

A ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NO DIAGNÓSTICO DE TUMORES ENCEFÁLICOS PEDIÁTRICOS

RESONANCE SPECTROSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF PEDIATRIC ENCEPHALIC TUMORS

Suéllen Jacinto Benage¹

Mariele Cristina Modolo Picka²

RESUMO

Os tumores cranianos pediátricos acometem crianças e adolescentes até os 19 anos de idade. Apesar de serem agressivos e invasivos, quando diagnosticados precocemente existe grande chance de eficácia no tratamento. A espectroscopia por ressonância magnética vem sendo solicitada para a identificação do tipo e grau do tumor, onde as imagens são apresentadas em gráficos com os níveis de metabólitos dos tumores, adquirindo informações fisiopatológicas e bioquímicas. De acordo com os picos dos metabólitos apresentados em cada região anatômica é possível avaliar o grau de malignidade do tumor. O objetivo desse trabalho foi abordar o uso da espectroscopia na diferenciação dos tumores cranianos pediátricos, o que exige amplo conhecimento do tecnólogo em radiologia. Pode-se dizer que a utilização da ERM é de extrema importância para a classificação dos tumores cranianos pediátricos, pois identifica as concentrações dos metabólitos e através das observações entre as relações dessas concentrações, tem-se a confirmação do tipo histopatológico do tumor. Observou-se também que o pico dos metabólitos está diretamente relacionado a progressão do tumor sendo recomendado usar tempo de eco curto e longo durante a realização do método. Assim, pode-se afirmar que a ERM é um método de diagnóstico por imagem padrão ouro para a classificação de tumores com a vantagem de ser rápida, eficaz, não invasiva e indolor.

PALAVRAS-CHAVE: Espectroscopia. Neoplasias Cranianas Pediátricas. Ressonância Magnética.

¹Graduanda em Radiologia pela Faculdade de Tecnologia de Botucatu. Av. José Ítalo Bacchi s/n – Jardim Aeroporto – Botucatu/SP CEP 18606-855. Tel (14) 3814-3004. E-mail: suelenbenage@gmail.com

²Professora Assistente da Faculdade de Tecnologia de Botucatu. Graduada em Biomedicina. Especialista em Protozooses Médicas, Imagenologia, Docência Pedagógica e Gestão em Saúde. Mestre e Doutora em Doenças Tropicais pela Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. E-mail: maripicka@gmail.com

ABSTRACT

Pediatric brain tumors affect children and adolescents up to 19 years old. Despite being aggressive and invasive when diagnosed early there is high chance of treatment effectiveness. The magnetic resonance spectroscopy has been requested to identify the type and degree of the tumor, where the images are displayed in charts with tumors metabolites levels, acquiring pathophysiological and biochemical information. According to the peaks of metabolites presented in each anatomical region it is possible to evaluate the degree of tumor malignancy. The aim of this study was to address the use of spectroscopy in the differentiation of pediatric brain tumors, which requires extensive knowledge of the technologist in radiology. It can be said that the use of MRS is of utmost importance for the classification of pediatric brain tumors, since it identifies the concentrations of metabolites and through observations of the relationship of these concentrations, we have confirmation of the histopathological type of tumor. It was also observed that the peak of metabolites is directly related to tumor progression is recommended to use time short and long echo when performing the method. Thus, it can be stated that MRS is a method of diagnostic gold standard image for tumor classification with the advantage of being quick, effective, non-invasive and painless

KEYWORDS: Cranial Pediatric Malignancies. Magnetic Resonance. Spectroscopy.

1 INTRODUÇÃO

Dentre todas as neoplasias pediátricas, 17 à 25% ocorrem no sistema nervoso central (SNC) (KLEIHUES et al., 2002; BRASIL, 2008). Nos países desenvolvidos, são consideradas a segunda neoplasia mais frequente, depois das leucemias. Já nos países em desenvolvimento os tumores do SNC correspondem à terceira neoplasia da infância (BRASIL, 2011).

Das neoplasias registradas no Brasil, no período de 2007 à 2011, 2,7% referem-se ao câncer infanto-juvenil (0-19 anos). Destes, 9,4% representam tumores do SNC com 1.303 casos registrados (BRASIL, 2015). Para o período de 2016 a 2017, estima-se que haverá 420.310 casos de câncer no Brasil, sendo que aproximadamente 3% serão tumores pediátricos, ou seja, 12.600 novos casos de tumores entre crianças e adolescentes até os 19 anos (BRASIL, 2015).

As neoplasias cerebrais em crianças geralmente são graves e se destacam pela dificuldade de diagnóstico e tratamento precoce (BARON, 1991) e sua predominância está no sexo masculino e nos indivíduos da raça branca (DIXON, 2012; PRESTI et al., 2012).

Os tumores do encéfalo são integrados por um conjunto de diversas condições neoplásicas, que acometem áreas anatômicas e atingem todas as faixas etárias (SCHEITHAUER; BURGUER, 2007; LOUIS et al., 2007).

Os especialistas destacam que os tumores pediátricos são agressivos e mais invasivos, entretanto quando diagnosticados respondem rapidamente ao tratamento (BRASIL, 2011). O diagnóstico de tumores pediátricos em geral ocorre em torno de 2,5 a 5 semanas, enquanto os do SNC, entre 21 a 29 semanas (DANG-TAN; FRANCO, 2007).

A morbidade destas neoplasias e seu tratamento representam desafios perante aos déficits físicos, assim como as sequelas neuropsicológicas e neuroendócrinas. Para diminuir as altas taxas de mortalidade dos cânceres pediátricos, são necessárias equipes especializadas que contam com neurorradiologista, patologista, neurocirurgião, radioterapeuta e oncologista. Com o diagnóstico precoce é possível minimizar os índices de mortalidade e morbidade que estão diretamente relacionados à doença (MICHALOWSKI et al., 2012).

A Ressonância Magnética (RM) tem sido muito utilizada no estudo de tumores cerebrais, pois apresenta alta resolução na avaliação de partes moles. A espectroscopia

por ressonância magnética (ERM) concede informações bioquímicas sobre as alterações fisiopatológicas a nível celular (GRAÇA et al., 2003; BRISSON, 2014). É uma técnica que usa os mesmos princípios físicos da RM em uma sequência que permite distinguir tecidos normais e anormais através de diferentes picos metabólitos, ou seja, ao invés de imagens anatômicas a espectroscopia é representada por gráficos que evidenciam diversos picos de diferentes intensidades e radiofrequência de cada metabólito (LEITE, 2001).

Este artigo tem como objetivo realizar uma revisão da literatura em estudos que abordam o uso da ERM na diferenciação de tumores cranianos pediátricos.

Os tecnólogos de radiologia devem possuir amplo conhecimento no método, já que a espectroscopia é uma técnica não invasiva e indolor feita pela RM e que, quando bem realizada auxilia na conduta médica. Com ela é possível definir o tipo de lesão craniana antes de qualquer intervenção clínica ou cirúrgica.

2 DESENVOLVIMENTO DO ASSUNTO

A classificação dos tumores encefálicos depende da biópsia, na qual uma amostra da lesão é avaliada, e de sua localização. Assim, os tumores podem ser classificados em primários e secundários. Os denominados primários têm origem no tecido cerebral e podem ser intra-axiais, extra-axiais ou ambos (SCHEITHAUER; BURGUER, 2007; LOUIS et al., 2007). Os intra-axiais localizam-se no sistema ventricular ou parênquima cerebral, e os extra-axiais em espaço subaracnóideo ou nas meninges. Cerca de 60 % dos casos de tumores primários na infância, estão localizados na fossa posterior, já os secundários têm origem em qualquer área do corpo e metastizam-se no encéfalo (SCHEITHAUER; BURGUER, 2007; LOUIS et al., 2007; GUIMARÃES, 2008). O tipo de tumor dependerá da rapidez com que se desenvolve, sendo que a sua agressividade está diretamente relacionada ao tamanho da massa tumoral. O crescimento tumoral causa o regresso da área sadia cerebral e a proliferação excessiva de células neoplásicas (BRISSON; SANTOS, 2014).

A sintomatologia inicial varia de acordo com a área afetada e com a progressão do tumor. Uma neoplasia localizada no lobo temporal pode provocar convulsões ou afetar a comunicação. As neoplasias detectadas na área supra-selar podem resultar em desordem de uma ou várias glândulas endócrinas ou uma modificação óptica. Neoplasias que acometem região do tálamo apresentam insuficiência motora e sensorial e quando a área

atingida corresponder à parte superior do tronco cerebral e a região pineal pode ocasionar hidrocefalia obstrutiva, afetando terceiro e quarto ventrículos em consequência do crescimento da massa tumoral. A neoplasia localizada no cerebelo, acarreta vômitos, ataxia, nistagmo e por causa do aumento da hidrocefalia eleva o risco de romper os nervos cranianos individuais nas lesões do tronco cerebral (WILNE et al., 2007; WILNE; WALKER, 2010).

Na maioria das vezes os sintomas apresentados dificultam o diagnóstico por serem semelhantes com outras patologias. Em geral os sinais do câncer infantil se apresentam por sangramento, emagrecimento, palidez, alteração de visão, vômito, febre, constipação, tosse, dor de cabeça, linfadenopatia, hematúria e dor óssea ou muscular. Já nos casos de tumores do SNC acrescenta-se infecção, cefaleia de tensão e enxaqueca (BRASIL, 2011).

Geralmente, a partir da hipótese diagnóstica levantada no exame clínico, o paciente é encaminhado para exames corriqueiros de imagem, como raios x ou até mesmo a Tomografia Computadorizada (TC), salientando que no caso de pacientes em situação crítica, a TC com uso de contraste é considerada como exame de primeira escolha. A RM é realizada para confirmar os achados iniciais, ou quando o paciente demonstra uma progressão prolongada dos sintomas, sendo este um exame definitivo devido à sua alta qualidade e por realizar técnicas avançadas de espectroscopia e difusão que favorecem os profissionais na investigação da patologia encontrada e na precisão do diagnóstico (FLEMING, 2012).

As técnicas avançadas de espectroscopia e difusão realizadas na RM, podem constatar de forma adequada, a quantidade e os níveis de metabólitos químicos presentes no encéfalo (FLEMING, 2012; ALAM, 2014). Através dos resultados obtidos das imagens os marcadores tumorais são analisados, devido sua importância na evolução da doença (MUTTI; PAULA; SOUTO, 2010).

A grande diferença física entre a RM e a ERM, é que na RM usa-se informações do campo magnético para obter os dados dos prótons de água, já na ERM os dados são adquiridos através das concentrações dos metabólitos. Para que seja possível a realização da espectroscopia o aparelho precisa ter no mínimo um campo de 1,5T (STARK; BRADLEY JUNIOR, 1999).

Do ponto de vista clínico, a ERM é adquirida a partir de átomos de hidrogênio devido à sua abundância natural no organismo e sua alta sensibilidade magnética, porém outros átomos podem ser utilizados, como por exemplo, os átomos de fósforo, flúor, carbono e sódio (LEITE, 2001).

O fenômeno básico da espectroscopia é baseado no princípio do desvio químico, que destaca os sinais dos metabólitos mostrados nos gráficos. Estes sinais são caracterizados por um ou mais picos, que são separados uns dos outros por causa das frequências variadas entre eles. Essas variações de frequências dos metabólitos são identificadas em partes por milhão (ppm), porém suas concentrações devem ser maiores que 0,5-1,0 mmol/l para que as substâncias sejam detectadas pela espectroscopia (LEITE 2001; VEDOLIN, 2006).

O exame de ERM pode ser realizado pela técnica *single voxel* de volume único de interesse, que permite a produção de apenas um espectro do tecido localizado, ou pela técnica *multi voxel* que obtém múltiplos volumes de interesse e apresenta vários espectros dentro de uma área pré-selecionada. Uma diferença explícita entre as duas técnicas é a extensão da área de interesse (LEITE, 2001; NELSON, 2003).

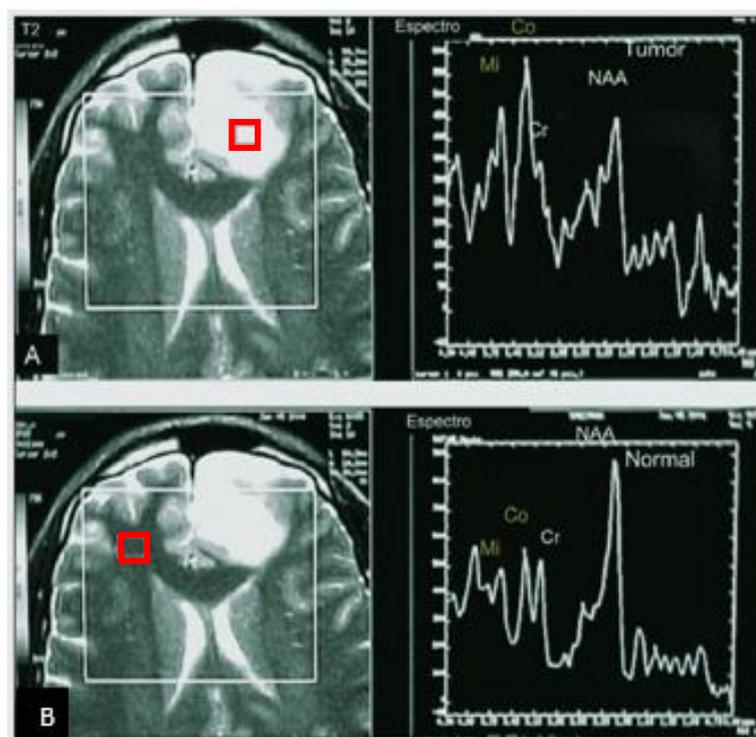
De forma geral, os metabólitos estudados em uma ERM são: N-acetilaspártato (NAA), Creatinina (Cr), Colina (Co), Lactato (Lac), Lípidio (Lip) e Mioinositol (Mi) (STADLBAUER et al., 2006, KAUPPINEN; PEET 2011). O pico de NAA é o que mais aparece no gráfico espectral, por estar presente nos neurônios, prolongamentos e dendritos. É conhecido como um marcador tumoral, pois avalia a integridade neuronal, funcionalidade e densidade da neoplasia. A Cr tem o papel de reservar energia através do metabolismo das células cerebrais e na produção de ATP, sendo considerado marcador de processos energéticos. Por sua vez a Co é responsável pela síntese, quebra da membrana celular e recomposição das células dos tumores encefálicos, sendo um importante marcador de proliferação celular. O Lac analisa os processos anaeróbicos em locais de necrose, por identificar a grande quantidade de acidose encontrada na região de interesse. O Lip marca a degradação celular, perda de mielina e também área necrosada. O Mi é encarregado de detectar a glicose no sangue e osmolaridade celular (CASTILLO et al., 1998; GRAÇA et al., 2003; BRISSON, 2014).

Quando a zona avaliada apresentar área saudável os valores dos níveis de metabólitos devem estar dentro dos seguintes critérios: NAA (2,0 ppm), Cr (3,0 - 3,9 ppm), Co (3,2 ppm), Mio (3,6 ppm) e Lip e Lac (1,3 ppm) (RAMIM, TOGNOLA, SPOTTI, 2003).

Na avaliação de neoplasias cerebrais tem sido observado aumento da Co e redução do NAA e da Cr (GRAÇA et al., 2003; BRISSON, 2014). De acordo com a combinação de Co/NAA e Co/Cr é possível avaliar tumores agressivos e diferenciar gliomas de baixo e de alto grau (PORTO et al., 2011; KOOB; GIRARD, 2014).

No astrocitoma cerebral de grau II são identificados picos de metabólitos, no qual é possível notar alterações na área tumoral, representados na figura 1, onde são detectadas elevação nos picos de Co, Cr, Mi e NAA e a relação entre eles. Quando comparados com o tecido saudável pode-se observar a diferença de uma ERM normal e alterada (ARAGÃO, 2007).

Figura 1 : Espectroscopia multi voxel de astrocitoma grau II em tecido tumoral (A) e normal (B)



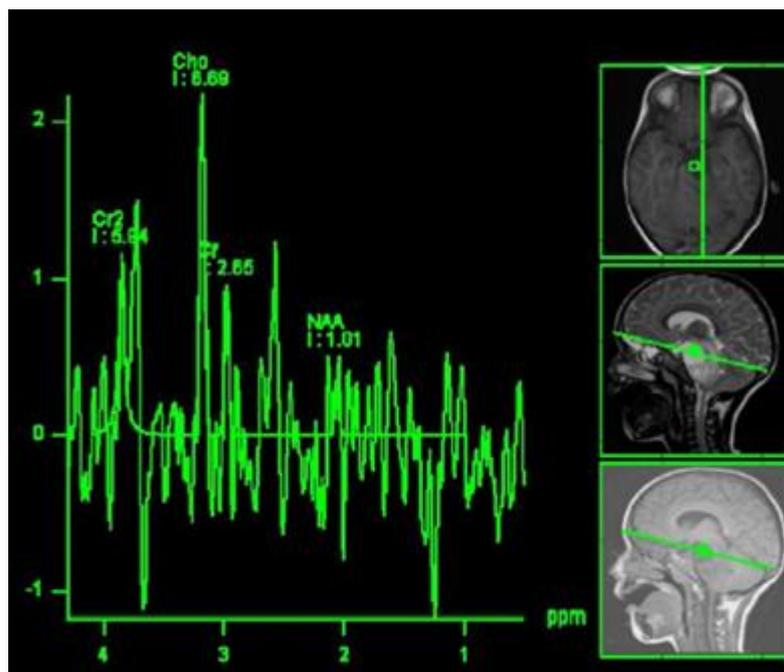
Fonte: Aragão (2007)

É interessante ressaltar que os metabólitos modificam-se dependendo da área cerebral atingida, idade do paciente e a existência de patologia, apresentando diferentes valores em tecidos tumorais (POUWELS et al., 1999). A ERM pode ser considerada um método de alta especificidade porém de baixa sensibilidade (LIMA, 2005; HUANG et al., 2008).

Em um estudo com 27 pacientes pediátricos com tumores cerebrais neurogliais, onde eram 13 do sexo masculino e 14 do sexo feminino com idade entre 1 e 14 anos, foi observado que os níveis de marcadores de progressão tumoral denominados Co/Naa, apareceram estáveis em 11 crianças e nas demais observou-se que o aumento da massa tumoral foi proporcional aos picos desses metabólitos. Os resultados elevados apontaram que quanto maior o pico maior a probabilidade de progressão do tumor (figura 2). Os

autores concluíram que a espectroscopia se destaca entre os diversos métodos de diagnósticos, graças a sua capacidade de diferenciar os tumores estáveis dos progressistas (TZIKA et al., 2004).

Figura 2: Picos de Co/NAA alterados em um paciente com a patologia localizada na protuberância anular demonstrando a progressão tumoral, identificando a graduação e confirmando o diagnóstico de astrocitoma anaplasico (Grau III).

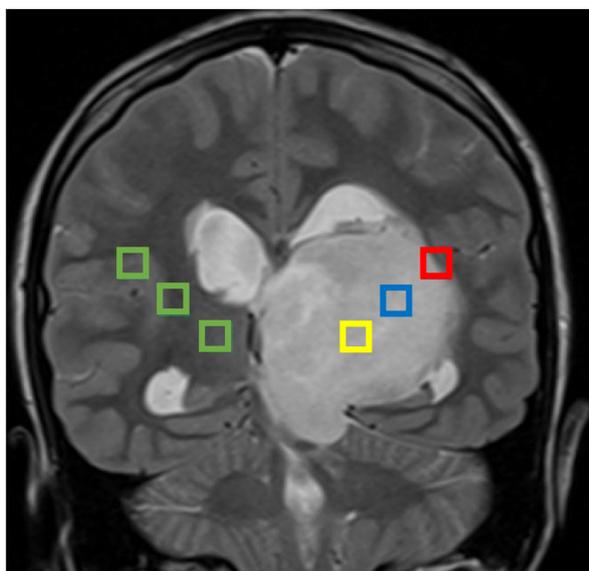


Fonte: Ferreira (2012)

Ferreira (2012), realizou um estudo com cinco crianças do sexo masculino que apresentavam gliomas como tumores primários e confirmados por biopsia. Em um aparelho de 1,5 T foi realizada a ERM e avaliados os metabólitos de diversas áreas, onde foram utilizados e comparados os valores dos voxels para análise do tecido saudável e lesionado (figura 3). Devido ao fato da amostra utilizada para esse estudo ser relativamente pequena decidiu-se avaliar individualmente a área de cada um dos voxels posicionados na patologia, onde obteve-se os seguintes resultados: a relação NAA/Co é mais significativa na comparação entre parênquima saudável/periférico ($p = 0.005$), enquanto o NAA/(Cr+Co) foi mais aparente na comparação entre parênquima saudável/central ($p = 0.008$). Pelo contrário, a relação NAA/Cr não registou qualquer alteração significativa, em nenhum dos casos. Já na comparação feita entre parênquima saudável/periférico observou-se que a diferença na relação Cho/Cr foi muito relevante ($p = 0.005$). Sendo assim conclui-se que com o uso da espectroscopia é possível investigar

a concentração de metabólitos no tecido com precisão absoluta, sendo seu uso fundamental na identificação do grau de malignidade tumoral e com a vantagem de poder auxiliar no planejamento adequado do plano terapêutico para cada paciente.

Figura 3 : Posicionamento dos voxels para a realização da espectroscopia em área saudável representada no lado esquerdo da imagem (quadrado na cor verde) e área do tumor representada pelo lado direito da imagem: zona periférica (quadrado vermelho), zona intermediária (quadrado azul) e zona central (quadrado amarelo).



Fonte: Ferreira (2012)

Orphanidou-Vlachou et al. (2013) realizaram a espectroscopia com a técnica multivoxel para identificar os biomarcadores tumorais Co e Mi, no período de 2003 à 2009, em 69 crianças com gliomas de baixo grau em fase de tratamento no hospital infantil. Os autores analisaram que os exames realizados estão de acordo com a literatura em termos de valores encontrados nos gráficos de espectro e diante do comportamento clínico e biológico dos tumores, foi observado que a elevação da Co e Mi e a baixa do Lip estão relacionados com tumor de baixo grau. Concluíram que a ERM ajuda na diferenciação de tumores cerebrais de baixo grau, evitando procedimento invasivo e melhorando o prognóstico dos pacientes.

Em uma pesquisa realizada em 10 centros internacionais entre a Europa e América do Sul, 78 pacientes com idade inferior à 16 anos apresentaram casos de tumores cerebrais como astrocitomas, ependimomas e meduloblastomas. Para uma melhor análise dos tumores foi utilizada a combinação de dois TE sendo um curto (20-32 ms) e um longo (135-136 ms). Os autores observaram que em todos os casos havia um aumento na relação

Co e Cr (3,2 – 3,0 ppm) e a elevação do pico de Lip (1,33 ppm) nos espectros com TE curto e picos de Lac (1,3 ppm) invertido no TE longo. A partir desses achados foi possível discriminar o tipo de tumor e verificar a importância em se usar ambos os TEs (curto e longo) para diagnóstico de tumores pediátricos (VICENTE et al., 2013).

Portanto, com a pesquisa bibliográfica realizada para este trabalho pode-se afirmar que a utilização da ERM é de extrema importância para a classificação dos tumores cranianos pediátricos, pois identifica as concentrações dos metabólitos e confirma o tipo histopatológico do tumor. Sabe-se também que o pico dos metabólitos está diretamente relacionado com a progressão do tumor. É um método não invasivo, indolor, rápido e eficaz para o diagnóstico de tumores cranianos em crianças quando comparado com outras técnicas de diagnóstico, trazendo comodidade para o paciente.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ERM é o método de diagnóstico por imagem padrão ouro para identificação e gradação dos tumores encefálicos pediátricos devido à sua alta qualidade e especificidade. Através da identificação das concentrações metabólicas a ERM auxilia no plano terapêutico adequado para o paciente, pois sabe-se que quanto maior o pico de certos metabólitos mais alta é a probabilidade da progressão tumoral. A utilização do TE longo e curto também aumenta a eficácia do método dando mais precisão no diagnóstico dos tumores encefálicos pediátricos.

REFERÊNCIAS

ALAM, M. S. et al. Magnetic resonance spectroscopy of enhancing cerebral lesions: Analysis of 78 histopathology proven cases. **Journal of Pakistan Medical Association**, Paquistão, v. 64, n. 10, p. 1141-5, Oct, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25823153>>. Acesso em: 14 maio 2016.

ARAGÃO, M. F. V. Espectroscopia multivoxel com tempo de eco curto: a razão colina/N-acetil-aspartato e a gradação dos astrocitomas cerebrais. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 65, n. 2, p. 286-294, Jun, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2007000200019>>. Acesso em: 11 maio 2016.

BARON, M.C. Advances in the care of children with brain tumors. **Journal of Neuroscience Nursing**, [s.l.], v. 23, n. 1, p.39-43, Feb, 1991. Disponível em: <<http://journals.lww.com/jnnonline/Abstract/1991/02000>>. Acesso em: 29 out. 2015.

BRASIL, Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade**, 2008.

BRASIL, Instituto Nacional do Câncer. Instituto Ronald McDonald. **Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente**, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Informativo vigilância do Câncer**, 2015.

BRISSEON, R. T; SANTOS, A. A. S. M. D. A ressonância magnética no diagnóstico e estadiamento dos gliomas cerebrais: a aplicação da técnica da espectroscopia de prótons. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 93, n. 3, p. 135-145, jul/set, 2014. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/103411>>. Acesso em: 12 set. 2015.

CASTILHO, et al. Proton MR Spectroscopy in neoplastic and non-neoplastic brain disorders. **Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America**, [s.l.], v. 6, n. 1, p. 1-20, fev, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9449737>>. Acesso em: 30 mar. 2016.

DANG-TAN, T; FRANCO, E. L. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. **American Cancer Society**, [s.l.], v. 110, n. 4, p. 703-713, Agu,2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620277>>. Acesso em: 15 nov. 2015.

DIXON, J; MCCARTHY A. Children's Cancer and Leukemia Group/British Paediatric Haematology Society. **Archives of Disease in Childhood**. [s.l.], v. 97, n. 1, p. A86-A87, May, 2012. Disponível em: <http://adc.bmj.com/content/97/Suppl_1/A86.3>. Acesso 07 mar. 2016.

FERREIRA, A. P. M. **Espectroscopia na caracterização de gliomas em pediatria**. 2012. 79 f. – Trabalho de conclusão de curso (Licenciatura em Radiologia), Universidade Atlântica, Barcarena, 2012. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10884/749>>. Acesso em: 24 jan. 2016.

FLEMING, A. J; Chi S. N. Brain Tumors in Children. **Current Problems in Pediatric Adolescent Health Care**. Boston, v. 42, n. 4, p. 80-103, apr, 2012. Disponível em: <[http://www.cppah.com/article/S1538-5442\(11\)00227-6](http://www.cppah.com/article/S1538-5442(11)00227-6)> Acesso em: 11 mar. 2016.

GRAÇA, J. et al. Avaliação dos gliomas cerebrais por técnicas avançadas de ressonância magnética. **Acta Médica Portuguesa**, [s.l.], v. 16, n. 3, p. 117-123, maio/jun, 2003. Disponível em: <<http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/1176>>. Acesso em: 5 Set. 2015.

GUIMARÃES J. R. Q, **Manual de Oncologia**. 3. ed. São Paulo, BBS editora, 2008 p. 1672.

HUANG, C. F. et al. Diffusion magnetic resonance imaging as an evaluation of the response of brain metastases treated by stereotactic radiosurgery. **SurgicalNeurology**, [s.l.], v. 69, n. 1, p. 62-8, jan, 2008. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/med/18054618>>. Acesso em: 15 Nov. 2015.

KAUPPINEN, R. A; PEET, A. C. Using magnetic resonance imaging and spectroscopy in cancer diagnostics and monitoring. **Cancer Biology &Therapy**, [s.l.], v. 12, n. 8, p.

665-79, sep/oct, 2011. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/cbt.12.8.18137>>. Acesso em: 09 mar. 2016.

KLEIHUES P. et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, [s.l.], v. 61, n. 3, p.215-225, Mar, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895036>>. Acesso em: 22 nov. 2015.

KOOB, M; GIRARD, N. Tumeurs cérébrales: particularités chez l'enfant. **Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle**, [s.l.] v. 95, n. 10, p. 953-972, oct, 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211570614003026>>. Acesso em: 30 mar. 2016.

LEITE C. C. Espectroscopia de prótons por ressonância magnética, **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. V-VI, jan/fev, 2001. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842001000100001>. Acesso em: 22 out. 2015.

LIMA E.C. Estudo feito do contraste paramagnético na amplitude e largura dos picos dos metabólitos na espectroscopia com múltiplos volumes de interesse em pacientes com tumores intracranianos. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 38, n. 6, p. 466, nov/dez, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842005000600020>. Acesso em: 10 out. 2015.

LOUIS, D. N. et al. The 2007 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. **Acta Neuropathologica**. [s.l.], v. 114, n. 2, p. 97-109, july, 2007. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s00401-007-0243-4>>. Acesso em: 25 de nov. 2015.

MICHALOWSKI, M.B. et al. Diagnóstico precoce em oncologia pediátrica: uma urgência médica. **Boletim Científico de Pediatria**, Rio Grande do Sul, v. 1, n. 1, p. 13-18, abr/jun, 2012. Disponível em: <http://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/131210152055bcped_12_01_04.pdf>. Acesso em: 04 jan. 2016.

MUTTI, C. F; PAULA, C. C; SOUTO, M. D. Assistência à Saúde da Criança com Câncer na Produção Científica Brasileira. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 1, p. 71-83, fev/mar, 2010. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/index.asp?conteudo=n_56/v01/sumario.asp&volume=56&numero=1>. Acesso em: 15 jan. 2016.

NELSON, S. J. Multivoxel Magnetic Resonance Spectroscopy of Brain Tumors 1. **Molecular Cancer Therapeutics**, [s.l.], v. 2, n. , p. 497-507, may, 2003. Disponível em: <<http://mct.aacrjournals.org/content/2/5/497.short>>. Acesso em: 31 mar. 2016.

POUWELS, P. J. et al. Regional Age Dependence of Human Brain Metabolites from Infancy to Adulthood Detected by Quantitative Localized Proton MRS. **Pediatric Research**. [s.l.], v. 46, n. 4, p. 474-85, may, 1999. Disponível em: <<http://www.nature.com/pr/journal/v46/n4/abs/pr19992844a.html>>. Acesso em: 12 nov. 2015.

PRESTI, P. F. et al. Estudo epidemiológico de câncer na adolescência em centro de referência. **Revista Paulista de Pediatria**. São Paulo, v. 30, n. 2, p. 210-6, 2012. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822012000200009>>. Acesso em: 28 mar. 2016.

PORTO, L. et al. MR spectroscopy differentiation between high and low grade astrocytomas: a comparison between paediatric and adult tumors. **European Journal of Paediatric Neurology**. [s.l.], v. 15, n. 3, p. 214-21, may, 2011. Disponível em: <[http://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798\(10\)00193-5/](http://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(10)00193-5/)>. Acesso em: 17 dez. 2015.

RAMIM, S. L.; TOGNOLA, W. A.; SPOTTI, A. R. Proton magnetic resonance spectroscopy: clinical applications in patients with brain lesions. **São Paulo Medical Journal**. São Paulo, v. 121, n. 6, p. 254-259, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151631802003000600008&script=sci_arttext&lng=es>. Acesso em: 31 maio 2016.

STARK, D.D; BRADLEY JUNIOR, W.G. Espectroscopia. In: MATSON, G.B; WEINER, M.W. **Ressonância Magnética**. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1999. v. 1. cap. 9, p. 181-214

STADLBAUER, A. et al. Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high-spatial-resolution proton MR spectroscopic imaging. **Radiology**, Chicago, v. 238, n. 3, p. 958-69, mar, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424238>>. Acesso em: 16 jan. 2016.

SCHEITHAUER, B. W; BURGER, P. C. Tumors of the Nervous System. **Armed Forces Institute of Pathology**, v. 7, n. 4, Washington, 2007.

TZIKA, A. A. et al. Spectroscopic and perfusion magnetic resonance imaging predictors of progression in pediatric brain tumors. **Cancer**. [s.l.], v. 100, n. 6, p. 1246-1256, Mar, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15022293>> .Acesso em: 10 mar. 2016.

VEDOLIN, L. M. **Ressonância magnética cerebral e espectroscopia de prótons por ressonância magnética na investigação de pacientes com mucopolissacaridose**. 2006. 106 f. – Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10183/10737>>. Acesso em: 13 maio 2016.

VICENTE, J. et al. Accurate classification of childhood brain tumours by in vivo 1H MRS – A multi-centre study. **European Journal of Cancer and Clinical Oncology**. [s.l.], v. 49, n. 3, p. 658-667, Feb, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.09.003>>. Acesso em: 13 maio 2016.

ORPHANIDOU-VLACHOU, E. et al. 1H magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of paediatric low grade brain tumours. **European Journal of Radiology**. [s.l.], v. 82, n. 6, p. e295-e301, jun, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.01.030>>. Acesso em: 16 mar. 2016.

WILNE, S; Walker, D. Spine and spinal cord tumours in children: A diagnostic and therapeutic challenge to healthcare systems. **Archives of Disease in Childhood – Education and Practice**. [s.l.], v. 95, n. 2, p. 47-54, Apr, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351151>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

WILNE, S. et al. Walker Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Oncology**. [s.l.], v. 8, n. 8, p. 85–695, Aug, 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204507702073>>. Acesso em: 10 mar. 2016.