeSH.

**A5 (introdução, final do 2º parágrafo) – Estabelecer**

 Conforme sugerido, foi acrescentado o termo «estabelecer»:

- “No entanto, alguns doentes com SCI podem ter uma doença monofásica e não desenvolver novos sintomas ou lesões desmielinizantes, mesmo após longos períodos de seguimento, pelo que deste modo não vão cumprir critérios que permitam estabelecer um diagnóstico definitivo de EM.”

**A6 (material e métodos) – Porquê apenas 5 anos?**

 Na altura em que este trabalho foi pensado, a última revisão dos critérios de diagnóstico de esclerose múltipla tinha sido publicada em 2010. Estudos anteriores a esta data sobre a síndrome clinicamente isolada já tinham sido extensamente revistos e pretendia-se com este trabalho rever os estudos mais recentes e perceber que mudanças podiam ser consideradas para novos critérios.

**A7 (material e métodos) – Quais os critérios de inclusão dos artigos?**

 Foram incluídos os artigos que avaliavam a capacidade da ressonância magnética prever o desenvolvimento de esclerose múltipla em doentes que se apresentavam com síndrome clinicamente isolada e cujas alterações na ressonância magnética foram analisadas estatisticamente. Dado serem critérios intuitivos face ao objetivo da revisão, optou-se por não explicitá-los no artigo. Foram agora acrescentados:

- “Os artigos foram selecionados inicialmente pelo título e resumo. Para serem incluídos os estudos tinham que avaliar a capacidade da RM prever o desenvolvimento de EM em doentes que se apresentavam com SCI e analisar estatisticamente as alterações na RM. Após a leitura do texto integral, foram incluídos 22 artigos.”

**A8 (material e métodos) – Referência [**da metanálise**]?**

 Foi acrescentada a referência da metanálise referida no final de Material e Métodos.

**A9 (diagnóstico de esclerose múltipla) – Não faz parte dos objetivos do estudo nem deveria constar no artigo**

Como referido acima, pretendia-se com este trabalho perceber que mudanças podiam ser consideradas para novos critérios de diagnóstico de esclerose múltipla na apresentação de síndrome clinicamente isolada. Assim, optou-se por introduzir nos resultados do estudo algumas considerações sobre o diagnóstico de esclerose múltipla e a evolução desses critérios.

**A10 (diagnóstico de esclerose múltipla, 2º parágrafo) – Encefalomielite disseminada aguda**

 Conforme sugerido, foi substituída a expressão «encefalomielite aguda disseminada» por «encefalomielite disseminada aguda»:

- “Os principais diagnósticos diferenciais da SCI compreendem as doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas, como a EM, a encefalomielite disseminada aguda e a neuromielite ótica e doenças do seu espectro”.

**A11 (diagnóstico de esclerose múltipla, 2º parágrafo) – Tóxico-metabólicas**

 Conforme sugerido, foi substituída a expressão «metabólicas/tóxicas» por «tóxico-metabólicas»:

- “e, por último, as doenças do sistema nervoso central não inflamatórias, como a doença vascular isquémica ou hemorrágica, as várias patologias que podem ocasionar compressão e as alterações tóxico-metabólicas.”

**A12, A13 e A23 (resultados) – Captantes**

 Conforme sugerido, ao longo do artigo foi substituído o termo «contrastadas» por «captantes» sempre que se referia a lesões captantes de gadolínio:

- “Segundo estes critérios, a disseminação no tempo podia ser evidenciada pela presença de lesões com realce após administração de gadolínio endovenoso na imagem ponderada em T1 (lesões captantes) ou novas lesões na imagem ponderada em T2 na RM feita três ou mais meses depois da primeira. Para a disseminação no espaço era necessário cumprir 3 dos 4 critérios de Barkhof (1 ou mais lesões captantes ou 9 lesões em T2; 1 ou mais lesões justacorticais; 1 ou mais lesões infratentoriais; 3 ou mais lesões periventriculares) ou estar presentes duas lesões cerebrais em T2 e bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano.”

- “A disseminação no tempo é demonstrada pela presença simultânea de lesões captantes e não captantes assintomáticas na RM ou se surgirem novas lesões, em T2 ou captantes, numa RM de seguimento”

- “Ao contrário das lesões em T2, o número cumulativo de novas lesões captantes não se associou ao desenvolvimento de EM.”

- “Mitjana et al. definiram *black holes* não captantes como áreas hipointensas em T1 após injeção de gadolínio concordantes com áreas hiperintensas em T2.”.

**A14 (diagnóstico de esclerose múltipla, final do último parágrafo) – Substância branca periventricular e justacortical, estruturas da fossa posterior e espinhal medula**

 Conforme sugerido, substituído «periventricular, justacortical, infratentorial ou na medula espinhal» por «substância branca periventricular e justacortical, estruturas da fossa posterior e espinhal medula»:

- “a disseminação no espaço pela presença de uma ou mais lesões em pelo menos duas das quatro localizações tipicamente atingidas nesta doença (substância branca periventricular e justacortical, estruturas da fossa posterior e espinhal medula)”.

**A15 (técnicas convencionais de ressonância magnética, início 1º parágrafo) – A presença de lesões hiperintensas em T2 na substância branca**

 Conforme sugerido, substituído «lesões na substância branca na imagem ponderada em T2» por «lesões hiperintensas em T2 na substância branca»:

- “A presença de lesões hiperintensas em T2 na substância branca na primeira RM que se faz para estudo de um doente que se apresenta com SCI está associada a maior risco de desenvolvimento de EM.”

**A16 (resultados, discussão, conclusão e tabela 2) – Corticais**

 Conforme sugerido, ao longo do artigo foi substituído o termo «intracorticais» por «corticais»:

- “O papel das lesões corticais será revisto mais à frente.”

- “Desta forma, a substância cinzenta é melhor definida e as lesões corticais, que não são tipicamente visíveis com técnicas convencionais de RM, são mais facilmente detetadas. Numa coorte de 80 doentes com SCI, 35% apresentavam lesões corticais na primeira RM e verificou-se que ter uma ou mais lesões nesta localização constituía um fator preditor independente de desenvolvimento de EM.”

- “a consideração de lesões corticais juntamente com as justacorticais”

- “à exceção da DIR para deteção de lesões corticais”.

**A17 (técnicas convencionais de ressonância magnética, 3º parágrafo) – Alterações na RM**

 Conforme sugerido, substituída a expressão «RM anormal» por «alterações na RM»:

- “verificaram que mais doentes com alterações na RM que cumpriam 2 ou mais critérios de Barkhof, desenvolveram EM que aqueles com RM dita normal, com 1 ou nenhum critério de Barkhof”.

**A18 (técnicas convencionais de ressonância magnética, 3º parágrafo) – Qual o risco? Porque foram utilizados dados do estudo com menor número de doentes e não os dos estudos que incluíram mais doentes?**

 No estudo referido, o risco relativo de conversão para esclerose múltipla de um doente com síndrome clinicamente isolada com 2 ou mais critérios de Barkhof em relação ao doente com 1 ou nenhum critério foi de 5,9 (IC 95% 1,3-10,1). Pela forma como está redigido o parágrafo, terá mais interesse colocar a proporção de doentes que converteu para esclerose múltipla em cada grupo:

- “Rojas et al. seguiram 40 doentes com SCI durante 5 anos e verificaram que mais doentes com alterações na RM que cumpriam 2 ou mais critérios de Barkhof, desenvolveram EM que aqueles com RM dita normal, com 1 ou nenhum critério de Barkhof (50% *versus* 8%, respetivamente). Esta relação foi confirmada em estudos posteriores com coortes maiores.”

 Entre os artigos incluídos, este foi o primeiro a ser publicado. Optou-se por colocar os dados deste estudo por uma questão de forma: aquilo que se verificou inicialmente numa coorte pequena foi depois demonstrado em coortes maiores.

**A19 e A20 (resultados) – Medular**

Conforme sugerido, substituído o termo «medula espinhal» por «medular»:

- “As lesões medulares também foram avaliadas quanto ao seu potencial para prever a conversão da SCI em EM.”

- “Sombekke et al., para além de associarem a presença de lesões medulares à conversão da SCI em EM”.

**A21 (técnicas convencionais de ressonância magnética, final 4º parágrafo) – Frase pouco clara [***concluíram que a ausência de lesões nesta localização associa-se a menor risco de conversão e a que, quando esta acontece, o desenvolvimento de EM ocorra mais tardiamente***]**

 A conclusão no artigo referido foi a seguinte: “absence of spinal cord lesions is related to a much lower and delayed conversion to multiple sclerosis”. Reformulei a frase desta forma:

- “Sombekke et al., para além de associarem a presença de lesões medulares à conversão da SCI em EM, concluíram que a ausência de lesões na medula espinhal associa-se tanto a menos conversão para EM como a desenvolvimento mais tardio da doença.”

**A22 (técnicas convencionais de ressonância magnética, início 5º parágrafo) – Lesões captantes**

 A expressão «lesões hiperintensas na imagem ponderada em T1 após injeção de gadolínio» foi alterada de acordo com a sugestão do revisor C:

- “Lesões com realce após administração de gadolínio endovenoso em T1 relacionam-se com a atividade da doença e aumentam o risco de desenvolvimento de EM de um doente com SCI.”

**A24 (técnicas convencionais de ressonância magnética, 5º parágrafo) – Definição imprecisa [***outro tipo de lesões são as* black holes *não captantes, que correspondem a áreas hipointensas na imagem ponderada em T1 com contraste concordantes com áreas hiperintensas em T2***]**

De acordo com o artigo referido: “NeBH was defined as an area of unequivocal low signal intensity compared with normal-appearing white matter that did not show contrast uptake and was concordant with a hyperintense lesion seen on T2-weighted imaging”. Como são apresentados os dados deste estudo e esta foi a definição apresentada nele considerou-se que esta devia ser a colocada na revisão. A frase foi reformulada:

- “Outro tipo de lesões são as *black holes*, lesões hipointensas em T1 (Fig. 1D). Mitjana et al. definiram as lesões *black holes* não captantes como áreas hipointensas em T1 após injeção de gadolínio concordantes com áreas hiperintensas em T2 e verificaram que apesar destas lesões aumentarem o risco de conversão de SCI em EM, sobretudo quando persistem numa RM feita aos 12 meses após o diagnóstico de SCI, este aumento não é independente da disseminação no espaço da doença.”

**A25 e A33 (resultados e tabela 2) – Fluid attenuated inversion recovery**

 Conforme sugerido, foi substituído «recuperação da inversão atenuada por fluidos» por «fluid attenuated inversion recovery».

**A26 (técnicas convencionais de ressonância magnética, início 7º parágrafo) – Frase pouco clara [***Calabrese et al. verificaram que doentes com SCI que na primeira RM apresentavam um grau de atrofia da substância cinzenta, nomeadamente no giro frontal superior, no tálamo e no cerebelo, muito superior à de controlos saudáveis tiveram o dobro do risco de desenvolver EM em relação àqueles que cumpriam os critérios de 2005 de disseminação no espaço (odds ratio 9,6 (IC 95% 2,5-8,7) e 5,0 (IC 95% 2,1-11,7), respetivamente).***]**

A frase foi reformulada:

- “Calabrase et al. verificaram que, na primeira RM e entre os doentes com SCI, aqueles com atrofia significativa, em comparação com controlos saudáveis, da substância cinzenta, nomeadamente no giro frontal superior, no tálamo e no cerebelo, tiveram o dobro do risco de desenvolver EM relativamente àqueles que cumpriam os critérios de 2005 de disseminação no espaço (odds ratio 9,6 (IC 95% 2,5-8,7) e 5,0 (IC 95% 2,1-11,7), respetivamente).”

**A27 (técnicas convencionais de ressonância magnética, 7º parágrafo) – Ao fim de um ano**

 Conforme sugerido, substituído o termo «ao 1 ano» por «ao fim de um ano»:

- “Quando é estudada a evolução da atrofia entre doentes com SCI, aqueles com maior perda de volume cerebral global ao fim de um ano foram os mais suscetíveis a desenvolver um segundo surto clínico em 4 anos.”

**A28 (técnicas convencionais de ressonância magnética e tabela 1) – Nome do estudo [**estudo SET**] deveria aparecer em inglês**

 Conforme sugerido, substituído «Tratamento Precoce com interferon β1-a em indivíduos de alto risco após SCI» por «*Study of Early Interferon β1-a Treatment in High Risk Subjects after CIS*»

**A29 e A30 (discussão, final 2º parágrafo) – Medular + Afirmação incorreta [***A RM da medula espinhal é menos usada, uma vez que o tamanho da medula espinhal e os artefactos de movimento dificultam a obtenção de uma imagem adequada.***]: apesar da avaliação de lesões medulares não ser tão simples como a deteção de lesões cerebrais, a RM é efetuada frequentemente no estudo dos doentes com EM**

 A frase foi corrigida:

- “A identificação de lesões medulares é tecnicamente mais difícil devido ao tamanho da medula espinhal e aos artefactos de movimento.”

**A31 (conclusão, 1º parágrafo) – Conclusão incorreta e que contraria os resultados expostos durante o artigo [***Como seria de esperar, maior carga lesional associa-se a maior risco de conversão para EM e lesões nas áreas tipicamente afetadas na EM também ajudam a prever a evolução para a doença definitiva.****]*: as lesões justacorticais não aumentam o risco e não foi feita referência a lesões justacorticais**

 Foi feita uma sobressimplificação das conclusões e portanto foi corrigido:

- “Como seria de esperar, maior carga lesional associa-se a maior risco de conversão para EM e lesões periventriculares, infratentoriais, medulares e corticais também ajudam a prever a evolução para a doença definitiva.

**A32 (tabela 1) – Qual a razão pela qual o período de seguimento não foi apresentado só em anos ou só em meses?**

 Apresentou-se o período de seguimento tal como foi descrito nos artigos referidos. Para facilitar a leitura da tabela e uma vez que ao longo da revisão os períodos de seguimento mencionados estão em anos, na tabela os meses foram convertidos em anos:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Primeiro autor, Ano** | **Período de seguimento**  | **Participantes** | **Critérios de diagnóstico de EM** |
| Ceccarelli, 201025 | 3 anos | 47 SCI + 13 saudáveis | Poser |
| Filippi, 201013 | 4,6 anos | 80 SCI | Poser |
| Rojas, 20105 | 5 anos | 40 SCI | Poser |
| Swanton, 201011 | 5 anos | 142 SCI, nevrite ótica | Poser |
| Tintore, 201012 | 7,7 anos | 246 SCI | Poser |
| Calabrese, 201126 | 4,4 anos | 105 SCI + 42 saudáveis | McDonald 2005 |
| Ruet, 201115 | 4,3 anos | 106 SCI, mielite | McDonald 2005 |
| Sbardella, 201114 | 1 ano | 49 SCI + 25 saudáveis | McDonald 2010 |
| Alroughani, 201216 | 2 anos | 97 SCI | McDonald 2010 |
| Kalincik, 201224 | 2 anos | 217 SCI (estudo SET) | Poser |
| Patrucco, 20127 | 6 anos | 75 SCI | Poser |
| D’Alessandro, 201317 | 4 anos | 168 SCI | McDonald 2001 |
| Gajofatto, 201318 | 6,7 anos | 46 SCI | McDonald 2005 |
| Pérez-Miralles, 201319 | 4,4 anos | 176 SCI | McDonald 2005 |
| Sombekke, 201322 | 5,3 anos | 121 SCI | McDonald 2010 |
| Zivadinov, 201328 | 2 anos | 216 SCI (estudo SET) | Poser |
| Mitjana, 201421 | 3,2 anos | 520 SCI | Poser |
| Uher, 201420 | 4 anos | 210 SCI (estudo SET) | Poser |
| Kolasa, 201527 | 3,8 anos | 20 SCI + 10 saudáveis | McDonald 2010 |
| Kuhle, 201510 | 4,3 anos | 1047 SCI | Poser |
| Uher, 201523 | 4 anos | 210 SCI (estudo SET) | Poser |

**REVISOR C**

**1 – Desde logo, tratando-se de um artigo de revisão sobre RM, seria muito útil para os leitores (e mesmo imprescindível) que o texto fosse acompanhado de algumas imagens com exemplos das lesões que são descritas no manuscrito. Se é muito fácil para um especialista em EM saber quais as localizações e aspeto típico das lesões que sugerem a doença, para a maioria dos leitores da Acta Médica poderá não ser tão fácil e dispor dessa informação gráfica contribuiria em muito para facilitar a interpretação do texto. Refiro-me, pelo menos, a imagens de técnicas convencionais de RM.**

 Conforme sugerido, foi adicionada uma figura com seis imagens:



“**Figura 1.** Lesões desmielinizantes características de esclerose múltipla. **A, B, C** Imagens de ressonância magnética cerebral (A e B) e vertebromedular cervical (C) ponderadas em T2. **D** Imagem de ressonância magnética cerebral ponderada em T1. **E, F** Imagens de ressonância magnética cerebral (E) e vertebromedular cervical (F) ponderadas em T1 após administração de gadolínio endovenoso. Em **A** observam-se lesões desmielinizantes hiperintensas na substância branca justacortical (seta amarela), subcortical e periventricular; algumas das lesões periventriculares apelidam-se de lesões em dedos de Dawson (seta vermelha), correspondendo a áreas de desmielinização perivascular que ocorrem ao longo de pequenas veias perpendiculares aos ventrículos cerebrais. Em **B**, além de lesões na substância branca das estruturas cerebrais da fossa posterior, pode-se observar uma lesão hiperintensa no corpo caloso (seta), característica de esclerose múltipla. Em **D** observam-se lesões hipointensas em T1, designadas *black holes* (setas). Na imagem **E** são visíveis várias lesões captantes de gadolínio em anel incompleto (setas), típicas de esclerose múltipla, que indicam disrupção da barreira hematoencefálica por inflamação ativa. Em **C** observam-se múltiplas lesões desmielinizantes hiperintensas na medula espinhal cervical e, em **F**, lesões desmielinizantes captantes de gadolínio na fossa posterior e na medula espinhal torácica; caracteristicamente, as lesões medulares na esclerose múltipla são relativamente pequenas em extensão, afetando apenas até dois segmentos vertebrais.”

**2 – Seria também útil (e de forma muito sumária), explicar em que consistem (e que vantagens têm) as sequências não convencionais de que se fala no texto (DIR, MTI, DTI e espectroscopia).**

Conforme sugerido, na secção ‘Técnicas Não Convencionais de Ressonância Magnética’ foi acrescentado uma descrição sumária sobre em que consistem estas técnicas e para o que são usadas:

- “Entre as técnicas não convencionais de RM, a dupla inversão-recuperação (DIR), a transferência de magnetização (MTI), a espectroscopia e a imagem de tensor de difusão (DTI) foram as mais recentemente estudadas para a avaliação do risco de conversão de SCI em EM.

«Nas sequências DIR, o sinal da substância branca e do líquido cefalorraquidiano é suprimido. Desta forma, a substância cinzenta é melhor definida e as lesões corticais, que não são tipicamente visíveis com técnicas convencionais de RM, são mais facilmente detetadas. Numa coorte de 80 doentes com SCI, 35% apresentavam lesões corticais na primeira RM e verificou-se que ter uma ou mais lesões nesta localização constituía um fator preditor independente de desenvolvimento de EM.

«Alterações nas substâncias branca e cinzenta aparentemente normais têm sido demonstradas com novas técnicas de RM, como a MTI e espectroscopia. Estas alterações traduzem lesão cerebral difusa.11, 14 A MTI deteta e quantifica alterações na estrutura microscópica do tecido cerebral através do cálculo do índice de transferência de magnetização, que mede a eficácia da transferência de magnetização entre os protões ligados a macromoléculas, como a mielina, e os protões relativamente livres. A espectroscopia quantifica diferentes metabolitos num determinado voxel. Estes metabolitos são altamente específicos: o N-acetilaspartato é marcador de integridade neuronal, a colina está associada à mielina e o mio-inositol encontra-se primariamente em células gliais. Num estudo com 142 doentes com SCI, que se manifestou por nevrite ótica, seguidos durante 5 anos, nenhuma das medidas de MTI e espectroscopia modificaram significativamente o risco de conversão para EM. Numa coorte mais pequena, verificou-se que valores mais baixos da razão N-acetilaspartato/creatina eram preditores independentes de evolução da doença em 1 ano.

«A DTI permite avaliar a integridade dos tecidos através da medição da magnitude (difusividade média) e direção (anisotropia fracional) da difusão da água, sendo sensível para a deteção de alterações na microestrutura da substância branca. Kolasa et al. verificaram que apesar de alterações na DTI estarem presentes na primeira RM e terem tendência a agravar nos doentes que converteram para EM, estas não aumentam significativamente o risco de desenvolver a doença.”

**3 – A sequência MTI chama-se transferência de magnetização (e não magnetização de transferência, tal como repetidas vezes é referido no texto). A designação em inglês é “magnetization transfer imaging” e não “magnetic transfer imaging”, tal como se diz no resumo. Estes aspetos devem ser revistos e corrigidos.**

O nome da sequência MTI foi corrigido no resumo, no abstract, nos resultados e na tabela 2:

- “As técnicas não convencionais estudadas foram a dupla inversão-recuperação, a transferência de magnetização, a espectroscopia e a imagem de tensor de difusão.”

- “The non conventional magnetic resonance imaging techniques studied were double inversion recovery, magnetization transfer imaging, spectroscopy and diffusion tensor imaging.”

- “Entre as técnicas não convencionais de RM, a dupla inversão-recuperação (DIR), a transferência de magnetização (MTI), a espectroscopia e a imagem de tensor de difusão (DTI) foram as mais recentemente estudadas para a avaliação do risco de conversão de SCI em EM.”

- “MTI -transferência de magnetização”

**4 – Na versão em inglês do resumo, na secção Matherial and Methods, onde se lê “magnetic resonance” e “mri” deve ler-se “magnetic resonance” and “mri”.**

 A frase foi corrigida:

- “using the following terms: “clinically isolated syndrome”, “cis”, “multiple sclerosis”, “magnetic resonance imaging”, “magnetic resonance” and “mri”.”

**5 – Ainda na versão em inglês do resumo, na Discussion, onde se lê “more data is needed” deve ler-se “more data are needed”.**

Conforme sugerido, foi corrigido:

- “On the other hand, more data are needed to confirm the ability to predict this disease development of non conventional techniques and remaining neuroimaging abnormalities.”

**6 – Na página 6, quando se referem à possibilidade de usar gadolínio endovenoso para afirmar disseminação no tempo, os autores descrevem as lesões como “captantes” ou “contrastadas”. Ainda que, no dia-a-dia, estas designações sejam frequentemente usadas, elas não deixam de ser aproximações ao inglês “enhancement”, nem sempre adequadas. Creio que, num artigo como este, os autores podem assumir um carácter mais neutro e defini-las somente como “lesões com realce após administração de gadolínio endovenoso”.**

Conforme sugerido, as lesões mencionadas no texto como «lesões captantes» foram definidas como «lesões com realce após administração de gadolínio endovenoso», nos resultados e na tabela 2. Por entender que a designação «lesões captantes» é mais intuitiva que «lesões com realce» e facilita a leitura do texto, optou-se por manter o termo inicial:

- “Segundo estes critérios, a disseminação no tempo podia ser evidenciada pela presença de lesões com realce após administração de gadolínio endovenoso na imagem ponderada em T1 (lesões captantes)”

- “Lesões com realce após administração de gadolínio endovenoso em T1 relacionam-se com a atividade da doença e aumentam o risco de desenvolvimento de EM de um doente com SCI.”

- “Nº lesões com realce após administração de gadolínio em T1”, “Volume das lesões com realce após administração de gadolínio em T1” e “Novas lesões com realce após administração de gadolínio em T1”

**7 – Os autores referem várias vezes o diagnóstico de “neurite ótica” ao longo do texto. Penso que a forma “nevrite ótica” se adequa melhor ao léxico utilizado em Portugal.**

 Conforme sugerido, nos resultados e na tabela 1, foi substituído o termo «neurite» por «nevrite»:

- “Noutro estudo, que incluiu apenas doentes com nevrite ótica, a presença de lesões periventriculares, independentemente do número, aumentou significativamente o risco de EM.”

- “Num estudo com 142 doentes com SCI, que se manifestou por nevrite ótica, seguidos durante 5 anos, nenhuma das medidas de MTI e espectroscopia modificaram significativamente o risco de conversão para EM.”

- “142 SCI, nevrite ótica”

**8 – Na página 8, linhas 10-11, onde se lê “independentemente da RM cerebral ser anormal e de apresentar bandas oligoclonais (...)”, deve ler-se “independentemente da RM cerebral ser anormal e de o doente apresentar bandas oligoclonais (...)”.**

 Conforme sugerido, foi corrigido:

- “Num estudo que incluiu 75 doentes com SCI seguidos por mais de 6 anos, a presença de lesões na medula espinhal aumentou o risco de desenvolvimento de EM, independentemente da RM cerebral ser anormal e de o doente apresentar bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano.”

**9 – Na mesma página, os autores referem-se a lesões hipointensas em T1 que designam de “black holes sem contraste” em sequências “T1 com contraste”. Estas lesões são visíveis em qualquer sequência T1, independentemente da utilização de contraste, pelo que esta afirmação pode ser melhorada pelos autores.**

De acordo com o artigo referido: “NeBH was defined as an area of unequivocal low signal intensity compared with normal-appearing white matter that did not show contrast uptake and was concordant with a hyperintense lesion seen on T2-weighted imaging”. Como são apresentados os dados deste estudo e esta foi a definição apresentada nele considerou-se que esta devia ser a colocada na revisão. A frase foi reformulada:

- “Outro tipo de lesões são as *black holes*, lesões hipointensas em T1 (fig. 1D). Mitjana et al. definiram as lesões *black holes* não captantes como áreas hipointensas em T1 após injeção de gadolínio concordantes com áreas hiperintensas em T2 e verificaram que apesar destas lesões aumentarem o risco de conversão de SCI em EM, sobretudo quando persistem numa RM feita aos 12 meses após o diagnóstico de SCI, este aumento não é independente da disseminação no espaço da doença.”

**10 – Na página 9, linha 17, onde se lê “aqueles com maior perda de volume cerebral global ao 1 ano”, deve ler-se “aqueles com maior perda de volume cerebral global ao fim de 1 ano”.**

 Conforme sugerido, foi corrigido:

- “Quando é estudada a evolução da atrofia entre doentes com SCI, aqueles com maior perda de volume cerebral global ao fim de um ano foram os mais suscetíveis a desenvolver um segundo surto clínico em 4 anos.”

**11 – Os autores referem várias vezes no texto “Ressonância Magnética não convencional”. A designação correta é de “técnicas não convencionais de ressonância magnética”. Este aspeto deve ser revisto e corrigido.**

Conforme sugerido, a designação foi alterada nos resultados, na conclusão e na tabela 2:

- “~~Alterações nas~~ Técnicas Não Convencionais de Ressonância Magnética”

- “Estudos com técnicas não convencionais de RM que avaliem a conversão de SCI em EM são limitados”

- “Técnicas não convencionais de RM”

 Também foi substituído «RM convencional» por «técnicas convencionais de RM» nos resultados, na discussão, na conclusão e na tabela 2:

- “~~Alterações nas~~ Técnicas Convencionais de Ressonância Magnética”

- “a substância cinzenta é melhor definida e as lesões corticais, que não são tipicamente visíveis com técnicas convencionais de RM, são mais facilmente detetadas.”

- “Diversas alterações encontradas usando técnicas convencionais de RM mostraram ser capazes de prever a conversão da SCI em EM, o que já se reflete nos critérios de diagnóstico de EM.”

- “Técnicas convencionais de RM”

**12 – Na página 10, quando se referem às técnicas de espectroscopia, os autores mencionam o pico de “creatinina”. Tal não se encontra correto – o metabolito em causa é a creatina.**

O nome do metabolito foi corrigido nos resultados e na tabela 2:

- “Numa coorte mais pequena, verificou-se que valores mais baixos da razão N-acetilaspartato/creatina eram preditores independentes de evolução da doença em 1 ano.”

- “N-acetilaspartato/creatina” e “Colina/creatina”

**13 – Na página 12, linha 3, o termo “patofisiologia” deve ser substituído por “fisiopatologia”, dado ser esta a fórmula mais comummente usada em Portugal.**

 Conforme sugerido, foi corrigido:

- “Estas técnicas avançadas de RM têm contribuído sobretudo para um melhor entendimento da fisiopatologia da EM.”