

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

HUGO MALLMANN DE MIRANDA JUNIOR

**AVALIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO E
CORRELAÇÃO COM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA POR EMISSÃO DE
PÓSITRONS COM INJEÇÃO DE ^{18}F FLUORODESOXIGLICOSE EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS E ADOLESCENTES COM DIAGNÓSTICO DE LINFOMA**

Porto Alegre
2023

HUGO MALLMANN DE MIRANDA JUNIOR

**AVALIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO E
CORRELAÇÃO COM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA POR EMISSÃO DE
PÓSITRONS COM INJEÇÃO DE ¹⁸F FLUORODESOXIGLICOSE EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS E ADOLESCENTES COM DIAGNÓSTICO DE LINFOMA**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Orientador(a): Professor(a) Liane Esteves Daudt
Coorientador(a): Professor(a) Mariana Bohns Michalowski

Porto Alegre

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

de Miranda Jr, Hugo Mallmann
AVALIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO
INTEIRO E CORRELAÇÃO COM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA
POR EMISSÃO DE PÓSITRONS COM INJEÇÃO DE 18 F
FLUORODESONIGLICOSE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS E
ADOLESCENTES COM DIAGNÓSTICO DE LINFOMA / Hugo
Mallmann de Miranda Jr. -- 2023.
113 f.
Orientadora: Liane Esteves Daudt.

Coorientadora: Mariana Bohns Michalowski.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Ressonância magnética de corpo inteiro. 2.
Tomografia computadorizada com emissão de pósitrons .
3. Linfoma. 4. Estadiamento. 5. Pediátrico. I. Daudt,
Liane Esteves, orient. II. Michalowski, Mariana

Bohns, coorient. III. Título.
Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

HUGO MALLMANN DE MIRANDA JUNIOR

**AVALIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO E
CORRELAÇÃO COM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA POR EMISSÃO DE
PÓSITRONS COM INJEÇÃO DE ¹⁸F FLUORODESOXIGLICOSE EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS E ADOLESCENTES COM DIAGNÓSTICO DE LINFOMA**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Orientador(a): Professor(a) Liane Esteves Daudt

Coorientador(a): Professor(a) Mariana Bohns Michalowski

Porto Alegre, 22 de setembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Professor Lauro José Gregianin
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
Departamento de Pediatria

Professor Tiago Severo Garcia
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
Departamento de Medicina Interna

Professora Laura Maria Fogliatto
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)
Departamento de Medicina Interna

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os colegas, familiares e professores que contribuíram nesta jornada pela pós-graduação, em especial à Professora Mariana Bohns Michalowski, à Professora Liane Esteves Daudt e à Ciliana Rechenmacher, que são exemplares como profissionais e como seres humanos e que tornaram este estudo uma realidade.

“Aqueles que se sentem satisfeitos sentam-se e nada fazem. Os insatisfeitos são os únicos benfeitores do mundo. “

Walter Savage Landor

RESUMO

Introdução: Linfoma é uma neoplasia maligna que acomete estruturas linfóides nodais, ou extranodais, com diagnóstico realizado através de avaliação histopatológica após biópsia de lesão suspeita. O estadiamento é baseado em métodos de imagem, dentre os quais se destaca a tomografia computadorizada combinada com tomografia com emissão de pósitrons após infusão de 18F-fluorodesoxiglicose (PET CT), método com uso de radiação ionizante. Durante o tratamento e na avaliação da resposta terapêutica, há necessidade da repetição de exames com uso deste tipo de radiação, aumentando o risco de desenvolvimento de efeitos danosos, inclusive neoplasias secundárias, o que é especialmente preocupante na população pediátrica. Como alternativa, tem-se estudado a Ressonância Magnética de Corpo Inteiro (WB MRI), pois é um método com excelente resolução espacial e que permite avaliar a presença de lesões em atividade, através da sequência de difusão, com o diferencial de não utilizar radiação ionizante para aquisição das imagens. **Objetivo:** Comparar a WB MRI e a PET CT quanto à detecção e quantificação de lesões no estadiamento e no seguimento do tratamento de pacientes pediátricos e adolescentes portadores de linfoma. **Métodos:** O estudo consiste em duas fases: a primeira está baseada na realização de uma revisão sistemática e meta-análise avaliando estudos que comparam WB MRI e PET CT no estadiamento e no seguimento de pacientes de até 18 anos de idade com diagnóstico histológico de linfoma; a segunda parte consiste em estudo observacional transversal, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com pacientes com diagnóstico de linfoma, com 2 anos até 21 anos. Os exames foram avaliados de forma independente e cega por dois especialistas. Uma terceira especialista comparou as avaliações realizadas, com preenchimento de questionário específico. **Resultados:** Foram elaborados dois artigos a partir dos resultados deste estudo. O Artigo Um consiste na revisão sistemática e meta-análise, onde foram selecionados cinco artigos, após aplicação dos critérios de seleção, nos quais se detectou especificidade e acurácia de até 1,00, sensibilidade de até 0,96 e índice de concordância de até 0,99. No Artigo Dois, constam os resultados do estudo observacional, na qual foram incluídos quatorze pacientes (1 feminino e 13 masculinos) e um total de 585 lesões foram descritas. O grau de concordância dos métodos no estadiamento foi de nulo a leve (κ de 0,157), existindo discordâncias em 10 casos: em seis deles com estadiamento menor com PET CT, por ausência de lesões detectáveis na medula óssea, ou por não haver qualquer área de captação; nos outros quatro casos, o estadiamento foi menor à WB MRI, por não serem detectadas lesões torácicas, ou infradiafragmáticas. **Conclusões:** Os dados obtidos sugerem que WB MRI e PET CT podem desempenhar um papel complementar no estadiamento de crianças e adolescentes com linfoma.

Palavras-chave: Adolescente. Criança. Estadiamento de Neoplasias. Imagem por Ressonância Magnética. Linfoma. Tomografia Computadorizada com Tomografia por Emissão de Pósitrons.

ABSTRACT

Introduction: Lymphoma is a malignant neoplasm, which affects the lymphoid system and is diagnosed after histopathological evaluation of compromised tissue. Staging is based in imaging methods, from which the most important is the fusion of computed tomography and positron emission tomography after injection of 18-F Fluorodeoxyglucose (18F FDG PET CT), which is an ionizing radiation exam. During treatment and in follow-up, it is necessary to repeat this exam, raising possible harmful effects, like development of secondary neoplasms, especially in children. As an alternative, Whole Body Magnetic Resonance Imaging (WB MRI) has been studied, because it is a radiation-free method with an excellent spatial resolution and permits functional evaluation (diffusion weighted image) to detect biologically active lesions.

Objective: Compare WB MRI and PET CT concerning the detection and quantification of lesions in staging and follow-up of lymphoma in children and adolescents. **Methods:** The study has two main parts. First is a systematic review and meta-analysis evaluating studies which compare WB MRI and PET CT is staging and follow up of patients under 18 years old with the histopathological diagnosis of lymphoma. The second part is a transversal observational study, developed at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, with patients from 2 to 21 years old. WB MRI and PET CT were evaluated by two independent and blinded specialists. A third specialist compared the results of those evaluations, and answered a specific survey. **Results:** Two articles derived from the results of this study. Article One is a systematic review in which were selected five articles after the selection criteria were applied. It was described specificity and accuracy up to 1,00, sensitivity of up to 0,96 and agreement up to 0,99. In Article Two, it was described the results of the observational study, in which fourteen patients were included (1 female and 13 male) and a total number of 585 lesions in both methods. Agreement between methods was considered none to slight (kappa of 0,157). Disagreements in staging were observed in 10 cases: in six of them there was a lower staging with PET CT, due to undetected bone marrow lesions and undetected areas of uptake of 18 F FDG; and four cases of lower staging with WB-MRI, resulting from undetected thoracic lesions. **Conclusions:** Data suggest that WB-MRI and PET CT can be complementary rather than interchangeable exams for staging lymphoma in children and adolescents.

Keywords: Adolescent. Child. Lymphoma. Neoplasm Staging. Magnetic Resonance Imaging. Positron Emission Tomography Computed Tomography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Ilustração original de paciente com linfoma.....	16
Figura 2 - Microscopia de células de Reed Sternberg.....	25
Figura 3 - Procedimento de biópsia de medula óssea.	26
Figura 4 - Radiografia frontal de exame de linfangiografia.....	27
Figura 5 - Linfoma nodal com avaliação da vascularização.	28
Figura 6 - Linfonodomegalias mediastinais em TC de tórax contrastada.....	30
Figura 7- Aparelho de PET CT GE 710 Discovery 16 Slice PET CT.....	31
Figura 8 - Massa expansiva mediastinal com ativa captação do 18F-FDG no PET CT no corte axial	32
Figura 9 - Aparelho de ressonância magnética Philips Achieva 1,5 Tesla.	38
Figura 10 - Massa expansiva mediastinal à direita demonstrada na sequência coronal STIR).....	40
Figura 11 - Fluxograma de realização do estudo.	49
Figure 1 - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram for article identification and inclusion.....	64
Figure 2 - Forest plot demonstrating distribution of specificity of studies.....	66
Figure 3 - Forest plot demonstrating distribution of sensitivity of studies.....	67
Figure 1 - Disagreement between PET-CT and WB-MRI. Lesion in the left iliac bone is well identified on all imaging sequences of WB-MRI, with poor uptake of 18 F-FDG in PET CT image at the same point.....	92
Figure 2 - Disagreement between PET-CT and WB-MRI. Extranodal nodule in the left lung showing uptake of 18 F-FDG in PET-CT, and no clear restriction on DWI in the same area.....	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação Ann-Arbor/Costwolds modificado -Estadiamento Linfoma Hodgkin	20
Tabela 2 - Classificação IPNHLSS - Estadiamento de Linfoma não Hodgkin pediátrico.....	21
1	
Tabela 3 - Classificação Lugano para linfomas.....	344
Tabela 4 - Escala de Deauville de avaliação de captação em linfomas - mensuração do SUV.....	35
5	
Tabela 5 - Limites primários anuais de dose de raios x.....	36
Tabela 6 - Comparação das técnicas de exame de PET CT e de WB MRI.....	41
Tabela 7 - Parâmetros de Ressonância Magnética de Corpo Inteiro (WB MRI).....	51
Table 1 - Demographic characteristics and performance results of WB MRI.....	66
Table 1 - MRI parameters.....	90
Table 2 - Patient, exams, and disease characteristics.....	91
Table 3 - Median and IQR of number of lesions in sites.....	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABVD	Doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina
ABVE-PC prednisona	Doxorrubicina, bleomicina, vincristina, etoposide, ciclofosfamida e prednisona
AV-PC	Doxorrubicina, vincristina, prednisona, ciclofosfamida
BEACOPP	Bleomicina, etoposide, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona e G-CSF
CHOP	Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona
COP	Vincristina, ciclofosfamida, prednisolona
COPAD	Vincristina, ciclofosfamida, prednisolona, doxorrubicina
18F-FDG	18 fluor-fluorodesoxiglicose
DWI	Diffusion weighted image (Difusão)
EBV	Vírus Epstein-Barr
EUA	Estados Unidos da América
FOV	Field of view (campo do estudo de imagem)
G-CSF	Fator estimulador de colônias granulocitárias
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HCV	Vírus da hepatite tipo C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HTLV-1	Vírus linfotrópico da célula humana do tipo 1
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IPHNLS	International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System
IRF-4	Fator regulatório do Interferon 4
LDH	Desidrogenase láctica
MOPP	Mecloretamina, vincristina, prednisona e procarbazona
MOPP / ABV	Misto dos protocolos MOPP e ABVD
NEX	Número de excitações
OEPA	Vincristina, etoposide, prednisona e doxorrubicina
OPPA	Vincristina, procarbazona, prednisona e doxorrubicina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	Tomografia com emissão de pósitrons

PET CT	Tomografia com emissão de pósitrons/tomografia computadorizada com injeção de 18F-FDG
ROI	Região de interesse
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STIR	Short time inversion recovery
SUV	Standard uptake value (valor de captação médio)
TC	Tomografia computadorizada
TE	Tempo de excitação
TR	Tempo de relaxamento
T2	Tempo de relaxamento 2
T1	Tempo de relaxamento 1
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VAMP	Vimblastina, doxorubicina, metotrexato e prednisona
VHS	Velocidade de hemossedimentação
WB MRI	Ressonância magnética de corpo inteiro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 LINFOMA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES	16
2.1.1 Linfoma	16
2.1.2 Tipos histológicos.....	18
2.1.3 Importância / Epidemiologia.....	18
2.1.4 Estadiamento.....	19
2.1.5 Tratamento / prognóstico.....	22
2.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	24
2.2.1 Histopatologia.....	24
2.2.2 Diagnóstico por imagem.....	26
2.2.2.1 Radiografias convencionais.....	26
2.2.2.2 Ultrassonografia.....	28
2.2.2.3 Tomografia computadorizada.....	29
2.2.2.4 PET CT.....	30
2.2.2.5 Radiação ionizante e seus efeitos.....	35
2.2.2.6 Ressonância magnética - WB MRI.....	37
3 JUSTIFICATIVA	42
4 HIPÓTESES	43
5 OBJETIVOS	44
5.1 GERAL.....	44
5.2 ESPECÍFICOS.....	44
6 METODOLOGIA	45
6.1 ARTIGO 1: REVISÃO SISTEMÁTICA.....	45
6.1.1 Amostra.....	45
6.1.2 Critérios de inclusão dos estudos.....	45
6.1.3 Critérios de exclusão dos estudos.....	45
6.1.4 Processo metodológico, localização e seleção dos artigos.....	46
6.1.5 Bases de dados.....	47

6.1.6 Estratégia de busca.....	47
6.1.7 Análise estatística.....	47
6.2 ARTIGO 2: ARTIGO ORIGINAL.....	48
6.2.1 Delineamento.....	48
6.2.2 Local.....	48
6.2.3 População e amostra.....	48
6.2.3.1 Critérios de inclusão.....	48
6.2.3.2 Critérios de exclusão.....	48
6.2.3.3 Fluxo da realização do estudo.....	49
6.2.4 Coleta e processamento de dados.....	50
6.2.4.1 Protocolo de exame: PET CT.....	50
6.2.4.2 Protocolo de exame: WB MRI.....	50
6.2.4.3 Análise dos dados.....	51
6.2.5 Variáveis em estudo.....	51
6.2.6 Análise estatística.....	51
6.2.6.1 Cálculo amostral.....	52
6.2.6.2 Métodos estatísticos.....	52
6.2.7 Considerações éticas.....	53
REFERÊNCIAS.....	54
7 CONCLUSÕES.....	59
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS: PERSPECTIVAS.....	60
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA RESPONSÁVEIS.....	62
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA ADULTOS.....	66
APÊNDICE C - ROTEIRO DE LIGAÇÃO TELEFÔNICA.....	69
ANEXO A - CLASSIFICAÇÃO DE NEOPLASIAS LINFÓIDES, HISTIOCÍTIAS E DENDRÍTICAS (OMS 2022).....	71
ANEXO B - CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS PARA REALIZAÇÃO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	78

1 INTRODUÇÃO

Linfoma é a terceira neoplasia maligna mais comum na população com até 21 anos (SIEGEL *et al.*, 2021), tendo tratamento baseado em quimioterapia, em radioterapia e em eventuais procedimentos cirúrgicos. Primordial antes do tratamento é realizar o estadiamento, para avaliar a extensão do acometimento sistêmico, através de diferentes exames de imagem, sendo a PET CT o método de escolha (LATIFOLTOJAR *et al.*, 2019). Este método é baseado na aquisição e fusão de imagens, com uso de radiação ionizante (raios X), após injeção de radiofármaco (medicina nuclear).

Durante o diagnóstico, o estadiamento e o tratamento do linfoma, é necessária a repetição dos exames que utilizam este tipo de energia, fato que chama cada vez mais a atenção da comunidade científica, dada a possibilidade de efeitos danosos inerentes a este tipo de radiação, dentre os quais, a possibilidade de desenvolvimento de neoplasias secundárias (GOODMAN *et al.*, 2019). Isto é particularmente importante quanto mais jovem for o paciente, devido aos efeitos cumulativos da radiação e ao fato de serem portadores de células suscetíveis, com capacidade proliferativa e totipotente (KUTANZI *et al.*, 2016). Por estes motivos, métodos alternativos, livres de radiação ionizante, têm sido estudados, dentre os quais se destaca a WB MRI (método baseado no uso de energia eletromagnética e de pulsos de radiofrequência) (PLEWES *et al.*, 2012).

Neste contexto, o presente estudo foi idealizado com o objetivo de avaliar pacientes com até 21 anos de idade com diagnóstico de linfoma, realizando o estadiamento com a PET CT e com a WB MRI, com posterior comparação entre ambos, levando-se em conta a quantificação das lesões e as localizações, com definição dos estágios em cada um deles, segundo os critérios correntes, a fim de verificar se este método pode ser uma alternativa de substituição segura e viável.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 LINFOMA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

2.1.1 Linfoma

Define-se linfoma como uma neoplasia maligna decorrente da proliferação de clones malignos de linfócitos maduros, a partir de pontos específicos no estágio de diferenciação dentro de estruturas linfoides secundárias, tanto nodais (linfonodos), quanto extranodais (medula óssea, baço, por exemplo). A primeira descrição clínica desta neoplasia foi feita por Thomas Hodgkin, em 1832, como sendo uma doença caracterizada por aumento indolor de dimensões de linfonodos (Figura 1) (LAKHTAKIA *et al.*, 2015). Dentre os seis casos descritos no estudo de Hodgkin, destaca-se o “Caso 2”, de setembro de 1828, no qual a apresentação clínica foi de esplenomegalia, aumento de volume abdominal e linfonodomegalias cervicais em uma criança de 10 anos, com evolução de 13 meses, consistindo na primeira descrição formal de linfoma na população pediátrica.

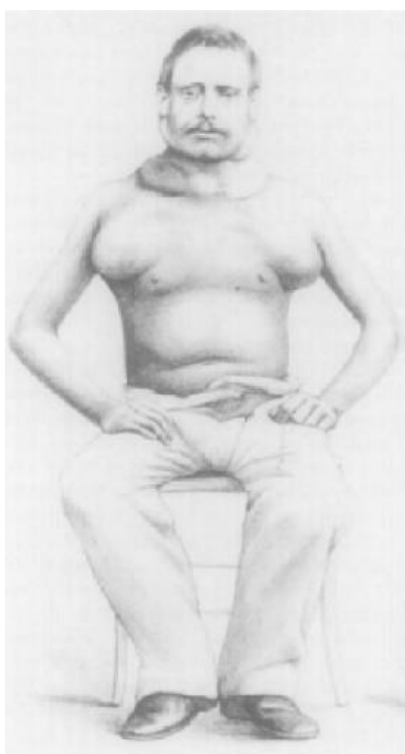


Figura 1 - Ilustração original de paciente com linfoma.

Fonte: LAKHTAKIA *et al.*, 2015.

A identificação e descrição das células precursoras foi feita posteriormente através de microscopia nos trabalhos de Carl Sternberg (1898) e de Dorothy Reed (1902). Esta avaliação tornou possível a diferenciação do linfoma de outras patologias, inclusive infecciosas, como a tuberculose, por exemplo, (LAKHTAKIA *et al.*, 2015). Hodgkin registrou e realizou o armazenamento dos tecidos de forma meticulosa após necropsia dos pacientes, o que possibilitou que, cerca de um século depois, fosse confirmado o diagnóstico de linfoma, através de microscopia, por Herbert Fox (AISENBERG, 2000).

Sob o ponto de vista etiológico, nem sempre é possível estabelecer alguma causa para o surgimento desta neoplasia. Sabe-se, no entanto, que existem as seguintes condições podem ser predisponentes (FRAMPAS, 2013):

- Infecções virais (HCV, HIV, EBV, HTLV-1, herpes vírus);
- Infecções bacterianas (*Helicobacter pylori*);
- Imunossupressão crônica, especialmente em decorrência do uso de medicações, inclusive em pacientes após transplantes;
- Exposição a determinadas substâncias (dioxina; pesticidas);
- Histórico de quimioterapia (agentes alquilantes).

Os dados clínicos descritos por Hodgkin no século XIX fazem parte do espectro de sinais e de sintomas que podem ser observados até hoje. São apresentações clínicas variáveis, dependentes do tipo histológico, que podem ter um curso insidioso, arrastado, ou mesmo com súbita disfunção clínica (ALLEN *et al.*, 2015). Os principais achados são os que seguem:

- Linfonodomegalia (s) palpável (is);
- Febre, suor noturno;
- Astenia / fadiga;
- Dor e aumento de volume abdominal;
- Perda de peso;
- Sintomas respiratórios (tosse, sibilância; dispneia);
- Quadro consumptivo.

A avaliação laboratorial inclui a realização de hemograma, leucograma e contagem de plaquetas, que apresentam diminuição dos valores, bem como mensuração da LDH e da VHS (ALLEN *et al.*, 2015), cujos valores podem estar aumentados em casos de linfoma, o primeiro pela liberação da proteína de células

acometidas e o segundo representando o acometimento inflamatório determinado pela doença.

2.1.2 Tipos histológicos

Pode-se dividir o linfoma em dois tipos básicos, Hodgkin e não Hodgkin, sendo a diferenciação básica feita pela presença de células de Reed-Sternberg nos casos de doença de Hodgkin, originária de células B. Nos casos de linfoma não Hodgkin, as células precursoras podem ser linfócitos do tipo T, ou do tipo B (HOLDSWORTH *et al.*, 2021). Segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2022 (ALLAGIO *et al.*, 2022), existem quatro subtipos de linfoma de Hodgkin, enquanto nos casos de linfoma não Hodgkin, são descritos em torno de cinquenta subtipos, na dependência das células primordiais, tecidos e órgãos acometidos (ANEXO A).

Nos casos de acometimento em crianças, em adolescentes e em adultos jovens, destaca-se o tipo esclerose nodular, correspondendo a 45% dos casos de linfoma de Hodgkin em crianças e 80% em adolescentes (BLOXHAM *et al.*, 2021), enquanto nos casos de linfoma não Hodgkin, os principais são Burkitt (40%), linfoblástico (25%), grandes células B difuso (10%) e anaplásico de grandes células (10%) (OLIVEIRA *et al.*, 2020). Na última classificação, com a progressão da avaliação imunohistoquímica e dos estudos genéticos, alguns outros subtipos ganharam destaque, como o tipo de Burkitt com cromossomo 11q aberrante, grandes células B com rearranjo IRF4, linfoma folicular pediátrico e células T associado à infecção pelo EBV (SWERDLOW *et al.*, 2016).

2.1.3 Importância / Epidemiologia

Linfoma é a terceira neoplasia pediátrica mais comum, sendo que o tipo de Hodgkin corresponde a 7% de todas as neoplasias na população pediátrica até os 19 anos de idade. Nos Estados Unidos, quando se avalia separadamente o segmento entre 15 e 19 anos, é a neoplasia mais comum. Dados epidemiológicos demonstram que ocorre 1 caso por milhão em pacientes entre 1 e 4 anos de idade, aumentando o índice para 30,5 casos por milhão na população com idade entre 15 e 19 anos (WARD *et al.*, 2014; SIEGEL *et al.*, 2021).

Segundo dados da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (órgão vinculado à OMS), estima-se que ocorreram 83.087 novos casos de Linfoma de Hodgkin, com 23.376 mortes, ao redor do mundo, em 2020. No mesmo ano, estima-se, ainda, 544.352 novos casos de Linfoma Não-Hodgkin, com 259.793 mortes (FERLAY *et al.*, 2020). No Brasil, foram registrados 455 óbitos por linfoma de Hodgkin (0,21 por 100.000 habitantes) em 2020, enquanto de linfoma não Hodgkin foram 4.357 óbitos (2,06 casos por 100.000) no mesmo ano (INCA, 2023).

2.1.4 Estadiamento

Uma vez diagnosticado linfoma, é fundamental a realização do estadiamento para o estabelecimento do adequado tratamento. Até o início da década de 70 do século passado, o estadiamento clínico era baseado em procedimentos cirúrgicos, como a esplenectomia, exames laboratoriais (já descritos acima) e alguns exames de imagem, incluindo radiografias de tórax e linfangiografia. Posteriormente, com o aprimoramento tecnológico, foram introduzidas outras técnicas, incluindo métodos de imagem, como a ultrassonografia e a tomografia computadorizada, por exemplo, assim como as biópsias menos invasivas, com menores riscos e maiores benefícios para os pacientes (WIJETUNGA *et al.*, 2021).

O grande passo para o estadiamento, primariamente do linfoma de Hodgkin, foi estabelecido em abril de 1971 a partir dos encontros do Comitê de Estadiamento e Classificação da Doença de Hodgkin, realizados em Ann Arbor (Michigan - EUA). O consenso e a classificação estabelecida receberam o nome dessa localidade e consiste em quatro estádios que são baseados na quantidade e na localização das lesões, com estádios III e IV denotando acometimento sistêmico (CARBONE *et al.*, 1971). Cabe ressaltar que, além de ser fundamental na avaliação inicial, o estadiamento é a base da reavaliação da doença para critério de resposta ao tratamento. Em 1988, na cidade de Cotswolds (Inglaterra), após novo encontro de especialistas, foram estabelecidas modificações ao que foi estabelecido na classificação inicial de Ann Arbor (LISTER *et al.*, 1989), o que perdura até os dias atuais (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação Ann-Arbor/Costwolds modificado - Estadiamento Linfoma Hodgkin.

Estadiamento	Descrição
Estádio I	Envolvimento de uma cadeia linfonodal ou estrutura linfóide (baço, timo, anel de Waldeyer) ou sítio extra- linfático (IE)
Estádio II	Envolvimento de duas ou mais cadeias linfonodais localizadas no mesmo lado do diafragma, que pode ter contiguidade com um local extra-linfático (IIE)
Estádio III	Envolvimento de cadeias linfonodais em ambos os lados do diafragma, que pode estar associado a um local extra-linfático (IIIE) ou envolvimento do baço (IIIS), ou ambos (IIIES)
Estádio IV	Envolvimento disseminado de um ou mais órgãos extra- linfáticos, ou ainda envolvimento de um local extra-linfático com envolvimento linfonodal à distância
A	Ausência de sintomas sistêmicos
B	Presença de sintomas sistêmicos (febre, sudorese noturna, perda de peso)
X	Massa linfonodal ≥ 10 cm ou ocupando mais de 1/3 da caixa torácica, no nível de T5-T6 (<i>bulky</i>)
E	Extranodal
S	Baço

Fonte: INCA.

A classificação dos linfomas não Hodgkin foi feita com princípios semelhantes, embora a diversidade de subtipos e de apresentações, com acometimento sistêmico

variável, leve a diferenças e necessidade de adaptações. Inicialmente, foram utilizadas as definições da classificação Saint Jude, que foi sendo adaptada aos novos métodos diagnósticos incorporados ao longo do tempo, sendo revisadas em Frankfurt em 2009, com estabelecimento do IPNHLSS, que norteia o estadiamento atual no estadiamento do linfoma pediátrico (Tabela 2) (ROSOLEN *et al.*, 2015). Cabe ressaltar que novas revisões e mudanças podem ser cada vez mais frequentes, dado o desenvolvimento tecnológico exponencial, principalmente nas técnicas diagnósticas e nas avaliações histopatológicas.

Tabela 2 - Classificação IPNHLSS - Estadiamento de Linfoma não Hodgkin pediátrico.

Estadiamento	Descrição
Estádio I	Lesão única, exceto mediastinal ou abdominal (óssea, pele, linfonodo, outro sítio extra-nodal)
Estádio II	Tumor extranodal único, com acometimento nodal regional Dois sítios nodais no mesmo lado do diafragma Tumor gastro-intestinal primário (ileocecal, em geral), +/- envolvimento nodal regional, que seja ressecável
Estádio III	Dois ou mais tumores extranodais, acima e/ou abaixo do diafragma Dois ou mais sítios nodais, acima e/ou abaixo do diafragma Qualquer lesão torácica Tumor na cavidade abdominal, exceto descrito no estágio II Tumor descrito no estágio II, acompanhado de ascite maligna Presença de tumor para espinal / epidural Tumor de células B com envolvimento nodal e extranodal
Estádio IV	Qualquer um dos estágios acima, com acometimento inicial do sistema nervoso central, da medula óssea, ou de ambos, baseado em métodos convencionais

Fonte: ROSOLEN *et al.*, 2015.

2.1.5 Tratamento / prognóstico

Apenas seis anos após os raios-x terem sido descritos e utilizados em seres humanos para fins diagnósticos, foi registrado estudo por Pusey em 1902, em que paciente portador de linfoma foi submetido à irradiação na tentativa de tratar esta doença. Além do uso de radiação ionizante, também o tratamento cirúrgico, com realização de laparotomias e esplenectomia foi utilizado até meados do século XX, concomitante aos estudos baseados no uso de elementos componentes do gás mostarda, para o tratamento químico da neoplasia, o que se desenvolveu a partir do período da 2ª Grande Guerra (AISENBERG, 2000). O desenvolvimento de quimioterápicos foi o que modificou o curso do tratamento da doença, tanto que, a primeira descrição de cura em caso de linfoma extenso do tipo Hodgkin, foi realizada em 1970, após uso do protocolo MOPP. Ao longo dos anos, novos protocolos quimioterápicos foram introduzidos para o tratamento deste tipo de linfoma, como ABVD, que foi comparado com o próprio MOPP e a combinação MOPP/ABV, demonstrando que aquele trazia menor toxicidade pulmonar e hematológica, além de menor quantidade de casos de leucemia e mielodisplasia (SHANBHAG *et al.*, 2018). Nos casos de linfoma não Hodgkin, o uso de radioterapia e agentes quimioterápicos também é o tratamento de escolha, na dependência do acometimento, sendo um dos principais protocolos, o CHOP, introduzido em 1976 (AISENBERG, 2000). O esquema de tratamento preconizado atualmente em linfoma de Hodgkin inclui o uso do esquema ABVD associado, ou não, à radioterapia para os casos de doença localizada, enquanto o tratamento da doença avançada é baseado na quimioterapia com esquema BEACOPP (DIEHL *et al.*, 2003).

Nos casos de linfoma pediátrico, o tratamento é instituído na dependência de a doença ser localizada, ou avançada, com diferenças entre os tipos histológicos e dos grupos que realizaram os estudos. No caso do linfoma de Hodgkin, os esquemas preferenciais na doença localizada são OEPA (meninos), OPPA (meninas), VAMP, AV-PC e ABVD, podendo ter associação com radioterapia local, com sobrevida após cinco anos de 85% a 92% (NAGPAL *et al.*, 2016). Nas situações de doença intermediária, ou avançada, existem estudos em evolução, utilizando combinações de quimioterápicos, incluindo OPPA, OEPA, COPP e ABVE-PC, acompanhados de tratamento radioterápico (FRIEDMAN *et al.*, 2014). Em pacientes com linfoma não Hodgkin pediátrico, o tratamento também está baseado em diferenciar entre doença localizada

e avançada, incluindo protocolos com uso de quimioterápicos, como vincristina, metotrexato, doxorrubicina, em combinações como COP e COPAD, acompanhados do uso de anticorpos monoclonais, como rituximab, associados a tratamento cirúrgico nos casos indicados, usualmente sem indicação de radioterapia, com prognóstico de sobrevida de cerca de 90% em 5 anos (DEREBAS *et al.*, 2022).

O uso de novas drogas alvo e novos imunoterápicos, a realização de transplante de medula óssea e de células-tronco compõem as demais terapias utilizadas nos casos de linfoma, na dependência da resposta do paciente aos tratamentos tradicionais, nos casos de doença refratária ou de recaída.

2.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

2.2.1 Histopatologia

O diagnóstico propriamente dito de linfoma é baseado na avaliação histopatológica de tecido suspeito, através da realização de biópsia de linfonodo aumentado e palpável nos casos superficiais, e de linfonodomegalias profundas (intra-abdominais, por exemplo) detectadas através de métodos de imagem. Nos casos de existirem apenas lesões intracavitárias, há necessidade de procedimentos cirúrgicos, como videolaparoscopia, ou endoscópicos, como fibrobroncoscopia. Em geral, utilizam-se as seguintes técnicas (SYRYKH *et al.*, 2022):

- Excisional: exérese cirúrgica da totalidade de um linfonodo, permitindo a avaliação integral da peça, com tecido abundante. Pode ser feita de linfonodos periféricos, ou de linfonodos profundos, neste caso através de laparoscopia.
- Incisional: exérese cirúrgica de parte de linfonodo suspeito, devido à localização anatômica que não permita a excisão, podendo tanto ser realizada de linfonodos superficiais, quanto de profundos.
- Biópsia por agulha: punção de pequeno fragmento de linfonodo suspeito, que pode ser feita sob orientação de imagem (ultrassonografia), facilitando a localização da lesão.

O tecido lesional biopsiado é então enviado para a avaliação anátomo-patológica (microscopia), pesquisando nas lâminas preparadas a presença de linfócitos atípicos e com componente mitótico anômalo, destacando-se que, no caso de serem detectadas células de Reed Sternberg (Figura 2) o diagnóstico de linfoma de Hodgkin é estabelecido (LAKHTAKIA *et al.*, 2015).

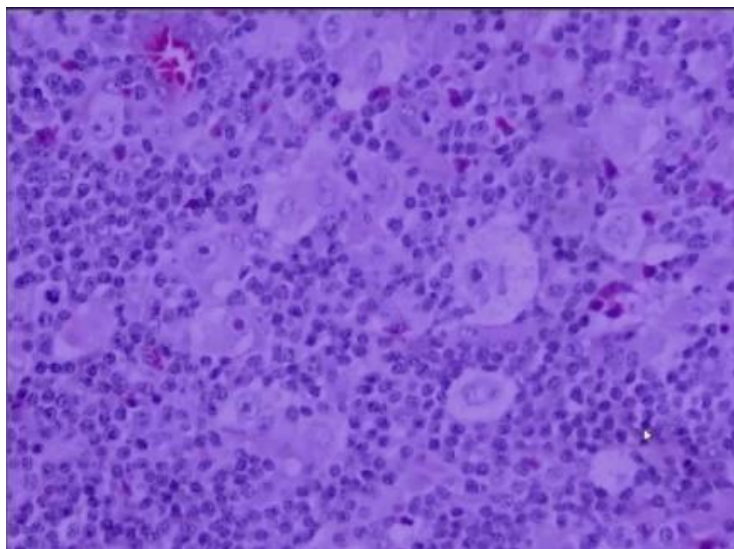


Figura 2 - Microscopia de células de Reed Sternberg.

Fonte: Professor Luis Fernando da Rosa Rivero (Departamento de Patologia - UFRGS).

Além desta avaliação, faz-se, posteriormente, o estudo imuno-histoquímico, a fim de estabelecer o diagnóstico mais preciso. Este estudo é realizado através do uso de anticorpos específicos para determinados antígenos presentes em células neoplásicas e a interação entre eles, traduzida como alteração de coloração na avaliação microscópica. Os anticorpos são organizados em painéis, com recomendações variáveis com o tipo histológico identificado na microscopia. Por exemplo em casos de linfoma de Hodgkin, o painel recomendado inclui os anticorpos CD3, CD20, Ki-67, CD30, CD15, PAX5, EBV ISH, enquanto em casos de linfoma não Hodgkin difusos, seriam os anticorpos CD3, CD20, Ki-67, CD10, Bcl-6, MUM-1, Bcl-2, c-myc, EBV ISH (CHO, 2022).

Outra biópsia usualmente realizada em pacientes portadores de linfoma é a de medula óssea. Embora, alguns centros dispensem esta avaliação, ela traz informações importantes sobre o comprometimento sistêmico, através da avaliação do componente celular precursor das células hematopoiéticas, especialmente em crianças e adolescentes. Este procedimento é feito através da punção da medula óssea da asa do íliaco com agulha grossa o suficiente para penetrar a superfície óssea, realizada, em geral, com o paciente em decúbito lateral contralateral (Figura 3), em relação ao osso íliaco submetido ao procedimento (LAKHTAKIA *et al.*, 2015). A avaliação histopatológica e imuno-histoquímica realizada é semelhante a que é descrita na avaliação das demais lesões, conforme já descrito acima.



Figura 3 - Procedimento de biópsia de medula óssea.

Fonte: <https://together.stjude.org>.

2.2.2 Diagnóstico por imagem

Por muitos anos, as radiografias convencionais, como a de tórax, juntamente com métodos mais invasivos, como a linfangiografia, foram os métodos disponíveis nas avaliações por imagem. A partir da década de 90 do século passado, rapidamente novos métodos foram incorporados, não só para o diagnóstico, mas também para estadiamento e seguimento de pacientes portadores de linfoma. Ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética foram incorporadas definitivamente no contexto da avaliação por imagem desta doença (WIJETUNGA *et al.*, 2021). Destes, destacam-se os que propiciam a avaliação de grande extensão corpórea e da atividade das lesões: PET CT e WB MRI.

2.2.2.1 Radiografias convencionais

Pelo menos até a década de 80 do século XX, as radiografias convencionais eram utilizadas primordialmente para diagnosticar lesões em decorrência do linfoma. Dentre os mais variados tipos de radiografias, as de tórax eram mandatórias, principalmente para pesquisa de linfonodomegalias em casos de pacientes com suspeita clínica de doença de Hodgkin. Nestes casos, a possibilidade de existir acometimento mediastinal é de cerca de 60%, sendo que em 20% dos casos pode-se detectar a presença de massa mediastinal (WIJETUNGA *et al.*, 2021). Além da

avaliação do tórax, deve-se destacar a linfangiografia (Figura 4), um método mais invasivo, em que se fazia punção do sistema linfático periférico e era injetado meio de contraste, a fim de opacificar este sistema e detectar linfonomegalias. Foi o método de escolha na avaliação de linfoma, pela possibilidade de detecção de linfonomegalias abdominais, embora pudesse trazer várias complicações especialmente relacionadas à hipersensibilidade e embolia gordurosa (WIJETUNGA *et al.*, 2021).



Figura 4 - Radiografia frontal de exame de linfangiografia.

Fonte: WIJETUNGA *et al.*, 2021.

Como regra geral, as radiografias convencionais, especialmente de tórax, são métodos que têm baixa sensibilidade e razoável especificidade, na dependência do tipo e da localização da lesão. Mesmo após a introdução de métodos de imagem mais tecnicamente mais avançados, as radiografias de tórax continuam sendo a escolha inicial para avaliação da suspeita de linfoma pelo baixo custo, facilidade na realização, tanto por questões técnicas quanto pela fácil acessibilidade. Além disso, podem ser utilizadas no transcurso do tratamento, tanto para a localização de cateteres para injeção de quimioterápicos (*port a cath*) quanto para avaliação de eventuais alterações no quadro clínico, como por exemplo, infecções respiratórias oportunistas (PICARDI *et al.*, 2014).

2.2.2.2 Ultrassonografia

O uso de ultrassom em medicina remonta à década de 40 do século XX, com as primeiras experiências em avaliar o cérebro humano (SHAMPO *et al.*, 1995), tendo o seu uso disseminado devido à portabilidade dos aparelhos. Este método é baseado na emissão de ultrassom a partir de um transdutor (uma espécie de sonda), em contato com a região de interesse do paciente. A resposta da onda sonora ao entrar em contato com os diferentes tecidos é detectada pelo mesmo transdutor e transformada em imagens com tons da escala cinza, branco e preto, no computador da máquina (ABU-ZIDAN *et al.*, 2011).

Especificamente nos casos de linfoma pediátrico, a ultrassonografia é utilizada na avaliação inicial do abdome, pois pode trazer informações importantes como a presença de esplenomegalia e de linfonodos com aumento de dimensões, assim como na avaliação geral do abdome e estabelecimento de diagnósticos diferenciais (LI *et al.*, 2022). Pode ser utilizada, ainda, na avaliação de linfonodomegalias superficiais, especialmente cervicais, nos casos de linfoma de Hodgkin, onde se avalia as dimensões, padrão de imagem e vascularização dos linfonodos, através da avaliação *doppler*, o que é fundamental para orientar a biópsia (Figura 5) (AHUJA *et al.*, 2008).

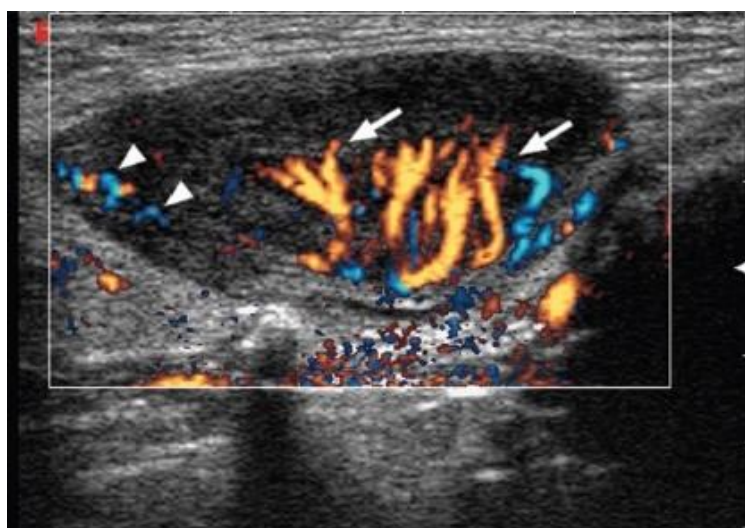


Figura 5 - Linfoma nodal com avaliação da vascularização. Hiperfluxo vascular nodal apontado com setas.

Fonte: AHUJA *et al.*, 2008.

Além de ser utilizado na avaliação inicial, pode-se acompanhar as lesões durante o tratamento de pacientes pediátricos, por ser um método de baixo custo, acessível, sem contraindicações, realizado em tempo real e com a possibilidade de avaliação direta das lesões superficiais (AHUJA *et al.*, 2008). Contudo, é um método que tem pouca sensibilidade na detecção da atividade da doença e, principalmente, é operador-dependente, pois a imagem é produzida e interpretada por quem está realizando o exame, dependendo da experiência e qualidade técnica do profissional médico (KHANA *et al.*, 2011).

2.2.2.3 Tomografia computadorizada

O uso da tomografia computadorizada modificou significativamente a avaliação anatômica dos variados tecidos e, conseqüentemente, da extensão das doenças. Desde 1967, quando Hounsfield apresentou o aparelho, este método foi disseminado ao redor do mundo e pode-se hoje contar com aparelhos que avaliam o corpo inteiro de um paciente em poucos segundos (WIJETUNGA *et al.*, 2021). Utiliza raios-x para obtenção das imagens segmentares (axiais) da porção corporal de interesse, com posteriores reformatações multiplanares (eixo coronal e sagital, por exemplo) e tridimensionais. Para avaliação mais adequada de estruturas vasculares e neoplasias, o uso de meio de contraste iodado é fundamental para delimitação anatômica e programação do tratamento (AHN *et al.*, 2014).

Em pacientes com linfoma, o uso deste método trouxe uma nova evolução no diagnóstico, estadiamento e conseqüente tratamento. A possibilidade de detectar lesões, como linfonodomegalias, especialmente torácicas (Figura 6) e abdominais, o que é limitado em outros métodos, é fundamental, possibilitando a mensuração e a avaliação da vascularização dos linfonodos. Destaca-se que cerca de 85% dos casos de linfoma de Hodgkin apresentam comprometimento de linfonodos mediastinais, cuja avaliação é feita de forma adequada por TC (AHN *et al.*, 2014).



Figura 6 - Linfonodomegalias mediastinais em TC de tórax contrastada.

Fonte: AHN *et al.*, 2011.

Por este motivo, a TC do tórax, do abdome e da região cervical (nos casos indicados) foram incorporadas na avaliação de pacientes com linfoma, inclusive nos pediátricos, por trazer informações pormenorizadas e mais específicas que os demais métodos convencionais. Contudo, embora propicie excelente identificação da anatomia e do aspecto lesional, não prediz o potencial biológico da lesão, ou seja, a atividade metabólica propriamente dita, como na diferenciação entre fibrose e componente lesional, o que é limitante na correlação patológica e, conseqüentemente, no estadiamento e no seguimento do tratamento (WIJETUNGA *et al.*, 2021).

2.2.2.4 PET CT

Praticamente na mesma época do início do desenvolvimento da TC, foram iniciados estudos com a PET, que consiste em um método de medicina nuclear, em que se identifica e se pode mensurar a resposta fisiológica celular, após injeção de pequena quantidade de traçador radioativo, com detecção da emissão desta radioatividade a partir das células do tecido em estudo (BERGER, 2003). Após cerca de três décadas, foi possível realizar a combinação das duas técnicas, o que é conhecido como PET CT, que combina a avaliação funcional dada pela PET, com a avaliação anatômica da TC, após a injeção de um radiofármaco específico, o ^{18}F FDG (Figura 7). Este é um composto radioativo análogo à glicose, que funciona como traçador do metabolismo glicogênico, que por ter uma hidroxila a menos na composição química, impede que seja metabolizado pelas células, o que acontece com a glicose.

O uso deste traçador está baseado no maior consumo de glicose (avidez) que as células neoplásicas têm o potencial de apresentar, quando comparado com a fisiologia normal (WIJETUNGA *et al.*, 2021).



Figura 7- Aparelho de PET CT GE 710 Discovery 16 Slice PET CT.

Fonte: <https://www.oncologysystems.com/inventory/medical-equipment-for-sale/used-petct-scanners/ge-discovery-710-16-slice-pet-ct-scanners>.

A técnica de exame consiste basicamente na punção de veia periférica, para injeção do traçador, após retirar qualquer objeto que possa causar artefatos, especialmente metálicos e, na maioria das vezes, sendo solicitado o esvaziamento da bexiga. Após este preparo inicial, é injetado o ^{18}F FDG, em uma quantidade variável, de acordo com o peso corporal, entre 1,7 e 4,0 MBeq/kg (MegaBequerel por quilograma), aguardando-se cerca de 60 minutos para a adequada distribuição da substância (COX *et al.*, 2021). Passado este tempo, o paciente é posicionado no aparelho e são adquiridas as imagens tanto do PET, quanto da TC, com protocolo de baixa dosagem de radiação nesta etapa, com posterior fusão das imagens de forma digital e envio para o sistema de armazenamento.

Nas imagens adquiridas, o que se pode observar são as áreas de captação anômala do composto nos locais onde há células neoplásicas ávidas, o que acontece em boa parte dos tipos histológicos de linfoma. Esta alteração se traduz em áreas que se tornam mais densas (“brilhantes” nas imagens originais e “escuras” na avaliação com filtro negativo) em relação aos tecidos normais, quando se usa a avaliação em escalas de cinza (Figura 8).

Quando se usa a escala com padrão de cores, pode-se definir uma cor e suas diferentes tonalidades, ou utilizar cores variadas, como as do arco-íris (D'SOUZA *et al.*, 2013). Neste último padrão, tons próximos do azul denotam menor atividade metabólica, enquanto os tons mais próximos do vermelho significam o contrário. Através da fusão de imagens de TC, pode-se identificar a localização exata da captação e as demais relações anatômicas. Além desta avaliação qualitativa, é realizada avaliação semiquantitativa da lesão, com a mensuração do SUV, que é realizado através da colocação de uma figura geométrica e avaliada a ROI, que não deve ultrapassar os limites da lesão. Nos casos de linfoma, em geral, usa-se de forma arbitrária o valor de 2,5 de SUV máximo como ponto de corte, sendo valores maiores do que este sugestivo de lesão em atividade metabólica e valores maiores do que 14,0 sugestivos de linfoma de alto grau (XIE *et al.*, 2021).

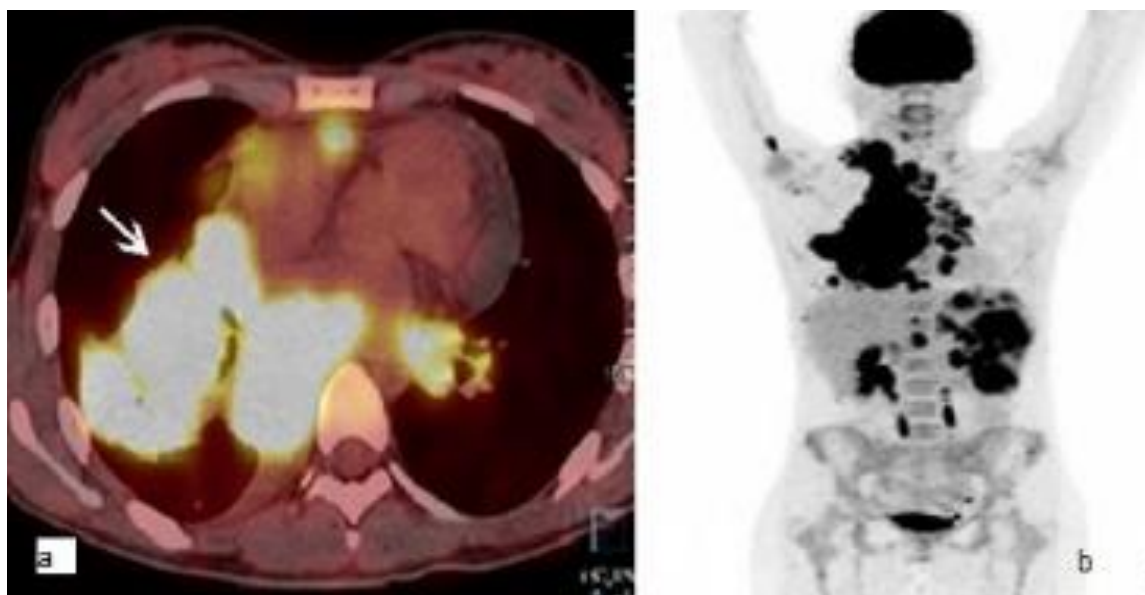


Figura 8 - Massa expansiva mediastinal com ativa captação do ^{18}F FDG no PET CT no corte axial (a) e na reformatação multiplanar (b) na qual se observa acometimento esplênico. Seta apontando massa mediastinal à direita.

Fonte: SCHIAVON *et al.*, 2019.

A aplicação da PET CT nos casos de linfoma foi um grande marco no estadiamento inicial, mas, principalmente, no seguimento do tratamento. A possibilidade da avaliação anatômica, inclusive com mensuração das lesões (linfonodomegalias, por exemplo) e da avaliação metabólica, incluindo a mensuração do SUV, permite que seja detectada a resposta ao tratamento instituído, através do estudo comparativo entre exame realizado na fase do diagnóstico (estudo de base) e após instituído o tratamento. Um fator comparativo fundamental é a queda do valor do SUV máximo no exame de controle, em relação ao exame basal, o que, juntamente com os demais dados, configura resposta ao tratamento (XIE *et al.*, 2021).

Com a realização da PET CT difundida, observou-se a necessidade de reavaliar o estadiamento baseado na classificação Ann Arbor/Cotswolds. Isto aconteceu a partir das discussões realizadas na 11^a Conferência Internacional sobre Linfomas Malignos, em 2011, em Lugano (Suíça), sendo as modificações oficializadas na edição posterior da Conferência, na classificação utilizada atualmente, batizada com o nome desta localidade (CHESON *et al.*, 2014). Esta classificação utilizou elementos das anteriores, com o aprimoramento dado pelo PET CT, assim como criando uma grande divisão entre os estádios, em doença localizada e doença avançada (Tabela 3) (BARRINGTON *et al.*, 2014). Na avaliação da resposta terapêutica, são utilizados os critérios de Deauville, que são baseados em uma escala de pontuação que vai até cinco, levando em consideração a captação no sítio lesional inicial (Tabela 4) (BARRINGTON *et al.*, 2017).

Tabela 3 - Classificação Lugano para linfomas.

Estadiamento	Descrição
Doença localizada	
Estádio I	Acometimento de um sítio linfonodal
Estádio IE	Acometimento de um sítio extra-nodal, sem envolvimento nodal
Estádio II	Acometimento de duas ou mais regiões linfonodais localizadas no mesmo lado do diafragma
Estádio IIE	Acometimento de um sítio extra-nodal por contiguidade com ou sem acometimento de outras regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma
Estádio II <i>bulky</i>	Estádio II com a presença de massa expansiva
Doença Avançada	
Estádio III	Acometimento de regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma; linfonodos acima do diafragma com acometimento esplênico
Estádio IV	Acometimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos extra-nodais, com ou sem acometimento de linfonodo associado, ou acometimento de órgão extra-nodal não contíguo em conjunto com doença nodal estágio II ou qualquer acometimento de órgão extra-nodal na doença nodal estágio III

Fonte: BARRINGTON *et al.*, 2014 com modificações.

Tabela 4 - Escala de Deauville de avaliação de captação em linfomas - mensuração do SUV.

Escore	Definição
1	Sem captação
2	Captação menor ou igual a do mediastino
3	Captação maior que do mediastino e menor ou igual a do fígado
4	Aumento moderadamente superior ao do fígado
5	Aumento marcadamente superior ao do fígado e / ou novas lesões
X	Novas áreas de captação, provavelmente não relacionadas ao linfoma

Fonte: BARRINGTON *et al.*, 2017 com modificações.

Existem limitações à aquisição das imagens da PET CT e à realização do exame, destacando-se as seguintes:

- Perda do 18 F FDG para o espaço extracelular (acidentes de punção, por exemplo);
- Hiperglicemia persistente, por interferir na captação do 18 F FDG;
- Perda de função hepática ou renal;
- Alergia graves, especialmente ao meio de contraste iodado utilizado eventualmente na avaliação da parte de TC;
- Situações em que se necessita de acompanhamento anestésico, como mau estado geral, limitação da criança se manter imóvel, por agitação, ou mesmo pela idade.

Quanto à detecção de lesões, o grande desafio ocorre nos casos de subtipos de linfoma que não apresentam avidéz pelo 18 F FDG, que são raros em crianças, mas que não tem manifestação na PET CT e que tornam necessário utilizar outros métodos (STAUSS *et al.*, 2008).

2.2.2.5 Radiação ionizante e seus efeitos

Um grande marco histórico para a humanidade e, mais especificamente, para a medicina foi dado por Wilhelm Conrad Röntgen, em 1895, ao produzir e descrever os raios-x. Cerca de seis meses após, já eram utilizados para diagnóstico, por exemplo, para identificação de fraturas nas frentes de batalha (WIJETUNGA *et al.*, 2021). Desde

então, tem-se sido utilizado este tipo de radiação tanto para tratamento, quanto para diagnóstico, até os dias atuais, com variadas dosagens de radiação incidindo sobre os pacientes. No entanto, com o tempo, foi-se percebendo que a radiação ionizante, mesmo utilizada com bom senso, pode trazer efeitos deletérios importantes para todos envolvidos, especialmente para os pacientes. Os estudos dos raios-x demonstraram que é uma radiação ionizante que tem um comportamento linear, que não consegue atravessar alguns tipos de estruturas, como metais, por exemplo, chumbo, que a energia da radiação vai se dissipando, à medida que aumenta a distância da fonte, dentre outros aspectos físicos (TONESSEN *et al.*, 2011). Isto propiciou o desenvolvimento de formas de minimizar o contato com esta radiação, incluindo a técnica de construção da sala de exames, uso de equipamentos de proteção e a mensuração da radiação pessoal e do ambiente da sala de exames, realizada com uso de equipamentos específicos, como dosímetros (PLOUSSI *et al.*, 2016). Este valor pode ser estimado por paciente e pode ser calculada a quantidade de radiação a que o paciente é submetido por um determinado período de tempo, existindo valores estabelecidos de dosagem para pacientes e para trabalhadores (Tabela 5). Estes valores são estimados baseado na dosimetria da sala de exames, baseado nos padrões técnicos de cada exame e na quantidade de vezes em que é necessária a realização.

Tabela 5 - Limites primários anuais de dose de raios x.

DOSE EQUIVALENTE	TRABALHADOR	PACIENTES
Dose equivalente efetiva	50 mSv	1 mSv
Dose equivalente para órgão ou tecido T	500 mSv	1 mSv/w
Dose equivalente para pele	500 mSv	50 mSv
Dose equivalente para o cristalino	150 mSv	50 mSv
Dose equivalente para extremidades	500 mSv	50 mSv

Fonte: XAVIER *et al.*, 2010.

No entanto, os efeitos nocivos não podem ser eliminados por completo e podem ser classificados primariamente em qualitativos e quantitativos. Os efeitos qualitativos dependem somente da submissão aos raios x, sendo dependentes da intensidade e do tempo de exposição, não tendo relação com a frequência. Já os efeitos quantitativos são decorrentes da repetição da exposição à radiação ionizante, o que é algo comum, especialmente nos casos de pacientes oncológicos. Também podem ser descritos como determinísticos, que são baseados na ultrapassagem do limite de radiação e causam efeitos em curto, ou médio prazo, sendo decorrentes da morte celular; estocásticos, nos quais são dependentes da dose, sem limite definido, tendo manifestação a longo prazo, sendo o câncer o principal exemplo (XAVIER *et al.*, 2010). No caso da indução de câncer, foi considerado aceitável mundialmente que a dose de 0,04 Sv é limítrofe como determinante de morte por câncer, o que determina uma chance de 0,004% de isto ocorrer caso seja respeitada a dose equivalente efetiva anual para cada paciente (XAVIER *et al.*, 2010). Estes aspectos se tornam mais significativos nos casos de linfoma na população com até 19 anos de idade, em que se faz necessária realização e repetição de diversos métodos de imagem nos quais se usa radiação ionizante, dentre eles as radiografias de tórax, tomografias computadorizadas e PET CT. Para se ter uma estimativa da diferença de radiação utilizada nos diferentes métodos, pode-se estabelecer um comparativo entre as radiografias convencionais de tórax e um estudo de PET CT, no qual, em geral, se usa em torno de 12,0 mSv, o que corresponderia à realização de 122 radiografias de tórax (KWON *et al.*, 2016).

2.2.2.6 Ressonância magnética - WB MRI

A ressonância magnética é um método de imagem baseado no comportamento dos elétrons dos elementos que compõem as células (especialmente no hidrogênio), quando entram no campo magnético produzido pelo aparelho, bem como pela resposta ao fornecimento de pulsos de rádio-freqüência focais (Figura 9). A resposta a estes estímulos se traduz nas imagens que são armazenadas no computador da máquina e, posteriormente, no sistema de armazenamento de imagens. As imagens são programadas pela equipe técnica para fornecer informações sobre os diferentes tecidos corporais, baseado nos tempos de respostas dos elétrons. Existem diferentes tipos de seqüências, mas sob o ponto de vista prático, destacam-se as conhecidas como T1, T2 e seqüências sensíveis ao líquido (GROVER *et al.*, 2015):

- T1: ressalta onde há tecido adiposo, especialmente na medula amarela, na qual permite a avaliação de qualquer modificação no padrão; também é uma sequência considerada anatômica, pois delimita de forma adequada estruturas das partes moles (musculatura, por exemplo);
- T2: ressalta onde há líquido, incluindo de origem fisiológica, como o líquido e a urina, por exemplo, não definindo adequadamente o acometimento da medular óssea; propicia a diferenciação entre os vários diferentes tecidos;
- Sequências sensíveis ao líquido: baseadas em outras sequências básicas, destacando-se a mais sensível, conhecida como STIR; caracterizadas pela saturação do tecido adiposo corporal, o que significa tornar todos os locais onde há componente de gordura visualmente mais “escuras” nas imagens. Isto propicia a adequada individualização das áreas líquidas, fisiológicas e, especialmente, patológicas, uma vez que onde há lesão, há propensão a retenção do componente líquido.



Figura 9 - Aparelho de ressonância magnética Philips Achieva 1,5 Tesla.

Fonte: <https://www.philips.com.br/healthcare/solutions/magnetic-resonance>.

Embora as propriedades físicas da ressonância magnética tenham sido descritas em 1946, por Edward Purcell e Felix Bloch, as primeiras imagens em humanos foram obtidas em 1977, por Raymond Damadian, sendo este pesquisador o primeiro a montar um aparelho para uso comercial, em 1980 (Al *et al.*, 2012). Desde então, o entendimento cada vez mais amplo do método e da interação com os

diferentes tecidos, possibilita uma avaliação completa, com excelente resolução espacial, uma vez que é adquirido em três planos diferentes (axial, coronal e sagital). Rapidamente, tornou-se um método fundamental na avaliação do sistema nervoso central, das estruturas músculo-esqueléticas e no estudo das neoplasias.

No caso da avaliação de pacientes com linfoma, a ressonância magnética tem se mostrado um método secundário para avaliar lesões pontuais, na comparação com os demais métodos tradicionais, sendo reservado em determinados casos, como acometimento ósseo, por exemplo. No entanto, uma das técnicas em estudo mais promissoras neste tipo de neoplasia é a WB MRI, na qual se avalia o corpo inteiro dos pacientes, em geral com uso de sequência T1 (anatômica), STIR (sensível ao líquido) e uma sequência funcional, conhecida como difusão (DWI) (ADAMS *et al.*, 2013). Nesta sequência, é possível avaliar o comportamento dos elétrons do hidrogênio, presentes especialmente na molécula de água, que apresentam movimentação livre usualmente. Nos tecidos onde há alteração biológica, por exemplo acometidos por linfoma, há restrição à mobilidade dos elétrons de hidrogênio, que é detectada na máquina de ressonância magnética, sendo demonstrada de forma qualitativa, ou seja, com aumento do sinal (brilho) nos locais onde há doença (Figura 10). Além disso, podem ser feitas sequências com variável sensibilidade ao líquido no protocolo de difusão, com posterior sobreposição destas imagens e obtenção do mapa de ADC, que permite definir a área de restrição (“brilhante” à difusão e “escura” na sobreposição de imagens). Além disso, o mapa de ADC possibilita a avaliação semiquantitativa deste padrão de restrição, definindo-se uma área (ROI) e realizando a mensuração da área e do valor baseado nos *pixels* da imagem, expresso com a unidade mm^2/s (BALBO-MUSSETO *et al.*, 2017). À WB MRI, também é possível realizar reformatações multiplanares com todas as sequências do exame, inclusive de difusão, o que propicia uma excelente demonstração espacial corporal.

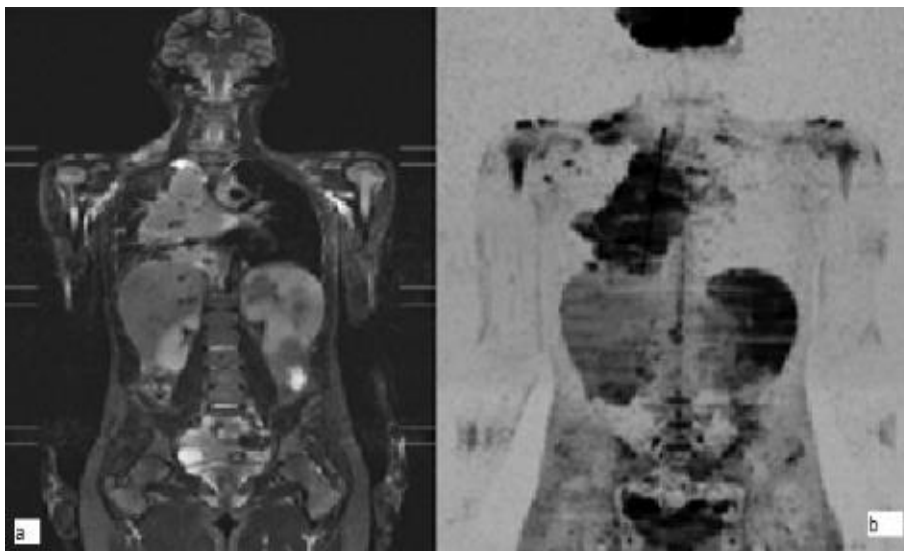


Figura 10 - Massa expansiva mediastinal à direita demonstrada na sequência coronal STIR (a) e na sequência de difusão (b).

Fonte: SCHIAVON et al, 2019.

A realização de sequências de difusão reduz a necessidade do uso de meio de contraste, o que elimina um importante motivador de efeitos adversos, dos quais se destacam as reações alérgicas. Embora o meio de contraste utilizado em ressonância magnética seja um metal quelado, o gadolínio, que apresenta baixo potencial alergênico, embora possa determinar manifestações de variável gravidade, inclusive podendo determinar episódios como a anafilaxia (ASADOLLAHZADE *et al.*, 2022).

Em geral, são necessários entre 40 minutos e 50 minutos dentro da máquina, para realização da WB MRI, um tempo tolerável para a maioria dos pacientes, o que não ocorre em pacientes com limitação em se manter imóveis, como o caso de crianças com menos de 5 anos de idade, e quem apresenta claustrofobia, por exemplo. Nestes casos, é necessário utilizar o acompanhamento de médico anestesista, inclusive com realização de anestesia geral. Existem outros fatores que podem contraindicar de forma absoluta e relativa o exame de ressonância magnética, alguns inerentes aos pacientes, enquanto outros estão relacionados a procedimentos realizados (ANEXO B).

Por ser um método livre do uso de radiação ionizante, a WB MRI tem sido motivo de estudo na comparação com a PET CT, que é o método de escolha para o estadiamento de linfoma, na capacidade de diagnosticar as lesões, quantificá-las e determinar o estágio da doença, baseado nos critérios da classificação de Ann-Arbor. A comparação pode ser feita não só pela resolução espacial e capacidade de detectar

patologias que a WB MRI possui, mas também pela possibilidade de se realizar um paralelo entre a mensuração do SUV e do ADC, para determinar os valores que representam a presença de lesões (Tabela 6). A WB MRI demonstrou sensibilidade e especificidade variáveis em estudos que avaliaram a performance diagnóstica de ambos os métodos, nos casos de linfoma pediátrico, com valores de sensibilidade de 0,66 até 0,96 (LATIFOLTOJAR *et al.*, 2019; SHAPIRA-ZALTSBERG *et al.*, 2020). Os valores de especificidade variaram de 0,96 até 1,00 (LATIFOLTOJAR *et al.*, 2019; SPIJKERS *et al.*, 2021). O índice de concordância entre a WB MRI e a PET CT, quando se levou em conta este método como o padrão na avaliação de pacientes com linfoma, também demonstrou variabilidade, dependendo, principalmente, da localização das lesões, sendo o menor índice *kappa* de 0,71 até 1,00 (SPIJKERS *et al.*, 2020; SPIJKERS *et al.*, 2021). Desta forma, existe indicativo de que a WB MRI possa ser um método alternativo na avaliação de pacientes com linfoma, sendo vantajoso na população pediátrica, pelas propriedades físicas inerentes.

Tabela 6 - Comparação das técnicas de exame de PET CT e de WB MRI.

	PET CT	WB MRI
Radiação ionizante	Sim	Não
Meio de contraste	Eventual	Não
Radiofármaco	Sim	Não
Tempo total de exame: preparo e no aparelho	2 horas	50 minutos
Acompanhamento anestésico	Dependente da idade e do quadro clínico	Dependente da idade e do quadro clínico
Avaliação de atividade de doença	Medida do SUV	Medida do ADC

Fonte: Elaboração própria.

3 JUSTIFICATIVA

PET CT é o estudo indicado em protocolos internacionais no estadiamento e no seguimento do tratamento de pacientes pediátricos e adolescentes com diagnóstico de linfoma. Contudo, o fato de submeter estes pacientes à radiação ionizante aumenta a chance do surgimento de efeitos danosos e cumulativos, como, por exemplo, o desenvolvimento de neoplasias secundárias ao longo da vida. Por este motivo, através do presente estudo realizamos uma comparação entre a PET CT e a WB MRI, tanto na detecção e localização das lesões quanto na quantificação, para verificar se este último método pode ser uma alternativa para o estadiamento e seguimento de pacientes pediátricos e adolescentes com linfoma e, desta forma, limitar os efeitos cumulativos da radiação ionizante.

4 HIPÓTESES

Hipótese Nula: A WB MRI e a PET CT detectam igualmente lesões causadas por linfoma em pacientes com menos de 21 anos.

Hipótese alternativa: Há diferença entre a WB MRI e a PET CT na detecção de lesões causadas por linfoma em pacientes com menos de 21 anos.

5 OBJETIVOS

5.1 GERAL

Comparar a WB MRI e a PET CT quanto à detecção e quantificação de lesões, definindo o estadiamento de pacientes com idade entre 2 anos e 21 anos diagnosticadas com linfoma no HCPA.

5.2 ESPECÍFICOS

- Discriminar sítios acometidos pela doença.
- Avaliar diferenças entre os métodos na detecção de lesões e o impacto no estadiamento.
- Detectar possíveis razões para as diferenças na detecção.
- Verificação de eventos adversos (projeto - sem efeitos adversos).

6 METODOLOGIA

O presente estudo está alinhado com a comparação entre WB MRI e a PET CT para avaliação de pacientes portadores de linfoma. Dessa forma, para a elaboração desta dissertação, foi primeiramente realizada uma revisão sistemática sobre o tema, para se obter informações e fornecer maiores subsídios para a compreensão do assunto e desenvolvimento do tema, dando origem ao o Artigo 1. A partir dela e com os resultados obtidos no estudo observacional foi elaborado o Artigo 2.

6.1 ARTIGO 1: REVISÃO SISTEMÁTICA

Comparison between WB MRI and PET-CT in staging and following up pediatric patients with lymphoma: Systematic Review and Meta-Analysis

Registro PROSPERO: CRD42023452157

6.1.1 Amostra

A amostra foi composta por todos os estudos identificados na busca, entre os anos de 1990 e 2021, seguindo os critérios de inclusão e exclusão descritos abaixo.

6.1.2 Critérios de inclusão dos estudos

Foram incluídos somente estudos em que havia comparação entre a WB MRI e a PET CT no estadiamento e no seguimento do tratamento de pacientes com menos de 18 anos, com diagnóstico histológico de linfoma.

Não houve restrições quanto ao idioma em que foram publicados os artigos.

6.1.3 Critérios de exclusão dos estudos

Estudos que não comparavam os dois métodos

Revisões sistemáticas

Editoriais

Cartas aos editores

Artigos de revisão

Estudos com animais

Relatos de casos

Artigos em que era realizada a comparação entre os métodos em pacientes com outros diagnósticos, além de portadores de linfoma

Estudos comparando os métodos somente após iniciado o tratamento

6.1.4 Processo metodológico, localização e seleção dos artigos

A partir da formulação da questão de pesquisa os estudos foram localizados com auxílio de uma bibliotecária da FAMED (Faculdade de Medicina da UFRGS) utilizando as estratégias de busca previamente construídas via Mesh – terms (Medical Subject Headings), que são descritores utilizados para representar os assuntos dos documentos. As bases de dados foram eleitas de acordo com a adequação relacionada a área de pesquisa estudada e abrangência do tema.

Todas as referências identificadas através da estratégia de busca foram analisadas usando o gerenciador de referências Zotero, removendo as duplicatas. Dois revisores independentes revisaram os artigos, primeiro examinando os títulos e resumos das referências obtidas nas bases de dados e, em seguida, lendo o texto completo dos artigos potencialmente relevantes e aplicando os critérios de seleção para determinar sua elegibilidade. Eleitos os estudos a serem incluídos na revisão, foi realizada a análise da qualidade dos dados de acordo com o tipo de estudo e estruturada a extração dos dados. Os casos de eventual desacordo foram resolvidos em consenso.

6.1.5 Bases de dados

As bases de dados são onde se localizam as revistas científicas e seus respectivos artigos. O processo de seleção para inclusão das revistas nas bases garante a confiabilidade, a credibilidade e a qualidade nas publicações. A escolha das bases de dados se deu a partir da adequação relacionada à área de pesquisa estudada e abrangência do tema. Para esta pesquisa, os artigos foram pesquisados até o mês de janeiro de 2022, nas bases de dados bibliográficas PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature.

6.1.6 Estratégia de busca

As buscas nas bases de dados foram realizadas conforme o protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) nas bases de dados já descritas. Os termos utilizados foram: “Positron emission tomography”; “fluorodeoxyglucose f 18”; “Positron-Emission Tomograph”; “PET Scan”; “PET Imag”; “PET-CT”; “CT-PET”; “18F-fluorodeoxyglucose”; “18F-FDG”; “FDG uptake”; “FDG-PET/CT”; “FDG-PET”; “fluorodeoxyglucose”; “fluodeoxyglucose”; “[18]F-fluoro-2-deoxyglucose”; “18F-FDG”; “18FDG”; “2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose”; “2 Fluoro 2 deoxy D glucose”; “2-Fluoro-2-deoxyglucose”; “2 Fluoro 2 deoxyglucose”; “Whole Body Imaging”; “Whole-Body”; “Whole Body”; “WBMRI”; “WB-MRI”; “WB MRI”; “nuclear magnetic resonance imaging”; “Diffusion Tensor Imaging”; “Magnetic Resonance”; “NMR Imag”; “MR Imag”; “fMRI”; “MRI”; “Diffusion Weighted Imag”; “Lymphoma”; “Hodgkin”; “non-Hodgkin”; “Child”; “Adolescent”; “Teen”; “Pediater”.

6.1.7 Análise estatística

Para a análise estatística foi utilizado o Software R versão 4.2.2, com pacotes Mada, Ellipse, MVMeta 1.0.3 e Metafor 3.4-0.

6.2 ARTIGO 2: ARTIGO ORIGINAL

Staging lymphoma in children and adolescents with 18 F-FDG PET CT and whole body MRI: complementary rather than interchangeable methods

6.2.1 Delineamento

Estudo observacional, transversal, cego, realizado em único centro.

6.2.2 Local

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS

6.2.3 População e amostra

Pacientes com diagnóstico de linfoma, vinculados às Equipes de Oncologia Pediátrica e Hematologia Pediátrica do HCPA no período de outubro de 2017 até janeiro de 2022.

6.2.3.1 Critérios de inclusão

Idade entre 2 e 21 anos,

Estadiamento e seguimento de tratamento no HCPA

Ter sido submetido a PET CT e a WB MRI, com intervalo de até 14 dias, estando na mesma fase do tratamento.

6.2.3.2 Critérios de exclusão

Contraindicação absoluta à realização da Ressonância Magnética. As contraindicações absolutas e relativas estão descritas nos Anexos 1 e 2.

Situação clínica que impeça o paciente de realizar os dois métodos de imagem, no período de tempo estipulado entre os exames.

Histórico de alergia, inclusive ao radiofármaco, 18F FDG.

Necessidade de iniciar o tratamento, ou de modificá-lo, em algum momento, entre a realização dos dois métodos de imagem.

Apresentar outra neoplasia que possa ter manifestação em, pelo menos, um dos métodos de imagem.

6.2.3.3 Fluxo da realização do estudo

Os pacientes com diagnóstico histológico de linfoma estabelecido foram informados e convidados a participarem do estudo pela equipe médica assistencial responsável. Nos casos de aceitação do convite, o Termo de Consentimento específico para o período etário era fornecido para preenchimento e assinatura, sendo realizados, posteriormente, os exames e as demais avaliações (Figura 11).

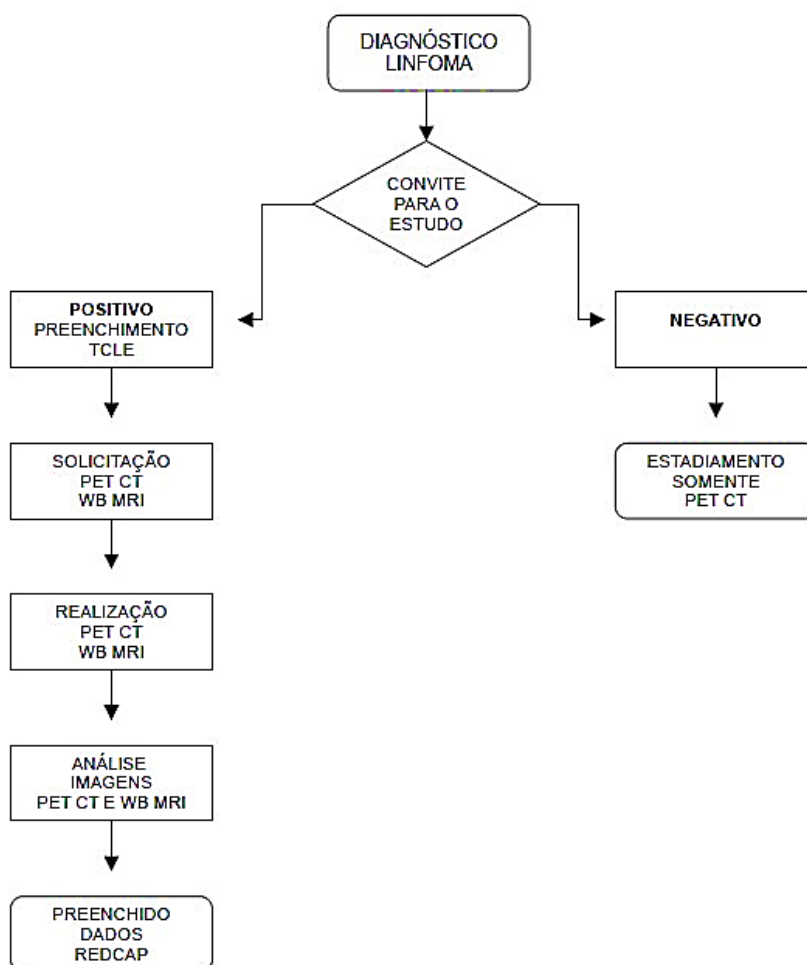


Figura 11 - Fluxograma de realização do estudo.

Fonte: Elaboração própria.

6.2.4 Coleta e processamento de dados

6.2.4.1 Protocolo de exame: PET CT

Foram adquiridas imagens de PET combinadas com imagens volumétricas de tomografia computadorizada em aparelho de multidetectors (GE Discovery 710 PET-CT; with a mean of 120 kv and 40-80 mA). As imagens de PET (medicina nuclear) e os cortes tomográficos computadorizados no plano axial foram obtidos 60 minutos após a injeção intravenosa de 0,12 mCi/kg of FDG (total of 5,8 mCi), incluindo desde o topo da cabeça até a porção distal das coxas. O tempo médio de execução de todos os procedimentos e do exame foi de cerca de 2 horas. As imagens após combinadas, foram reformatadas nos planos coronal e sagital, sendo posteriormente armazenadas no sistema do HCPA.

6.2.4.2 Protocolo de exame: WB MRI

As imagens foram adquiridas no aparelho de ressonância magnética Philips Achieva 1.5 Tesla (software versão 2.6.3.7) com sequências ponderadas em T1 no eixo coronal, sensíveis ao líquido (STIR) no eixo coronal e sequências axiais DWI, estendendo-se desde a alta convexidade da calota craniana até a planta dos pés. As sequências foram adquiridas de forma segmentada (crânio/região cervical; tórax; abdome superior; pelve; coxas; pernas; pés) e posteriormente fusionadas com reformatações multiplanares e uso de protocolo de reformatação específico (*Mobiview*), sendo enviadas para o sistema de armazenamento de imagens do HCPA. Os exames foram realizados em um tempo médio de 50 minutos, sem uso de meio de contraste, com parâmetros específicos (Tabela 7).

Tabela 7 - Parâmetros de Ressonância Magnética de Corpo Inteiro (WB MRI).

Sequência	T1	STIR	Difusão
FOV	530 mm	530 mm	530 mm
Espessura	6 mm	6 mm	6 mm
Matriz	320 x 126	320 x 126	108 x 43
Nex	1	1	1
TR	432,8	7521	3103
TE	17	64	65,79
Tempo da sequência	8:00	9:30	14:20

Fonte: Setor de Física Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

6.2.4.3 Análise dos dados

As imagens de PET CT foram avaliadas por um médico especialista em medicina nuclear, com 9 anos de experiência, com cegamento para as imagens de WB MRI. As imagens de WB MRI, por sua vez, foram avaliadas por um médico especialista em radiologia e diagnóstico por imagem, com 7 anos de experiência, com cegamento para os exames de PET CT.

As lesões identificadas nos dois métodos em cada sítio nodal (cervical, axilar, infraclavicular, mediastinal, hilar, para-aórtico, esplênico, mesentérico, ilíaco e femoral) em sítios extranodais (abdome, tórax e medula óssea) foram quantificadas e, a partir destes dados, os pacientes foram estadiados de acordo com os critérios da classificação Ann Arbor e Lugano (PET CT). Foram utilizados critérios qualitativos para se definir a presença de lesão no exame de WB MRI, consistindo no aumento do sinal (hipersinal) na sequência de difusão, com posterior correlação com as demais sequências para a adequada definição anatômica da localização. No caso da PET CT, a análise foi qualitativa, com a individualização de áreas de captação anômala do ^{18}F FDG (aumento da densidade, em relação aos demais tecidos), bem como qualitativa (mensuração dos valores de SUV).

As imagens e os relatórios elaborados nos dois exames foram avaliados por uma terceira médica, radiologista especialista em diagnóstico por imagem, com 15 anos de experiência em radiologia pediátrica, que foi responsável pela comparação dos métodos, verificação da quantidade e localização das lesões descritas em cada método. Além disso, foi responsável por descrever os dados discordantes entre os métodos e eventuais eventos adversos que tenham sido descritos. Estes dados foram

armazenados posteriormente no software REDcap®, através de preenchimento de questionário, com total garantia de confidencialidade.

6.2.5 Variáveis em estudo

Detecção de lesões.

Quantidade de lesões identificadas em cada método.

Quantidade de lesões detectadas nos dois métodos (concordantes).

Estadiamento em cada método.

Outros achados patológicos, não necessariamente relacionados ao linfoma.

6.2.6 Análise estatística

6.2.6.1 Cálculo amostral

Para o cálculo do tamanho da amostra foi utilizado o programa *WinPepi*, versão 11.65. Considerando confiança de 95%, margem de erro de 2% e proporção de 95% como justificado, chegou-se ao tamanho de amostra de 457 alterações sugestivas de linfoma (denominadas lesões) detectadas nos dois métodos de imagem. As alterações consistem em tecidos que apresentam captação pelo radiofármaco, no exame de PET CT, e que demonstram restrição à difusão, no exame de WB MRI, configurando lesões com atividade metabólica/neoplásica. Cada linfonodomegalia isolada, conglomerado de linfonodomegalias, lesão expansiva mediastinal, lesão óssea, ou lesão detectada em outro sistema, foi quantificada como uma lesão.

6.2.6.2 Métodos estatísticos

Todas as análises estatísticas foram realizadas através do programa SPSS, tendo-se utilizado o teste de Tukey's Hinges para determinar as variáveis contínuas, através do uso da mediana, desvio-padrão e intervalo interquartil. O teste pareado de Wilcoxon foi o escolhido para comparar o número total de lesões e o número de lesões em cada sítio, que foram descritas em cada método de imagem e para testar a hipótese nula em questão. O teste de correlação de Spearman foi usado para verificar se os achados tinham correlação positiva, ou não (em uma escala de +1 até -1) e qual a força

desta correlação. A concordância no estadiamento dos pacientes pode ser estudada através do Coeficiente de Concordância Kappa de Cohen, que é definida como nenhuma a mínima ($k < 0,2$), “fraca” ($k > 0,2$ to $\kappa \leq 0,4$), moderada ($\kappa > 0,4$ to $\kappa \leq 0,6$), boa ($\kappa > 0,6$ to $\kappa \leq 0,8$), e muito boa ($\kappa > 0,8$ to $\kappa \leq 1,0$). Foi considerado estatisticamente significativo valor de probabilidade menor do que 0,05.

6.2.7 Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, sob o número de protocolo CAAE- 43070421.20000.5327. Os participantes ou responsáveis pelos participantes menores assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em duas vias, no qual foram informados sobre os objetivos do estudo, bem como os procedimentos, riscos e benefícios (APÊNDICE A e APÊNDICE B). Nos casos em que foram avaliados os dados dos participantes que não estivessem em internação hospitalar foi utilizado um roteiro de ligação telefônica (APÊNDICE C).

REFERÊNCIAS

ABU-ZIDAN, F.M.; HEFNY, A.F.; CORR, P. Clinical ultrasound physics. **Journal of Emergencies, Trauma and Shock**, v. 04, p. 501-3, 2011.

ADAMS, H.J.; KWEE, T.C.; VERMOOLEN, M.A.; DE KEIZER, B.; DE KLERK, J.M.; ADAM, J.A.; FIJNHEER, R.; KERSTEN, M.J.; STOKER, J.; NIEVELSTEIN, R.A. Whole-body MRI for the detection of bone marrow involvement in lymphoma: prospective study in 116 patients and comparison with FDG-PET. **European Radiology**, v. 23(8), p. 2271-8, 2013.

AHN, H.J.; YOON, D.H.; KIM, S.; LEE, K.; KANG, E.; HUH, J.; PARK, C.S.; SUH, C. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a single-center experience in Korea. **Blood Research**, v. 49(1), p. 36-41, 2014.

AHUJA, A.T.; YING, M.; HO, S.Y.; ANTONIO, G.; LEE, Y.P.; KING, A.D.; WONG, K.T. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. **Cancer Imaging**, v. 8(1), p. 48-56, 2008.

AI, T.; MORELLI, J.N.; HU, X.; HAO, D.; GOERNER, F.L.; AGER, B.; RUNGE, V.M. A historical overview of magnetic resonance imaging, focusing on technological innovations. **Investigative Radiology**, v. 47(12), p. 725-41, 2012.

AISENBERG, A.C. Historical review of lymphomas. **British Journal of Haematology**, v. 109(3), p. 466-76, 2000.

ALAGGIO R. *et al.* The fifth edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. **Leukemia**, v. 36(7), p. 1720-1748, 2022.

ALLEN, C.E.; KELLY, K.M.; BOLLARD, C.M. Pediatric lymphomas and histiocytic disorders of childhood. **Pediatric Clinics of North America**, v. 62(1), p. 139-65. 2015.

ASADOLLAHZADE, E.; GHADIRI, F.; EBADI, Z.; MOGHADASI, A.N. The benefits and side effects of gadolinium-based contrast agents in multiple sclerosis patients. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 68(8), p. 979-981, 2022.

BALBO-MUSSETTO, A *et al.* Whole body MRI with qualitative and quantitative analysis of DWI for assessment of bone marrow involvement in lymphoma. **La Radiologia Medica**, v. 122(8), p. 623-632, 2017.

BARRINGTON, S.F.; KLUGE, R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 44(Suppl 1), p. 97-110, 2017.

BARRINGTON, S.F. *et al.* Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32(27), p. 3048-58, 2014.

BERGER, A. How does it work? Positron emission tomography. **British Medical Journal**, v. 326(7404), p. 1449, 2003.

BLOXHAM, N.; BURKE, G.A.A. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma in children: successes and challenges. **Paediatrics and Child Health**, v. 31, i. 11, p. 410-414, 2021.

BRASIL Instituto Nacional de Câncer. **Câncer. Tipos de câncer. Linfoma não Hodgkin. Linfoma de Hodgkin.** Rio de Janeiro: INCA. 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-nao-hodgkin>. Acesso em 29 jul. 2023.

CARBONE, P.P.; KAPLAN, H.S.; MUSSHOF, K.; SMITHERS, D.W.; TUBIANA, M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. **Cancer Research**, v. 31(11), p. 1860-1, 1971.

CHESON, B.D.; FISHER, R.I.; BARRINGTON, S.F.; CAVALLI, F.; SCHWARTZ, L.H.; ZUCCA, E.; LISTER, T.A. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32(27), p. 3059-68, 2014.

CHO, J. Basic immunohistochemistry for lymphoma diagnosis. **Blood Research**, v. 57(S1), p. 55-61, 2022.

COX, C.P.W.; VAN ASSEMA, D.M.E.; VERBURG, F.A.; BRABANDER, T.; KONIJNENBERG, M.; SEGBERS, M. A dedicated paediatric [18F] FDG PET/CT dosage regimen. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Research**, v. 11(1), p. 65, 2021.

DEREBAS, J.; PANUCIAK, K.; MARGAS, M.; ZAWITKOWSKA, J.; LEJMAN, M. The New Treatment Methods for Non-Hodgkin Lymphoma in Pediatric Patients. **Cancers**, v. 14, p. 1569, 2022.

DIEHL, V. *et al.* GERMAN HODGKIN'S LYMPHOMA STUDY GROUP. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 348(24), p. 2386-95, 2003.

D'SOUZA, M.M.; JAIMINI, A.; BANSAL, A.; TRIPATHI, M.; SHARMA, R.; MONDAL, A.; TRIPATHI, R.P. FDG-PET/CT in lymphoma. **Indian Journal of Radiology Imaging**, v. 23(4), p. 354-65, 2013.

FERLAY, J.; COLOMBET, M.; SOERJOMATARAM, I. *et al.* Cancer statistics for the year 2020: An overview. **International Journal of Cancer**, v. 149, p. 778 - 789, 2021.

FRAMPAS, E. Lymphomas: Basic points that radiologists should know. **Diagnostic and Interventional Imaging**, v. 94, n. 2, p. 131-144, 2013.

FRIEDMAN, D.L. *et al.* Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group Study AHOD0031. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32(32), p. 3651-8, 2014.

GOODMAN, T.R.; MUSTAFA, A.; ROWE, E. Pediatric CT exposure: where we were, and where we are now. **Pediatric Radiology**, v. 49, p. 469-478, 2019.

GROVER, V.P.; TOGNARELLI, J.M.; CROSSEY, M.M.; COX, I.J.; TAYLOR-ROBINSON, S.D.; MCPHAIL, M.J. Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, v. 5(3), v. 246-55, 2015.

HOLDSWORTH, F.; WORKU, D.; BRETTON, A.L.; VELLA, C.; WALKER, E. A guide to Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: similarities and differences. **British Journal of Nursing**, v. 23, n 30(17), p. 16-22, 2021.

KHANNA, R.; SHARMA, A.D.; KHANNA, S.; KUMAR, M.; SHUKLA, R.C. Usefulness of ultrasonography for the evaluation of cervical lymphadenopathy. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 09, p. 29, 2011.

KUTANZI, K.R.; LUMEN, A.; KOTURBASH, I.; MIOUSSE, I.R. Pediatric exposures to ionizing radiation: carcinogenic considerations. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 13(11), p. 1057, 2016.

LAKHTAKIA, R.; BURNEY, I. A historical tale of two lymphomas: Part I: Hodgkin lymphoma. **Sultan Qaboos University Medical Journal**, v. 15(2), p. 202-6, 2015.

LATIFOLTOJAR, A. *et al.* Whole-body MRI for staging and interim response monitoring in pediatric and adolescent Hodgkin's lymphoma: a comparison with multi-modality reference standards including 18F-FDG-PET-CT. **European Radiology**, v. 29, n.1, p. 202–212, 2019.

LI, N.; LI, M.; ZHANG, Q.; WEI, J.; LIU, B. First-Time Diagnosis and Ultrasound Features of Extranodal Lymphoma in Children. **Journal of Clinical Oncology**, v. 12, 2022.

LISTER, T.A.; CROWTHER, D.; SUTCLIFFE, S.B.; GLATSTEIN, E.; CANELLOS, G.P.; YOUNG, R.C.; ROSENBERG, S.A.; COLTMAN, C.A.; TUBIANA, M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. **Journal of Clinical Oncology**, v. 7(11), p. 1630-6, 1989.

NAGPAL, P. *et al.* Pediatric Hodgkin lymphoma: biomarkers, drugs, and clinical trials for translational science and medicine. **Oncotarget**, v. 07(41), p. 67551-67573, 2016.

OLIVEIRA, M.C.L. *et al.* 30 years of experience with non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: a retrospective cohort study. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66(1), p. 25-30, 2020.

PHILIPS HEALTHCARE. **Aparelho de ressonância magnética Philips Achieva 1,5 Tesla**. Disponível em <https://www.philips.com.br/healthcare/solutions/magnetic-resonance>. Acesso em: 25 jul. 2023.

PICARDI, M. *et al.* Advanced-stage Hodgkin lymphoma: US/chest radiography for detection of relapse in patients in first complete remission--a randomized trial of routine surveillance imaging procedures. **Radiology**, v. 272(1), p. 262-74, 2014.

PLEWES, D.B.; KUCHARCZYK, W. Physics of MRI: a primer. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 35(5), p. 1038-54, 2012. Erratum in: **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 40(5), p. 1252, 2014.

PLOUSSI, A.; EFSTATHOPOULOS, E.P. Importance of establishing radiation protection culture in Radiology Department. **World Journal of Radiology**, v. 8(2), p. 142-7, 2016.

RADIOLOGY ONCOLOGY SYSTEMS. **Aparelho de PET CT GE Discovery 710 16 Slice PET/CT Scanners**. Disponível em <https://www.oncologysystems.com>. Acesso em: 25 jul. 2023.

ROSOLEN, A.; PERKINS, S.L.; PINKERTON, C.R.; GUILLERMAN, R.P.; SANDLUND, J.T.; PATTE, C.; REITER, A.; CAIRO, M.S. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33(18), p. 2112-8, 2015.

SHAMPO, M.A., KYLE, R.A. Karl Theodore Dussik--pioneer in ultrasound. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 70(12), p. 1136, 1995.

SHANBHAG, S.; AMBINDER, R.F. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68(2), p. 116-132, 2018.

SIEGEL, R.L.; MILLER, K.D.; FUCHS, H.E.; JERNAL, A. Cancer statistics: 2021. **A Cancer Journal for Clinicians**, v.71, n.1, p: 7-33, 2021. Erratum in: **A Cancer Journal for Clinicians**. v.71, n.4, p: 359, 2021.

STAUSS, J. *et al.* European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for 18F-FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 35(8), p. 1581-8, 2008.

ST. JUDE CHILDRENS RESEARCH HOSPITAL. **Bone marrow aspiration and biopsy**. Disponível em <https://together.stjude.org>. Acesso em: 25 jul. 2023.

SWERDLOW, S.H. *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. **Blood**, [s. l.], v. 127, n. 20, p. 2375–2390, 2016.

SYRYKH, C. *et al.* Lymph node excisions provide more precise lymphoma diagnosis than core biopsies: a French Lymphopath network survey. **Blood**, v. 140(24), p. 2573-2583, 2022.

TONNESSEN, B.H.; POUNDS, L. Radiation physics. **Journal of Vascular Surgery**, v. 53 (1 - Suppl), p. 6S-8S, 2011.

WARD, E.; DESANTIS, C.; ROBBINS, A.; KOHLER, B.; JEMAL, A. Childhood and adolescent cancer statistics 2014. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 64(2), p. 83-103, 2014.

WIJETUNGA, N.A.; IMBER, B.S.; CARAVELLI, J.F.; MIKHAEEL, N.G.; YAHALOM, J. A picture is worth a thousand words: a history of diagnostic imaging for lymphoma. **The British Journal of Radiology**, v. 94, n. 1127, 2021.

XAVIER, A.M.; GAIDANO, E.; MORRO, J.T.; HEILBRON, P.F. **Princípios básicos de segurança e proteção radiológica**. 3ª ed. Rio Grande do Sul (RS): UFRGS; 2010. Disponível em <https://www.gov.br/cnen>. Acesso em 25 jul. 2023.

XIE, M.; WANG, L.; JIANG, Q.; LUO, X.; ZHAO, X.; LI, X.; JIN, J.; YE, X.; ZHAO, K. Significance of initial, interim and end-of-therapy 18F-FDG PET/CT for predicting transformation risk in follicular lymphoma. **Cancer Cell International**, v. 21(1), p. 394, 2021.

7 CONCLUSÕES

Através do exposto, especialmente dos resultados apresentados, pode-se concluir que tanto a PET CT, quanto a WB MRI têm capacidade de detectar lesões determinadas por linfoma, inclusive com avaliação da atividade biológica. Além disso, em nenhum dos exames realizados foram detectados quaisquer efeitos adversos. Alguns aspectos inerentes aos padrões físicos de cada método e da técnica utilizada para aquisição de imagens podem determinar diferenças na quantificação e na localização das lesões, o que traz como principal consequência a diferença no estadiamento entre os métodos. Destaca-se que nos casos de avaliação de lesões torácicas, a WB MRI apresenta maiores limitações, pois, em geral são utilizadas sequências sem uso de apneia, o que acarreta artefatos de movimento. Já nos casos da medula óssea, as lesões foram demonstradas de forma mais adequada à WB MRI, na comparação com a PET CT, provavelmente devido às propriedades físicas daquele método, como realização de sequências em que avaliação óssea é mais pormenorizada. Por este motivo, em uma quantidade significativa de casos, o estadiamento final foi diferente conforme a metodologia usada. Em outros estudos foi descrito de forma variável a concordância no estadiamento do linfoma, embora na maioria dos casos tenha sido avaliada como boa. Além do resultado de concordância entre os métodos, o que torna o presente estudo diferente é demonstrar que uma das motivações seria a detecção de lesões na medula óssea à WB MRI, sem correspondência no PET CT. Por este motivo, conclui-se que há a possibilidade de que os métodos apresentem um papel complementar no estadiamento e no seguimento de crianças com linfoma, muito mais do que um caráter alternativo.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS: PERSPECTIVAS

O presente estudo apresenta limitações. A maior delas é o número de pacientes incluídos, que é um fator limitante e pode trazer heterogeneidade nos achados, embora a quantidade de lesões fosse o objetivo inicial estabelecido pelo cálculo estatístico, uma vez que não foi definido de forma arbitrária que a PET CT seria o método padrão. Outra situação que deve ser considerada é que avaliações interobservadores em cada método e reuniões de especialistas, embora diminuam a independência entre os métodos, podem fazer com que haja maior concordância e os resultados finais sejam mais satisfatórios. Finalmente, a WB MRI é o método alternativo e tem sido desenvolvida e estudada há menos tempo do que a PET CT, o que faz com que as técnicas, as definições, o conhecimento das propriedades físicas, dos padrões de imagens e das interações de cada patologia estejam em constante evolução, com os critérios sendo estabelecidos de forma dinâmica.

Diante do descrito, a possibilidade de que a complementaridade da PET CT e da WB MRI pode ser a realidade futura no estadiamento de pacientes com linfoma. Isto poderia ser realizado através da fusão da PET e da MRI, conhecida como PET MRI, unindo as vantagens de ambos os métodos, sem a necessidade de se utilizar a radiação ionizante. O fator econômico para implementação desta técnica talvez seja o maior empecilho, uma vez que para a implementação da PET CT já são limitantes, pode-se imaginar um método em que os custos são maiores somente para aquisição das máquinas.

Outro aspecto a ser avaliado é a custo-efetividade de cada um dos métodos, o que pode ser determinante na decisão de qual deles seria o ideal no estadiamento, principalmente levando-se em conta o contexto de saúde pública, onde os recursos são limitados. Levando-se em conta o grupo etário do estudo, talvez uma possibilidade seja usar de forma mista os métodos, resguardando a PET CT para momentos mais pontuais e disseminando o uso de WB MRI durante o tratamento.

Pelos motivos acima citados, novos estudos incluindo maior quantidade de pacientes para comparação entre os métodos, não somente na questão da performance diagnóstica, mas também na racionalidade da aplicação e com a avaliação de custo-efetividade trariam informações valiosas que poderiam corroborar os dados descritos no presente estudo, mas acima de tudo trazer maiores benefícios

para a população de pacientes com até 18 anos, tanto durante o tratamento da neoplasia, quanto posteriormente.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA RESPONSÁVEIS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - responsáveis

Nº do projeto: CAAE: 43070421.20000.5327

Título do Projeto: “AVALIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO E A COMPARAÇÃO COM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS EM PACIENTES PORTADORES DE LINFOMA VINCULADOS AO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE”

Você ou a pessoa pela qual você é responsável está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é comparar a detecção de lesões em pacientes portadores de Linfomas entre a Ressonância Magnética de Corpo Inteiro (WBMRI) e a Tomografia Computadorizada com emissão de Póstrons (PET CT).

Pacientes portadores de Linfomas são submetidos a diversos exames complementares, destacando-se aqueles em que se utiliza radiação ionizante, especialmente tomografias computadorizadas e PET-CT, tanto para avaliação inicial da extensão da patologia, quanto no seguimento do tratamento implementado, bem como avaliação de eventuais intercorrências. Levando-se em conta a possibilidade de ocorrerem efeitos danosos pela repetição de exames em que se utilizam radiações ionizantes, esse estudo visa demonstrar que a Ressonância Magnética de Corpo Inteiro (WBMRI) é uma alternativa segura e viável ao PET-CT no diagnóstico inicial e no seguimento do tratamento de pacientes portadores de Linfoma, principalmente crianças e adolescentes, devido à ausência de radiação ionizante e de não haver necessidade de injeção de meio de contraste para sua realização.

Esta pesquisa está sendo organizada pelo Laboratório de Pediatria Translacional localizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você autorizar o paciente a participar desta pesquisa, os procedimentos serão os seguintes:

Serão coletados dados inseridos no prontuário do participante, como dados clínicos referentes a diagnóstico, resultados de exames e tratamentos, enquanto durar o tratamento e acompanhamento do paciente nesta Instituição, conforme o padrão assistencial. Ressaltamos que apenas serão coletadas informações dos atendimentos já realizados assistencialmente, dentro do planejamento de acompanhamento do paciente em tratamento neste serviço, não será realizado nenhum procedimento adicional ou alteração no tratamento além dos já recomendados conforme indicação da equipe assistente. Além disso, pedimos a autorização para coletar as informações relativas às análises das imagens de Ressonância Magnética de Corpo Inteiro (WB MRI) e a Tomografia Computadorizada com emissão de Pósitrons (PET CT) a serem realizadas nesta Instituição. O exame de PET CT tem duração máxima de 2 horas e o exame de WB MRI tem duração máxima de 50 minutos.

Os riscos decorrentes deste estudo estão relacionados à realização da ressonância magnética, aplicando-se as mesmas contraindicações absolutas e relativas ao uso do método. Destaca-se, dentre as contraindicações absolutas, o uso de implantes cocleares (é um dispositivo eletrônico, parcialmente implantado, que visa proporcionar aos seus usuários sensação auditiva próxima ao fisiológico), o uso de desfibriladores, ou artefatos que utilizem bateria/pilhas para o funcionamento, uma vez que o campo magnético do aparelho de ressonância magnética interfere no funcionamento (eletromagnetismo). Existe a possibilidade de que algumas pessoas possam apresentar um sintoma relacionado ao procedimento como: claustrofobia, em decorrência de permanecer imóvel no interior do aparelho. Como o protocolo de corpo inteiro não requer o uso de contraste endovenoso (gadolínio), não há risco de desenvolvimento de fibrose nefrogênica, o principal efeito adverso relacionado ao contraste paramagnético. O risco de quebra de confidencialidade ao utilizar os dados é mínimo, sendo que serão tomadas todas as medidas para preservar a privacidade do participante.

A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, o estudo contribuirá com informações importantes, visto que poderá possibilitar a demonstração da aplicabilidade de outro método de imagem como alternativa para pacientes que têm alta probabilidade de submissão a radiações ionizantes durante o transcurso da doença, desde o diagnóstico inicial, assim como no seguimento do tratamento.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso o paciente decida não autorizar a participação, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o paciente recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa ao paciente e, não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da participação na pesquisa, o paciente receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o nome do paciente não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso o paciente tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Dra Mariana Bohns Michalowski, pelo telefone (51) 51-3359-8019 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h; ou ainda pelo e-mail cep@hcpa.edu.br.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura (se aplicável)

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

Rubrica do participante _____ Rubrica do pesquisador _____

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA ADULTOS

Nº do projeto: CAAE: 43070421.20000.5327

Título do Projeto: “AVALIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO E A COMPARAÇÃO COM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS EM PACIENTES PORTADORES DE LINFOMA VINCULADOS AO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE”

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo comparar a detecção de lesões em pacientes portadores de Linfomas entre a Ressonância Magnética de Corpo Inteiro (WBMRI) e a Tomografia Computadorizada com emissão de Póstrons (PET CT).

Pacientes portadores de Linfomas são submetidos a diversos exames complementares, destacando-se aqueles em que se utiliza radiação ionizante, especialmente tomografias computadorizadas e PET-CT, tanto para avaliação inicial da extensão da patologia, quanto no seguimento do tratamento implementado, bem como avaliação de eventuais intercorrências. Levando-se em conta a possibilidade de ocorrerem efeitos danosos pela repetição de exames em que se utilizam radiações ionizantes, esse estudo visa demonstrar que a Ressonância Magnética de Corpo Inteiro (WBMRI) é uma alternativa segura e viável ao PET-CT no diagnóstico inicial e no seguimento do tratamento de pacientes portadores de Linfoma, principalmente crianças e adolescentes, devido à ausência de radiação ionizante e de não haver necessidade de injeção de meio de contraste para sua realização.

Esta pesquisa está sendo organizada pelo Laboratório de Pediatria Translacional localizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você autorizar o paciente a participar desta pesquisa, os procedimentos serão os seguintes:

Serão coletados dados inseridos no prontuário do participante, como dados clínicos referentes a diagnóstico, resultados de exames e tratamentos, enquanto durar o tratamento e acompanhamento do paciente nesta Instituição, conforme o padrão assistencial. Ressaltamos que apenas serão coletadas informações dos atendimentos

já realizados assistencialmente, dentro do planejamento de acompanhamento do paciente em tratamento neste serviço, não será realizado nenhum procedimento adicional ou alteração no tratamento além dos já recomendados conforme indicação da equipe assistente. Além disso, pedimos a autorização para coletar as informações relativas às análises das imagens de Ressonância Magnética de Corpo Inteiro (WBMRI) e a Tomografia Computadorizada com emissão de Pósitrons (PET CT) a serem realizados nesta Instituição. O exame de PET CT tem duração máxima de 2 horas e o exame de WBMRI tem duração máxima de 50 minutos.

Os riscos decorrentes deste estudo estão relacionados à realização da ressonância magnética, aplicando-se as mesmas contraindicações absolutas e relativas ao uso do método. Destaca-se, dentre as contraindicações absolutas, o uso de implantes cocleares (é um dispositivo eletrônico, parcialmente implantado, que visa proporcionar aos seus usuários sensação auditiva próxima ao fisiológico), o uso de desfibriladores, ou artefatos que utilizem bateria/pilhas para o funcionamento, uma vez que o campo magnético do aparelho de ressonância magnética interfere no funcionamento (eletromagnetismo). Existe a possibilidade de que algumas pessoas possam apresentar um sintoma relacionado ao procedimento como: claustrofobia, em decorrência de permanecer imóvel no interior do aparelho. Como o protocolo de corpo inteiro não requer o uso de contraste endovenoso (gadólíneo), não há risco de desenvolvimento de fibrose nefrogênica, o principal efeito adverso relacionado ao contraste paramagnético. O risco de quebra de confidencialidade ao utilizar os dados é mínimo, sendo que serão tomadas todas as medidas para preservar a privacidade do participante.

A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, o estudo contribuirá com informações importantes, visto que poderá possibilitar a demonstração da aplicabilidade de outro método de imagem como alternativa para pacientes que têm alta probabilidade de submissão a radiações ionizantes durante o transcurso da doença, desde o diagnóstico inicial, assim como no seguimento do tratamento.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa ao paciente e, não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da participação na pesquisa, o paciente receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o nome do paciente não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso o paciente tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Dra Mariana Bohns Michalowski, pelo telefone (51) 51-3359-8019 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h; ou ainda pelo e-mail cep@hcpa.edu.br.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

APÊNDICE C - ROTEIRO DE LIGAÇÃO TELEFÔNICA

Nº do projeto: CAAE: 43070421.20000.5327

Bom dia/Boa tarde, o meu nome é _____ [inserir nome do pesquisador que está realizando a ligação e que faça parte da equipe de pesquisa], sou pesquisador do projeto que está sendo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre“AVALIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO E A COMPARAÇÃO COM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS EM PACIENTES PORTADORES DE LINFOMA VINCULADOS AO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE. “.

Poderia falar com o Sr/ a Sra _____ [Inserir o nome do paciente/potencial participante]

O objetivo do projeto é comparar a detecção de lesões em pacientes portadores de Linfomas entre a Ressonância Magnética de Corpo Inteiro (WBMRI) e a Tomografia Computadorizada com emissão de Pósitrons (PET CT). Pacientes portadores de Linfomas são submetidos a diversos exames complementares, destacando-se aqueles em que se utiliza radiação ionizante, especialmente tomografias computadorizadas e PET-CT, tanto para avaliação inicial da extensão da patologia, quanto no seguimento do tratamento implementado, bem como avaliação de eventuais intercorrências. Levando-se em conta os efeitos danosos das radiações ionizantes, esse estudo visa demonstrar que a Ressonância Magnética de Corpo Inteiro (WBMRI) é uma alternativa segura e viável ao PET-CT no diagnóstico inicial e no seguimento do tratamento de pacientes portadores de Linfoma, principalmente crianças e adultos jovens, devido à ausência de radiação ionizante e de uso de meio de contraste para sua realização.

Estou ligando para convidar o senhor (a) ou a pessoa pela qual você é responsável a participar desta pesquisa, pois verificamos que você ou a pessoa pela qual você é responsável teve diagnóstico de Linfoma, pelas equipes de Oncologia, Hematologia, Hematologia Pediátrica e Oncologia Pediátrica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e necessitou realizar o exame de PET CT e o exame de WBMRI.

[incluir onde paciente possui vínculo assistencial e critério de inclusão ou porque está sendo convidado].

Ressaltamos que caso não tenha interesse em participar, isto não interfere em nada no seu atendimento ou em consultas e exames já agendados.

Se estiver de acordo, pergunte em qual contato de preferência gostaria de receber o Termo de Compromisso Livre e Esclarecido do projeto.

Contato para envio do TCLE (email/Whatsapp/mensagem):

Você gostaria de participar: Sim

Não

Em caso de concordância aplicar o instrumento. - Farei uma pergunta em relação ao acesso ao seu prontuário.

Se aceitar, mas preferir responder por telefone em outro momento:

- Pedir que informe qual o melhor momento para realizar a entrevista por telefone.

Retorno em _____

Se não aceitar, agradecer pelo tempo e atenção.

Perguntar se a pessoa possui mais alguma dúvida e ressaltar que os contatos dos pesquisadores e do CEP estão no Termo enviado.

Pesquisador responsável:

Contato disponibilizado:

Observação: Este roteiro é apenas um guia para o diálogo, sendo que os pesquisadores tomarão todo o cuidado para evitar qualquer constrangimento, bem como responderão perguntas ou dúvidas adicionais que se apresentem durante a ligação.

Dados a serem preenchidos pelo pesquisador depois da ligação:

PARTICIPANTE:

Dia da ligação:

Hora da ligação:

Gravação da ligação Sim Não

Pesquisador que realizou a ligação:

Assinatura do Pesquisador:

ANEXO A - CLASSIFICAÇÃO DE NEOPLASIAS LINFÓIDES, HISTIOCÍTICAS E DENDRÍTICAS (OMS 2022)

MATURE B-CELL NEOPLASMS

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA

MONOCLONAL B-CELL LYMPHOCYTOSIS

 CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TYPE

 NON-CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TYPE

B-CELL PROLYMPHOCYTIC LEUKEMIA

SPLENIC MARGINAL ZONE LYMPHOMA

HAIRY CELL LEUKEMIA

SPLENIC B-CELL LYMPHOMA/LEUKEMIA, UNCLASSIFIABLE

 SPLENIC DIFFUSE RED PULP SMALL B-CELL LYMPHOMA

 HAIRY CELL LEUKEMIA-VARIANT

LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA

 WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA

IMMUNOGLOBULIN M (IGM) MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE (MGUS)

 IGM MGUS, PLASMA CELL TYPE

 IGM MGUS, NOT OTHERWISE SPECIFIED (NOS)

PRIMARY COLD AGGLUTININ DISEASE

HEAVY CHAIN DISEASES

 MU HEAVY CHAIN DISEASE

 GAMMA HEAVY CHAIN DISEASE

 ALPHA HEAVY CHAIN DISEASE

PLASMA CELL NEOPLASMS

 NON-IGM MGUS

 MULTIPLE MYELOMA (PLASMA CELL MYELOMA)

MULTIPLE MYELOMA, NOS

MULTIPLE MYELOMA WITH RECURRENT GENETIC ABNORMALITY

MULTIPLE MYELOMA WITH CCND FAMILY TRANSLOCATION

MULTIPLE MYELOMA WITH MAF FAMILY TRANSLOCATION

MULTIPLE MYELOMA WITH NSD2 TRANSLOCATION

MULTIPLE MYELOMA WITH HYPERDIPLOIDY

SOLITARY PLASMACYTOMA OF BONE

EXTRAOSSEOUS PLASMACYTOMA

MONOCLONAL IG DEPOSITION DISEASES

IG LIGHT CHAIN AMYLOIDOSIS (AL)

LOCALIZED AL AMYLOIDOSIS

LIGHT CHAIN AND HEAVY CHAIN DEPOSITION DISEASE

EXTRANODAL MARGINAL ZONE LYMPHOMA OF MUCOSA-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE (MALT LYMPHOMA)

PRIMARY CUTANEOUS MARGINAL ZONE LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER

NODAL MARGINAL ZONE LYMPHOMA

PEDIATRIC NODAL MARGINAL ZONE LYMPHOMA

FOLLICULAR LYMPHOMA

IN SITU FOLLICULAR NEOPLASIA

DUODENAL-TYPE FOLLICULAR LYMPHOMA

BCL2-R-NEGATIVE, CD23-POSITIVE FOLLICLE CENTER LYMPHOMA

PRIMARY CUTANEOUS FOLLICLE CENTER LYMPHOMA

PEDIATRIC-TYPE FOLLICULAR LYMPHOMA

TESTICULAR FOLLICULAR LYMPHOMA

LARGE B-CELL LYMPHOMA WITH IRF4 REARRANGEMENT

MANTLE CELL LYMPHOMA

IN SITU MANTLE CELL NEOPLASIA

LEUKEMIC NON-NODAL MANTLE CELL LYMPHOMA

DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA, NOS

GERMINAL CENTER B-CELL SUBTYPE

ACTIVATED B-CELL SUBTYPE

LARGE B-CELL LYMPHOMA WITH 11Q ABERRATION

NODULAR LYMPHOCYTE PREDOMINANT B-CELL LYMPHOMA

T CELL/HISTIOCYTE-RICH LARGE B-CELL LYMPHOMA

PRIMARY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

PRIMARY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA OF THE TESTIS

PRIMARY CUTANEOUS DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA, LEG TYPE

INTRAVASCULAR LARGE B-CELL LYMPHOMA

HHV-8 AND EPSTEIN-BARR VIRUS–NEGATIVE PRIMARY EFFUSION-BASED LYMPHOMA

EPSTEIN-BARR VIRUS–POSITIVE MUCOCUTANEOUS ULCER

EPSTEIN-BARR VIRUS–POSITIVE DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA, NOS

DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA ASSOCIATED WITH CHRONIC INFLAMMATION

FIBRIN-ASSOCIATED DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

LYMPHOMATOID GRANULOMATOSIS

EPSTEIN-BARR VIRUS–POSITIVE POLYMORPHIC B-CELL LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER, NOS

ALK-POSITIVE LARGE B-CELL LYMPHOMA

PLASMABLASTIC LYMPHOMA

HHV-8–ASSOCIATED LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS

MULTICENTRIC CASTLEMAN DISEASE

HHV-8–POSITIVE GERMINOTROPIC LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER

HHV-8–POSITIVE DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA, NOS

PRIMARY EFFUSION LYMPHOMA

BURKITT LYMPHOMA

HIGH-GRADE B-CELL LYMPHOMA, WITH MYC AND BCL2 REARRANGEMENTS

HIGH-GRADE B-CELL LYMPHOMA WITH MYC AND BCL6 REARRANGEMENTS

HIGH-GRADE B-CELL LYMPHOMA, NOS

PRIMARY MEDIASTINAL LARGE B-CELL LYMPHOMA

MEDIASTINAL

GRAY-ZONE

LYMPHOMA

CLASSIC HODGKIN LYMPHOMA

NODULAR SCLEROSIS CLASSIC HODGKIN LYMPHOMA

LYMPHOCYTE-RICH CLASSIC HODGKIN LYMPHOMA

MIXED CELLULARITY CLASSIC HODGKIN LYMPHOMA

LYMPHOCYTE-DEPLETED CLASSIC HODGKIN LYMPHOMA

MATURE T-CELL AND NK-CELL NEOPLASMS

T-CELL PROLYMPHOCYTIC LEUKEMIA

T-CELL LARGE GRANULAR LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

CHRONIC LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER OF NK CELLS

ADULT T-CELL LEUKEMIA/LYMPHOMA

EPSTEIN-BARR VIRUS-POSITIVE T-CELL/NK-CELL LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS OF CHILDHOOD

HYDROA VACCINIFORME LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER

CLASSIC

SYSTEMIC

SEVERE MOSQUITO BITE ALLERGY

CHRONIC ACTIVE EPSTEIN-BARR VIRUS DISEASE, SYSTEMIC (T-CELL AND NK-CELL PHENOTYPE) SYSTEMIC EPSTEIN-BARR VIRUS-POSITIVE T-CELL LYMPHOMA OF CHILDHOOD

EXTRANODAL NK/T-CELL LYMPHOMA, NASAL TYPE

AGGRESSIVE NK-CELL LEUKEMIA

PRIMARY NODAL EPSTEIN-BARR VIRUS-POSITIVE T-CELL/NK-CELL LYMPHOMA

ENTEROPATHY-ASSOCIATED T-CELL LYMPHOMA

TYPE II REFRACTORY CELIAC DISEASE

MONOMORPHIC EPITHELIOTROPIC INTESTINAL T-CELL LYMPHOMA

INTESTINAL T-CELL LYMPHOMA, NOS

INDOLENT CLONAL T-CELL LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

INDOLENT NK-CELL LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

HEPATOSPLENIC T-CELL LYMPHOMA

MYCOSIS FUNGOIDES

SÉZARY SYNDROME

PRIMARY CUTANEOUS CD30+ T-CELL LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS

LYMPHOMATOID PAPULOSIS

PRIMARY CUTANEOUS ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA

PRIMARY CUTANEOUS SMALL/MEDIUM CD4+ T-CELL LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER

SUBCUTANEOUS PANNICULITIS-LIKE T-CELL LYMPHOMA

PRIMARY CUTANEOUS GAMMA-DELTA T-CELL LYMPHOMA

PRIMARY CUTANEOUS ACRAL CD8+ T-CELL LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER

PRIMARY CUTANEOUS CD8+ AGGRESSIVE EPIDERMOTROPIC CYTOTOXIC T-CELL LYMPHOMA

PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA, NOS

FOLLICULAR HELPER T-CELL LYMPHOMA

FOLLICULAR HELPER T-CELL LYMPHOMA, ANGIOIMMUNOBLASTIC TYPE
(ANGIOIMMUNOBLASTIC T-CELL LYMPHOMA)

FOLLICULAR HELPER T-CELL LYMPHOMA, FOLLICULAR TYPE

FOLLICULAR HELPER T-CELL LYMPHOMA, NOS

ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA, ALK POSITIVE

ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA, ALK NEGATIVE

BREAST IMPLANT–ASSOCIATED ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA

IMMUNODEFICIENCY-ASSOCIATED LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS

POSTTRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS

NONDESTRUCTIVE POSTTRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS

PLASMACYTIC HYPERPLASIA POSTTRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE
DISORDER

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS POSTTRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE
DISORDER

FLORID FOLLICULAR HYPERPLASIA POSTTRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE
DISORDER

POLYMORPHIC POSTTRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER

MONOMORPHIC POSTTRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER (B-CELL AND T-
CELL/NK-CELL TYPES)

CLASSIC HODGKIN LYMPHOMA POSTTRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER

OTHER IATROGENIC IMMUNODEFICIENCY-ASSOCIATED LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS

HISTIOCYTIC AND DENDRITIC CELL NEOPLASMS

HISTIOCYTIC SARCOMA

LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS

LANGERHANS CELL SARCOMA

INDETERMINATE DENDRITIC CELL HISTIOCYTOSIS

INTERDIGITATING DENDRITIC CELL SARCOMA

ALK-POSITIVE HISTIOCYTOSIS

DISSEMINATED JUVENILE XANTHOGRANULOMA

ERDHEIM-CHESTER DISEASE

ROSAI-DORFMAN-DESTOMBES DISEASE

FOLLICULAR DENDRITIC CELL SARCOMA

FIBROBLASTIC RETICULAR CELL SARCOMA

EPSTEIN-BARR VIRUS-POSITIVE INFLAMMATORY FOLLICULAR DENDRITIC CELL/FIBROBLASTIC
RETICULAR CELL TUMOR

ANEXO B - CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS PARA REALIZAÇÃO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

- Bombas de infusão (inclusive implantáveis)
- Cápsula endoscópica e monitor de medida de pH (pHmetria)
- Cateter de Swan-Ganz e qualquer outro cateter com eletrodos ou dispositivo eletrônico
- Clamp carotídeo do tipo Poppen-Blaylock
- Clipes de aneurisma cerebral ferromagnéticos (antes de 1995 todos são). Não pode realizar RM os modelos em aço inox 17-7PH e 405
- Desfibrilador implantável
- Fios guias intravasculares
- Fios metálicos de localização pré-cirúrgica mamária (exceto aqueles especificamente compatíveis)
- Fixadores ortopédicos externos metálicos não-removíveis
- Halos cranianos
- Holter
- Implantes dentários magnéticos
- Marcapasso (cardíaco e outros)
- Monitor de PIC (pressão intracraniana)
- Neuroestimuladores e moduladores (espinhais/medulares, intestinais, vesicais e outros)
- Prótese coclear metálica, implantes otológicos e aparelhos auditivos não removíveis
- Próteses internas ortopédicas em pacientes anestesiados, com rebaixamento do nível de consciência, ou conscientes com perda de sensibilidade no local da prótese

ANEXO C - CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS PARA REALIZAÇÃO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

- Aparelhos auditivos (necessário remover). O implante auditivo do tipo sistema BAHA não é contraindicado desde que se remova o ímã/bateria externo
- Implantes otológicos, como tubos de ventilação, são feitos de titânio, teflon ou silicone e podem ser utilizados a depender da marca e modelo. Isto também é válido para algumas próteses de cadeia ossicular
- Cabos de marcapasso epicárdico sem o aparelho conectado são considerados seguros. Cabos de marcapasso intravenosos, mesmo isolados, são contraindicados
- Cânula de traqueostomia metálica (trocar por cânula plástica)
- Claustrofobia (depende do tipo de exame, possibilidade de sedação e tamanho do tubo) - preferencialmente realizar nos aparelhos Espree (Unidades Morumbi, Jardins e Ibirapuera) e ou GE da Unidade Perdizes
- Clipes de aneurisma cerebral fracamente ferromagnéticos (checar data de colocação, modelo, etc). A falta destas informações contraindica a realização do exame. É permitido no 1,5 T os modelos Phynox, Elgyloy, Mp35N, aço inox austenítico, titânio alloy ou titânio puro
- Clipes Hemostáticos: alguns modelos são liberados, porém os modelos a seguir são contraindicados: The resolution (Boston Scientific Corp), Long Clip (HX-600-90L Olympus), Quick clip 2 (HX-201LR-135, HX-201UR-135 Olympus), Quick clip 2 (HX-201LR-135L, HX-201UR-135L Olympus), TriClip Endoscopic Clipping Device (TRICLIP). Outros clipes cirúrgicos metálicos (podem realizar exame, exceto os de aneurisma cerebral)
- Clipe Hemostático gastrointestinal: Verificar o tempo de instalação, após 2 meses considerado seguro. Caso necessário fazer antes deste período submeter o paciente a uma radiografia e mostrar para o radiologista
- Filtro de veia cava (checar modelo, se não for testado - e considerado seguro - não realizar, antes de 8 semanas). Somente realizar no 1,5T
- Gestante: Evitar no primeiro trimestre
- Material metálico na órbita: Se externo (pálpebra, supercílio, etc), pode realizar no 1,5 T consciente. Se for intraorbitário (exceto prótese para glaucoma, que

está liberada), não pode realizar. Não realizar com anestesia/sedação e não realizar no 3T.

- Molas de embolização (checar modelo, se não for testado e considerado seguro - não realizar antes de 8 semanas)
- Patch transdérmico com material metálico, ou qualquer eletrodo que não seja de fibra de carbono (necessário remover)
- Piercing (necessário remover, a remoção deve ser feita pelo próprio paciente)
- Projéteis ou rastilhos metálicos por ferimento de arma de fogo (depende da localização - avaliar com radiografias)
- Próteses valvares cardíacas (mesmo metálicas), realizar somente no 1,5T
- Próteses penianas: sem contraindicação no 1,5 T, se consciente. Não fazer sob anestesia e não colocar no 3T.
- Sonda gastrointestinal com ponta metálica (remover se exame de abdome superior)
- Suturas metálicas cutâneas são seguras (exceto pontos de agraff em pacientes anestesiados ou com rebaixamentos do nível de consciência)
- Tatuagem ou maquiagem definitiva (orientação do paciente, colocação de compressa fria)