

Desempenho Intelectual Pós Tratamento de Câncer: Um Estudo com Crianças

Intellectual Outcome After Cancer Treatment: A Study with Children

Izabel Hazin*, Danielle Garcia, Ediana Gomes, Débora Leite,
Bruna Balaban, Amanda Guerra & Carolina Vilar
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil

Resumo

Na atualidade cresce a preocupação com a neurotoxicidade do tratamento antineoplásico e o neurodesenvolvimento. O objetivo deste estudo foi comparar o impacto da modalidade de tratamento sobre a capacidade intelectual de 22 sobreviventes de Tumores de Fossa Posterior e Leucemia Linfóide Aguda com idades entre seis e 14 anos. Participantes com astrocitoma foram submetidos à cirurgia; aqueles com meduloblastoma à cirurgia, à quimioterapia sistêmica e à radioterapia de crânio e neuróxeo (54Gy) e; aqueles com LLA à quimioterapia sistêmica e intratecal. Apenas os participantes com astrocitoma obtiveram desempenho dentro do esperado. Observou-se contrastes estatisticamente significativos entre os grupos, notadamente entre as crianças com meduloblastoma e as demais nos escores não verbais. Sugere-se que a combinação cirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia potencializou as sequelas cognitivas, e reforça-se a hipótese de que a radioterapia acarreta danos à substância branca. A quimioterapia intratecal associada à sistêmica promoveu impactos significativos sobre o funcionamento executivo.

Palavras-chave: Inteligência, leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras, meduloblastoma, astrocitoma, radioterapia.

Abstract

Concerns about the neurotoxicity of antineoplastic treatment and neurodevelopment are increasing nowadays. The aim of this study was to compare the impact of treatment modality on intellectual functioning of 22 survivors of Posterior Fossa Tumors and Acute Lymphoblastic Leukemia aged from six to 14 years. The astrocytoma group underwent surgery; the medulloblastoma group underwent surgery, systemic chemotherapy, and cranial and neuraxis radiation (54Gy); the LLA group underwent systemic and intrathecal chemotherapy. Only the astrocytoma group obtained average performance. Significant contrasts were obtained between groups, especially among the medulloblastoma group and others in non-verbal scores. Results suggest that the combination of surgery, radiotherapy and systemic chemotherapy increase the cognitive sequelae and enhance the hypothesis that radiation damages white matter. The association between intrathecal and systemic chemotherapy leads to significant impact on executive functioning.

Keywords: Intelligence, precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma, medulloblastoma, astrocytoma, radiotherapy.

Anteriormente à década de 1960, o prognóstico em termos da sobrevivência das crianças com tumores cerebrais e leucemia linfóide aguda era desfavorável, de modo a não serem mencionadas preocupações acerca dos possíveis efeitos adversos tardios decorrentes de seu tratamento. Contudo, se por um lado ao longo dos últimos 30 anos, a sobrevivência de crianças com tumores de SNC (sistema

nervoso central) aumentou consideravelmente, graças ao alto grau de sofisticação terapêutica, por outro vem se tornando cada vez mais evidente a presença de sequelas cognitivas resultantes da neurotoxicidade do tratamento antineoplásico, o que fez crescer a preocupação com o impacto do tratamento dos tumores de SNC e leucemias sobre o desenvolvimento cognitivo e os processos de aprendizagem (Rieken et al., 2011).

Os países em desenvolvimento ainda se confrontam com obstáculos importantes à cura do câncer, dentre os quais podem ser destacados o retardo no diagnóstico, as altas taxas de mortalidade precoce e o abandono do tratamento. No Brasil, o câncer é a doença que mais mata crianças e adolescentes, realidade que se torna ainda mais

* Endereço para correspondência: Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes, Departamento de Psicologia, Av. Senador Salgado Filho, s/n, Lagoa Nova, Natal, RN, Brasil 59078-000. Caixa postal: 1622. E-mail: izabel.hazin@gmail.com
O presente estudo é fomentado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

devastadora em áreas distantes dos grandes centros industriais do país, notadamente nas regiões Norte e Nordeste, as quais se encontram em desvantagem no que diz respeito ao acesso a serviços de saúde e educação (Instituto Nacional do Câncer [INCA], 2014). A defasagem socioeconômica repercute no nível educacional e na saúde da população, interferindo significativamente no diagnóstico e no tratamento do câncer infantil – muitas vezes tardios – e, conseqüentemente, na possibilidade de reabilitação em caso de sobrevida (Hazin, Dellatollas, Garcia, Pedrosa, & Pedrosa, 2011). Apesar da persistência destas dificuldades em regiões periféricas do Brasil, o aumento nos índices de sobrevida de crianças com câncer também pode ser constatado, conquanto de maneira mais discreta se comparado aos grandes centros urbanos. Igualmente aos demais centros, a sobrevida nestas regiões vem acompanhada de sequelas neurocognitivas adversas – ocasionadas tanto pela própria neoplasia quanto pela agressividade terapêutica, acrescidas da influência devastadora dos fatores de risco representados pelos baixos indicadores socioeconômicos (Moxon-Emre et al., 2014).

Da totalidade dos casos de câncer diagnosticados no Brasil, aproximadamente 35% serão de leucemia, sendo 75% de leucemia linfóide aguda, e 15% serão de tumores de sistema nervoso central, dos quais 60% ocorrerão na região da fossa posterior, com destaque para os astrocitomas e meduloblastomas (INCA, 2014). Os astrocitomas são *gliomas de baixo grau* geralmente associados a curso clínico relativamente benigno, devido, sobretudo, à lentidão mitótica de suas células e à sua natureza histológica discreta e bem circunscrita – fatores que favorecem a ressecção cirúrgica completa e a isenção de tratamentos anti-neoplásicos complementares. Os *meduloblastomas*, por sua vez, são tumores embrionários fortemente malignos de linhagem neuroectodérmica e de pior prognóstico, com histologia caracterizada por alto grau de celularidade e potencial mitótico, grande potencial de infiltração e alta propensão à disseminação através do líquor e ao longo do neuro-eixo. Estes fatores acarretam a necessidade de intervenções terapêuticas mais agressivas, complementares à cirurgia de ressecção: a quimioterapia e radioterapia crânio-espinhal acrescida de reforço na fossa posterior (Moxon-Emre et al., 2014).

As leucemias são doenças clonais originárias da transformação maligna de células progenitoras hematopoiéticas da medula óssea, que sofrem mutação genética espontânea que lhes conferem uma vantagem proliferativa e de sobrevivência ou um prejuízo da diferenciação. Esse clone neoplásico prolifera-se até substituir o parênquima medular normal, com prejuízo da hematopoiese e posterior disseminação pelo organismo (Cristofani, 2012; Melo & Silveira, 2013). A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma doença maligna resultante de sucessivos defeitos genéticos de células progenitoras da linhagem linfóide e da proliferação clonal destas células precursoras anormais na medula óssea, originando células leucêmicas denominadas *linfoblastos* que substituem as células normais

do sangue através do bloqueio da produção de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas. O tratamento padrão para crianças diagnosticadas com LLA tem sido a quimioterapia intratecal (fármacos lançados diretamente no líquido cefalorraquidiano) combinada à quimioterapia sistêmica, realizada em período de 30 a 36 meses (Cazé, Bueno, & Santos, 2010; INCA, 2014; Melo & Silveira, 2013; Pui, Meshinchi, Carrol, & Arceci, 2011).

No que diz respeito ao impacto cognitivo relacionado ao tratamento do câncer infantil, ressalta-se que tanto a lesão neoplásica – no caso dos tumores – quanto a terapia adjuvante administrada em ambos os subgrupos de forma isolada ou combinada, encontram-se na condição de potenciais agentes neurotóxicos. Saliencia-se que as alterações cognitivas resultantes da ação da quimioterapia intratecal e da radioterapia craniana dependerão da interação complexa de diversos fatores, dentre os quais se destacam a natureza, localização e extensão da lesão, a inserção sociocultural da criança, a qualidade e a quantidade de estimulação ambiental, a idade da criança no momento do diagnóstico e, conseqüentemente, o contexto maturacional do SNC. Em co-atuação, estas variáveis irão exercer importante papel no processo de reorganização do cérebro, determinando o curso de seu desenvolvimento após uma lesão (Hazin et al., 2011; Reddick et al., 2014).

Apesar das controvérsias na literatura acerca dos impactos cognitivos causados pela quimioterapia quando administrada isoladamente, existem consensos a respeito de impactos nos domínios do processamento visual, funcionamento viso-motor, atenção e funcionamento executivo. Alterações em funções cognitivas específicas, como atenção, velocidade de processamento, memória, compreensão verbal, habilidades viso-espaciais e funcionamento viso-motor são também relacionadas a efeitos tardios ocasionados pela quimioterapia intratecal (Temming & Jenney, 2010).

Embora déficits cognitivos estejam associados ao uso de quimioterapia endovenosa ou intratecal (Gomes, Leite, Garcia, Maranhão, & Hazin, 2012; Nelson, Compton, Patel, Jacob, & Harper, 2013), os déficits mais expressivos parecem resultar do uso da radioterapia craniana (Reddick et al., 2014). Estudos demonstram que a exposição à radiação resulta em perda generalizada de substância branca e cinzenta ao longo de todo o tecido cerebral. Entretanto, estudos recentes vêm apontando que tais efeitos incidem de forma expressiva em regiões hipocâmpais, cujo impacto se torna ainda mais deletério por atingir regiões de intensa atividade de neurogênese (Rodgers, Trevino, Zawaski, Gaber, & Leasure, 2013). Nesse sentido, a redução do volume de substância branca, decorrente do impacto na mielinização, vascularização e da supressão da proliferação de células, parece estar no cerne das alterações cognitivas encontradas em pacientes submetidos à radioterapia de crânio (Brinkman et al., 2012; Palmer et al., 2012; Rieken et al., 2011; Watanabe et al., 2011).

Os efeitos cognitivos encontrados em crianças submetidas à irradiação craniana, em geral, abrangem o

funcionamento intelectual, o desempenho acadêmico, memória, atenção e, em especial, a velocidade de processamento (Palmer et al., 2013). Tais impactos culminam no comprometimento da aquisição de novas habilidades e informações, resultando em decréscimos significativos e progressivos nos escores de QI (Rodgers et al., 2013).

Os efeitos lesionais causados pela radioterapia craniana na população pediátrica apresentam peculiaridades importantes, resultantes tanto da complexidade inerente à condição de desenvolvimento, quanto pelo atravessamento deste processo por uma condição patológica, da qual decorrerão desvios fundamentais do processo normal de maturação e desenvolvimento através da incorporação de mecanismos de reorganização (Mello et al., 2006). Em lesões desmielinizantes, como aquelas causadas pela ação da radioterapia, os próprios mecanismos de reorganização pós-lesão, via plasticidade neural, encontram-se comprometidos, tendo em vista a afecção à substância branca, um dos principais componentes neste processo. Este aspecto se agrava devido ao fato de que falhas na aquisição de habilidades cognitivas primárias - adquiridas ao longo de determinados períodos críticos em idades precoces, podem resultar em perdas consideráveis na aquisição futura de habilidades cognitivas que as têm como substrato. Assim, a lesão causada pela radioterapia põe em xeque a noção de que a infância seria invariavelmente marcada por maior plasticidade e potencial de recuperação quando comparada à fase adulta (Cantelmi, Schweizer, & Cusimano, 2008; Holland, 2013; Mello et al., 2006).

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi comparar o impacto da modalidade do tratamento anti-neoplásico (cirurgia isolada; cirurgia e radioterapia associada à quimioterapia sistêmica; quimioterapia intratecal associada à quimioterapia sistêmica) sobre a capacidade intelectual de crianças sobreviventes de tumores de fossa posterior e leucemia linfóide aguda.

Materiais e Métodos

Participantes

Participaram deste estudo 22 (vinte e duas) crianças e adolescentes sobreviventes do câncer infantil e fora de tratamento há pelo menos 1 ano, com idades entre 6 e 14 anos, de ambos os sexos, oriundos de dois estados da região Nordeste do Brasil. Os participantes foram selecionados a partir dos seguintes critérios de inclusão:

1. Estarem na faixa etária entre 6 a 16 anos, intervalo este contemplado pelo instrumento de avaliação de inteligência selecionado para o estudo (WISC III);
2. Diagnóstico histológico de LLA, astrocitoma ou meduloblastoma, sem histórico de metástases;
3. Terem sido submetidos a protocolo terapêutico padrão para o tratamento de suas respectivas neoplasias (LLA – quimioterapia sistêmica + quimioterapia intratecal; Astrocitoma – neurocirurgia; Meduloblastoma – neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia de crânio e neuroeixo);

4. Ausência de alterações neuropsiquiátricas e sensoriais (não corrigidas), outras neoplasia ou outros quadros com possíveis alterações cognitivas associadas;

5. Assinatura do TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) pelos pais e/ou responsáveis

A Tabela 1 apresenta os principais dados clínicos e sociodemográficos das crianças participantes.

Instrumentos

No presente estudo utilizou-se as Escalas Wechsler de Inteligência para Crianças – WISC-III para a avaliação da capacidade intelectual dos participantes, em 2 a 3 sessões de aproximadamente 50 minutos. A opção por este instrumento é justificada pela ampla utilização do mesmo em estudos similares realizados em diferentes países, o que possibilita a comparação de dados brasileiros com aqueles de outras realidades socioculturais. WISC-III é composta por 13 subtestes que, quando agrupados de modo específico, fornecem três escalas de QI: QI Total (QIT), QI Verbal (QIV) e QI de Execução (QIE) e; quatro Índices Fatoriais: Compreensão Verbal (ICV), Organização Perceptual (IOP), Resistência à Distração (IRD) e Velocidade de Processamento (IVP).

Análise de Dados

Este estudo adotou formato transversal, com o objetivo de identificar as semelhanças e diferenças na capacidade intelectual entre os três subgrupos de crianças diagnosticadas com câncer, através de ferramentas estatísticas descritivas e inferenciais. A distribuição da amostra foi verificada através do teste Shapiro-Wilk e os dados atenderam à hipótese de normalidade. A verificação dos contrastes entre os subgrupos estudados foi obtida através do teste ANOVA (*one-way*), seguido do *Post Hoc* LSD, com o objetivo de identificar os efeitos intelectivos possivelmente associados aos tratamentos do câncer infantil. Todas as análises foram processadas através do *software* PASW versão 18, adotando o nível de significância de 5% ($p < 0,05$), para a rejeição da hipótese nula.

Considerações Éticas

O presente estudo encontra-se em conformidade com a resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde, tendo sido submetido à aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa da Liga Norte Rio-grandense Contra o Câncer e do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), tendo sido aprovado respectivamente em 03 de dezembro de 2008 e 07 de outubro de 2009, através dos pareceres nº 037/037/2008 e nº 1560/2009.

Resultados

A Tabela 2 apresenta o desempenho médio das crianças dos três subgrupos para cada escore fornecido pela WISC-III.

Tabela 1
Dados Clínicos e Sociodemográficos das Crianças Participantes do Estudo

Variáveis	Grupos		
	LLA (n=10)	Astrocitoma (n=6)	Meduloblastoma (n=6)
Sexo (masculino/feminino)	3/7	2/4	2/4
Idade ao diagnóstico (média; desvio-padrão)	2-7 (4,1; 1,85)	3-10 (6,1; 2,63)	2-11 (7,5; 3,44)
Idade na avaliação (média; desvio-padrão)	6-12 (8,9; 1,59)	7-11; (9; 1,41)	8-14 (10,3; 2,16)
Tratamento	Quimioterapia Sistêmica + Quimioterapia Intratecal (Protocolo GBTLI-99)	Cirurgia	Cirurgia, Quimioterapia e Radioterapia de crânio e neuro-eixo (Protocolo Parker)
Fármacos utilizados na quimioterapia	Metotrexato, Citarabina Dexametasona Prednisona Vincristina L-asparaginase Daunorrubicina Ciclofosfamida 6-Mercaptopurina Citarabina Doxorrubicina Tioguanina	NA	Vincristina Cisplatina Carmustina
Dosagem da Radioterapia	NA	NA	36 Gy no crânio e neuro-eixo + 18 Gy em leito tumoral = 54 Gy

Nota. LLA= Leucemia Linfóide Aguda; NA= Não se aplica.

Tabela 2
Desempenho Médio das Crianças Participantes nos Escores da WISC-III

		QIV	QIE	QIT	ICV	IOP	IRD	IVP
ASTROCITOMA	Média	111	104	108	109	103	110	101
	DP	13,49	11,95	12,44	13,97	11,65	12,44	5,82
MEDULOBLASTOMA	Média	94	72	82	95	75	89	69
	DP	19,08	14,03	17,08	19,54	13,58	15,46	6,91
LLA	Média	87	90	88	91	91	82	90
	DP	16,09	6,95	11,18	17,76	8,82	11,15	9,18

Nota. QIV = QI Verbal da WISC-III; QIE – QI de Execução da WISC-III; QIT – QI Total da WISC-III; ICV = Índice Fatorial Compreensão Verbal da WISC-III; IOP = Índice Fatorial Organização Perceptual da WISC-III; IRD = Índice Fatorial Resistência à Distração da WISC-III; IVP = Índice Fatorial Velocidade de Processamento da WISC-III.

Observa-se que as crianças com astrocitoma obtiveram desempenho médio dentro do esperado, enquanto as crianças com meduloblastoma e LLA obtiveram rebaixamentos nos escores. Comparativamente, as crianças com LLA

obtiveram melhor resultado que as crianças com meduloblastoma em todos os índices, a exceção dos escores verbais (QIV e ICV) e no índice fatorial Resistência à Distração (IRD).

Tabela 3

Verificação, através de ANOVA One-Way seguida de Post Hoc LSD, de Diferenças nos QI's da WISC-III para os Três Grupos em Função da Variável Diagnóstico da Criança

	Meduloblastoma							Astrocitoma						
	QIV	QIE	QIT	ICV	IOP	IRD	IVP	QIV	QIE	QIT	ICV	IOP	IRD	IVP
LLA	QIV	0,425						0,013						
	QIE		0,003						0,026					
	QIT			0,393						0,008				
	ICV				0,619						0,053			
	IOP					0,012						0,044		
	IRD						0,315						0	
	IVP							0						0,011
Astrocitoma	QIV	0,099												
	QIE		0											
	QIT			0,003										
	ICV				0,179									
	IOP					0								
	IRD						0,008							
	IVP							0						

Nota. Diferenças estatisticamente significativas ($p \leq 0,05$) = valores em negrito; QIV = QI Verbal da WISC-III; QIE = QI de Execução da WISC-III; QIT = QI Total da WISC-III; IOP = Índice Organização Perceptual da WISC-III; IRD = Índice Resistência à Distração da WISC-III; IVP = Índice Velocidade de Processamento da WISC-III.

A Tabela 3 apresenta os achados resultantes da investigação dos contrastes entre os grupos no que diz respeito aos escores de QI e índices fatoriais da WISC-III.

No que diz respeito ao QI Verbal, identifica-se diferenciação significativa entre os grupos de crianças com astrocitoma e LLA, em favor dos primeiros, enquanto as crianças com LLA tiveram desempenho levemente inferior à média neste escore. Neste domínio, as crianças com meduloblastoma não obtiveram contrastes significativos com nenhum dos grupos, apresentando média de desempenho dentro do esperado.

No que concerne ao QI de Execução, foram encontrados contrastes estatisticamente significativos na diferenciação de todos os grupos entre si. Embora sejam observados contrastes importantes entre o desempenho das crianças dos grupos LLA e astrocitoma neste domínio, os maiores contrastes foram verificados nas comparações de ambos os grupos com as crianças diagnosticadas e tratadas de meduloblastoma. Esta diferenciação obedece a seguinte ordem de desempenho: astrocitoma (classificação média); LLA (classificação média) e; meduloblastoma (classificação limítrofe).

No que tange ao QI Total, a ordem de desempenho se manteve: astrocitoma, (classificação média); LLA (classi-

ficação média inferior) e; meduloblastoma, (classificação média inferior). Foram significativas as diferenças entre os grupos LLA e astrocitoma e deste último com o grupo de meduloblastoma. Entretanto, não foi possível verificar a presença de contrastes estatisticamente significativos entre os grupos LLA e meduloblastoma.

Os resultados obtidos no índice de Compreensão Verbal (ICV) revelam que não foi encontrada diferenciação significativa entre os três grupos estudados e que os mesmos alcançaram média de desempenho dentro do esperado para este índice.

No Índice de Organização Perceptual (IOP) foram obtidas diferenças estatisticamente significativas na diferenciação de todos os grupos entre si. Ressalta-se que embora neste índice sejam observadas diferenças relevantes entre o desempenho das crianças dos grupos LLA e astrocitoma, as médias de desempenho destes grupos estão dentro do esperado. Diferenças significativas foram constatadas entre os desempenhos das crianças e adolescentes diagnosticados com meduloblastoma, em comparação com os dos demais grupos. Esta diferenciação obedece à seguinte ordem de desempenho: astrocitoma (classificação média); LLA (classificação média) e; meduloblastoma (classificação limítrofe).

Quanto ao Índice de Resistência à Distração (IRD) foram encontrados contrastes estatisticamente significativos entre os grupos LLA e astrocitoma e deste com o grupo de meduloblastoma. É possível observar que a média de desempenho obtida pelos diferentes grupos apresenta a seguinte configuração: astrocitoma (classificação média inferior), meduloblastoma (classificação média inferior) e; LLA (classificação limítrofe). Uma análise mais acurada destes dados evidencia que a baixa pontuação alcançada pelas crianças com LLA está diretamente associada ao baixo desempenho no subteste de Aritmética que junto ao subteste Dígitos compõem o referido índice.

No que concerne ao Índice de Velocidade de Processamento (IVP) os resultados foram semelhantes aos dados encontrados em QIE e IOP. Portanto, foram observados contrastes com significância estatística na diferenciação de todos os grupos entre si. As principais diferenças foram constatadas entre os resultados obtidos pelo grupo com meduloblastoma e os demais grupos. A comparação entre os sobreviventes de LLA e astrocitoma resultou em diferença estatisticamente significativa, entretanto estes dois grupos alcançaram desempenho dentro do esperado. Esta diferenciação obedece à seguinte ordem de média desempenho: astrocitoma (classificação média); LLA (classificação média) e; meduloblastoma (classificação deficiência cognitiva).

Discussão

Os resultados obtidos pelo presente estudo, oriundos da aplicação da Escala Weschler – WISCIII indicam diferenças importantes no âmbito da capacidade intelectual global dos subgrupos que compuseram o estudo. O melhor desempenho global foi obtido pelas crianças diagnosticadas com astrocitoma, seguidas das crianças com LLA e, por fim, o subgrupos das crianças com meduloblastoma.

Diferenças significativas puderam ser observadas entre o desempenho das crianças com LLA e Astrocitoma Pilocítico em favor destas últimas. Hipóteses podem ser levantadas para a compreensão destes achados. De um modo geral, as crianças com tumores benignos, como no caso dos astrocitomas, são tratadas exclusivamente por via cirúrgica. Essa abordagem terapêutica acarreta prejuízos cognitivos induzidos pela expansão neoplásica e pelo trauma mecânico, decorrente do ato cirúrgico, às estruturas da fossa posterior, contudo, segundo a literatura médica, esses efeitos são agudos e passíveis de atenuação via plasticidade neural, com grande potencial de reorganização pós-lesão (Rønning, Sundet, Tønnessen, Lundara, & Helseth, 2005).

As crianças com diagnóstico de LLA, todavia, receberam como terapêutica a administração intratecal de fármacos quimioterápicos, cujas sequelas cognitivas associadas a curto e longo prazo ainda são controversas. Os efeitos neuropsicológicos mais comumente encontrados em crianças tratadas apenas com esta modalidade de quimioterapia envolvem o processamento visual, o funcionamento viso-motor, atenção e funcionamento executivo,

os quais coadunam para um desempenho rebaixado em testes de inteligência. Esse padrão de funcionamento tem sido referido como semelhante aos achados em crianças tratadas com radioterapia, diferindo apenas em intensidade e severidade (Anderson & Kunin-Batson, 2009). Tal dado auxilia na compreensão dos resultados deste estudo na escala total da WISC III, que apontam a ausência de contrastes significativos entre os grupos LLA, com desempenho qualitativamente superior e tratado com associação de quimioterapia sistêmica e intratecal, e de Meduloblastoma, tratados com associação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

As crianças diagnosticadas com meduloblastoma aparecem neste estudo como aquelas com maiores rebaixamentos cognitivos. Este dado sugere que a radioterapia, terapêutica utilizada para a abordagem desse tipo tumoral, parecer ser a modalidade de tratamento com maior potencial de impacto sobre o funcionamento neurocognitivo. Estudos têm demonstrado que, dentre as modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento de tumores malignos, a radioterapia é a abordagem mais frequentemente relacionada à incidência e severidade de efeitos neurocognitivos adversos, podendo afetar intensamente o funcionamento cognitivo das crianças com tumores de SNC. Apesar dos esforços no sentido de reduzir a toxicidade do tratamento radioterápico, um grande percentual de crianças sobreviventes experimenta dificuldades acadêmicas e atrasos de aprendizagem. Os efeitos cognitivos encontrados em crianças submetidas à irradiação craniana abrangem o funcionamento intelectual, o desempenho acadêmico (em especial da matemática), memória, atenção e velocidade de processamento (Palmer et al., 2013).

No domínio da inteligência verbal, os resultados obtidos apontam para diferenças importantes no desempenho entre as crianças com astrocitoma e LLA, favorecendo o primeiro grupo, e para a ausência de contrastes entre as crianças com meduloblastoma e os demais grupos. Este domínio abarca as dimensões da manipulação de símbolos abstratos, da qualidade da educação formal e estimulação do ambiente, da compreensão, da formação de conceitos, da memória e fluência verbal (Cunha, 2000). O rebaixamento apresentado pelas crianças com LLA neste domínio pode ser explicado pelo desempenho significativamente abaixo da média identificado no subteste Aritmética. Este investiga o conhecimento matemático escolar, mas depende fundamentalmente da memória operacional para sua execução, uma vez que as crianças ouvem verbalmente um problema e devem resolvê-lo mentalmente, sem ajuda de lápis e papel. Estudos atuais têm sugerido que o domínio das funções executivas, em especial a memória operacional, a flexibilidade cognitiva e a iniciação despontam como zonas de fragilidade para os grupos clínicos de crianças e adultos sobreviventes de LLA (Krull et al., 2013; Walsh et al., 2015).

O domínio manipulativo ou não-verbal da inteligência tem sido apontado como sendo mais susceptível a interferências de lesões cerebrais. Este é tomado como medida

da organização perceptual, capacidade de planejamento, aprendizagem não-verbal e habilidade para pensar e manipular estímulos visuais com rapidez de velocidade (Cunha, 2000). É interessante verificar que os resultados desta pesquisa demonstram presença de padrão ascendente nos déficits verificados entre as crianças com astrocitoma, LLA e meduloblastoma, nesta ordem, o que indica que os maiores prejuízos neste domínio podem ser observados nas crianças submetidas à terapia adjuvante (quimioterapia intratecal ou radioterapia de crânio e neuroeixo) para o tratamento do câncer. Observa-se também que foram encontrados contrastes mais evidentes na comparação entre o grupo de crianças com meduloblastoma e os demais, indicando que este se diferencia de forma bastante expressiva face aos outros subgrupos, com resultados significativamente mais desfavoráveis neste domínio, classificados no patamar limítrofe. Este resultado é condizente com os achados da literatura, que apontam os efeitos cumulativos do tratamento do câncer. Dessa forma, a combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia de crânio e neuroeixo parece potencializar os prejuízos cognitivos (Anderson & Kunin-Batson, 2009).

O domínio manipulativo das Escalas Weschler tem sido associado ao funcionamento do hemisfério direito, rico em fibras longas mielinizadas, que conectam áreas localizadas a maiores distâncias no córtex, de modo que se encontram neste maior disponibilidade axonal e, portanto, maior concentração de substância branca. Dessa forma, o hemisfério direito, cuja atuação encontra-se fortemente relacionada às habilidades de natureza não-verbal, pode ser afetado de forma mais acentuada pela ação da radiação através da redução de substância branca, notadamente durante a infância, e isto poderia estar subjacente à intensidade dos déficits encontrados nas crianças com meduloblastoma (Palmer et al., 2013).

Os dados oriundos da análise dos desempenhos obtidos pelos grupos nos índices fatoriais da WISCIII são bastante significativos. Salienta-se que os quatro índices fatoriais que compõem a WISCIII refletem aspectos específicos do funcionamento cognitivo. Segundo Figueiredo (2000) o índice Compreensão Verbal seria uma dimensão mais pura e precisa do domínio verbal. Na análise de discrepâncias no desempenho dos grupos neste índice observou-se a ausência de diferenças estatisticamente significativas. Além disso, os dados encontrados revelam que todos os grupos alcançaram médias de desempenho dentro do esperado.

O índice fatorial de organização perceptual (IOP) se constitui como indicador ainda mais preciso de inteligência não-verbal, possibilitando a avaliação das habilidades visoespaciais, da aprendizagem e raciocínio não-verbal, da capacidade de planejamento e capacidade para manipular estímulos visuais de forma rápida. Nesta medida todos os grupos se diferenciaram entre si, seguindo o mesmo padrão encontrado no QIE, com destaque para o desempenho inferior do grupo composto por pacientes com meduloblastoma (classificação limítrofe) que apresentou, dentre

os grupos, a única média de desempenho abaixo do esperado e as maiores diferenças significativas em relação aos demais grupos. Hazin et al., (2011) apontam que impactos desta natureza podem estar relacionados com a velocidade com que a informação é processada em níveis mentais e psicomotores e está diretamente associada à alteração na densidade de substância branca, notadamente resultante da exposição à radioterapia craniana.

O índice fatorial resistência à distração (IRD) investiga as habilidades de flexibilidade cognitiva, atenção auditivo-verbal, memória auditiva imediata, processamento sequencial e memória operacional, sendo estas vinculadas ao domínio do funcionamento executivo. Neste estudo, a comparação entre os grupos, identificou contrastes significativos entre os desempenhos dos grupos de LLA e astrocitoma, a favor do segundo. Adicionalmente, apesar de não terem sido identificadas diferenças significativas entre os grupos de LLA e meduloblastoma, ressalta-se a diferença de sete pontos no desempenho médio dos grupos neste índice, a favor do segundo. Tais achados sugerem que o grupo de LLA submetido à terapia intratecal seria o mais suscetível a déficits em mecanismos atencionais.

Estudos que avaliaram o desempenho cognitivo pós-tratamento em crianças diagnosticadas com LLA submetidas apenas ao tratamento quimioterápico, enquanto profilaxia do SNC, corroboram com esses dados e apontam que as funções cognitivas que comumente se encontram mais prejudicadas são atenção, memória e funcionamento executivo (Gomes et al., 2012). Os autores sugerem que esses déficits estejam diretamente relacionados ao uso da combinação MADIT (metotrexato, citarabina e dexametasona intratecal), drogas administradas pela via intratecal que atingem o fluido cérebro-espinhal (FCE).

Por fim, o último e quarto fator, o Índice de Velocidade de Processamento (IVP), reflete a velocidade psicomotora e velocidade mental para resolver problemas não-verbais, avaliando também a capacidade de planejar, organizar e desenvolver estratégias. Suas habilidades incluem-se em dois domínios, pois processamento implica cognição e velocidade, possuindo portanto componentes comportamentais e cognitivos. Os desempenhos obtidos pelos grupos neste índice foram responsáveis por contrastes estatisticamente significativos na comparação entre todos os grupos, destacando-se que os grupos astrocitoma e LLA obtiveram desempenho dentro do esperado, enquanto as crianças com meduloblastoma apresentaram aqui seus maiores déficits (classificação deficiência cognitiva).

Diversos estudos apontam que a ação da radioterapia sobre a velocidade de processamento de informações levam à lentificação no ritmo de aquisição de novas aprendizagens (Palmer et al., 2013). Este aspecto, acrescido do caráter tardio e progressivo deste impacto, em muitos casos se manifesta através de decréscimos de QI, que à primeira vista e erroneamente, pode levar à crença de que as crianças perdem capacidades cognitivas previamente adquiridas. Entretanto, ressalta-se que esta perda não

ocorre, de modo que aprendizagens anteriores em geral são mantidas em crianças com meduloblastoma, havendo uma maior dificuldade na aquisição de novas aprendizagens. Sugere-se que este aspecto pode estar subjacente à relativa preservação do domínio verbal - no caso da WISC-III mais associado à inteligência cristalizada, bem como ao prejuízo verificado no domínio não verbal - mais associado à inteligência fluida. Esta hipótese pode ser reforçada pelo fato de que, em condições normais de desenvolvimento, a inteligência fluida está fortemente relacionada à velocidade de processamento, habilidade que se encontra prejudicada em crianças com meduloblastoma (Palmer et al., 2013).

Há uma grande diversidade de estudos em oncologia pediátrica que indicam forte relação entre a utilização de radiação e a redução de substância branca - implicada na mielinização das estruturas cerebrais, e subjacente a esse fator, decréscimos da velocidade de processamento, na memória de trabalho e na capacidade intelectual (Hazin et al., 2011). Sugere-se que os prejuízos advindos da administração da radioterapia craniana são potencializados por agir incisivamente sobre o processo de mielinização através da substância branca - um dos principais agentes da plasticidade neural e dos processos de reorganização após uma lesão neurológica - notadamente em áreas cerebrais específicas, como o corpo caloso e o hipocampo (Blomstrand et al., 2012; Cantelmi et al., 2008; Palmer et al., 2012).

Considerações Finais

De modo geral, o presente estudo observou que a quimioterapia intratecal e a sistêmica utilizadas no tratamento da LLA parecem estar diretamente associadas a déficits na atenção e no funcionamento executivo (Krull et al., 2013; Walsh et al., 2015). A combinação entre neurocirurgia, quimioterapia intratecal e radioterapia de crânio e neuroeixo - adotada nos protocolos de tratamento de crianças com meduloblastoma, parecem potencializar os danos cognitivos, notadamente através da redução da velocidade de processamento de informações (Reddick et al., 2014; Rodgers et al., 2013).

Tais resultados fornecem importantes subsídios para a compreensão acerca do percurso empreendido pelo SNC em desenvolvimento diante de condições neurológicas distintas, diferentes abordagens terapêuticas, bem como no contexto de diferentes quadros maturacionais e conjunturais e da influência de múltiplas variáveis clínicas e socioculturais. Ademais, endossam a discussão em torno do caráter dinâmico e multifacetado do neurodesenvolvimento e da dinâmica do funcionamento cognitivo no transcurso da maturação do sistema nervoso, diante da presença de agressores às suas estruturas em desenvolvimento. Por sua vez, reforça a necessidade de desenvolvimento de protocolos terapêuticos que busquem minimizar os impactos da radioterapia, considerando aspectos protetores da neurogênese quando do uso desta técnica (Blomstrand et al., 2012).

Ressaltam-se algumas limitações importantes ao estudo. O baixo número de sobreviventes e a conseqüente dificuldade em ter acesso a tais crianças acarretaram um baixo efetivo amostral. Adicionalmente, aponta-se como possibilidade de avanço neste domínio a consideração de dados oriundos de exames de neuroimagem, em especial, medidas de anisotropia fracionada através de imagens obtidas por tensor de difusão.

Por fim, constata-se que os resultados obtidos pelo presente estudo reforçam os achados de diversas pesquisas em todo o mundo. Porém, tais resultados contribuem e avançam em duas direções complementares, sendo a primeira o ineditismo de estudos brasileiros associando o diagnóstico de neoplasias e seus respectivos tratamentos ao desenvolvimento de sequelas neurocognitivas. Em segundo, destaca-se o fato desta pesquisa ter sido realizada na região nordeste do país, com crianças atendidas por serviços públicos de saúde, comumente diagnosticadas tardiamente, o que representa agravamento do quadro clínico, adoção de terapêuticas mais agressivas e redução das chances de cura e reabilitação. Espera-se que tais achados sejam traduzidos em políticas públicas que contemplem a capacitação profissional possibilitando o diagnóstico precoce, bem como sirvam de subsídios para propostas de intervenção nos âmbitos da saúde e educação.

Referências

- Anderson, F. S., & Kunin-Batson, A. S. (2009). Neurocognitive late effects of chemotherapy in children: The past 10 years of research on brain structure and function. *Pediatric Blood & Cancer*, 52, 159-164. doi:10.1002/pbc.21700
- Blomstrand, M., Broading, N., Rosenschöld, P., Vogellus, I., Merino, G., Kiil-Berthlesen, A., ... Björk-Eriksson, T. (2012). Estimated clinical benefit of protecting neurogenesis in the developing brain during radiation therapy for pediatric medulloblastoma. *Neuro-Oncology*, 14(7), 882-889. doi:10.1093/neuonc/nos120
- Brinkman, T. M., Reddick, W. E., Luxton, J. L., Glass, J. O., Sabin, N. D., Srivastava, D. K., ... Krull, K. R. (2012). Cerebral white matter integrity and executive function in adult survivors of childhood medulloblastoma. *Neuro-Oncology*, 14(Suppl. 4), 25-36. doi:10.1093/neuonc/nos214
- Cantelmi, D., Schweizer, T. A., & Cusimano, M. D. (2008). Role of the cerebellum in the neurocognitive sequelae of treatment of tumours of the posterior fossa: An update. *The Lancet Oncology*, 9, 569-576. doi:10.1016/S1470-2045(08)70148-7
- Cazé, M. O., Bueno, D., & Santos, M. E. F. (2010). Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para Leucemia Linfocítica Aguda Infantil. *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, 30(1), 5-12.
- Cristofani, L. M. (2012). Leucemia linfóide aguda. In V. Odone Filho, P. T. Maluf Jr., L. M. Cristofani, M. T. A. Almeida, & R. A. P. Teixeira (Eds.), *Doenças neoplásicas da criança e do adolescente* (pp. 3-18). Barueri, SP: Manole.
- Cunha, J. A. (2000). *Psicodiagnóstico V*. Porto Alegre, RS: Artmed.
- Figueiredo, V. (2000). WISC III. In J. A. Cunha (Ed.), *Psicodiagnóstico V* (pp. 603-614). Porto Alegre, RS: Artmed.

- Gomes, E. R. O., Leite, D. S., Garcia, D., Maranhão, S., & Hazin, I. (2012). Neuropsychological profile of patients with acute lymphoblastic leucemia. *Psychology & Neuroscience*, 5(2), 175-182. doi:10.3922/j.pnsns.2012.2.07
- Hazin, I., Dellatolas, G., Garcia, D., Pedrosa, F., & Pedrosa, A. (2011). Intellectual impairment after treatment for medulloblastoma and astrocytoma in childhood: The Brazilian experience. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 33(7), 506-515. doi:10.1097/MPH.0b013e3182260e7c
- Holland, A. (2013). Neuropsychological comparison of pediatric medulloblastoma and pilocytic astrocytoma: Existing knowledge and future directions. *The New School Psychology Bulletin*, 10(1), 1-20.
- Instituto Nacional do Câncer. (2014). *Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, RJ: Autor.
- Krull, K. R., Zhang, N., Santucci, A., Srivastava, D. K., Krasin, M. J., Kun, L. E., ...Armstrong, G. T. (2013). Long-term decline in intelligence among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation. *Blood*, 122(4), 550-553. doi:10.1182/blood-2013-03-487744
- Mello, C. B., Miranda, M. C., Feldman, C., Sinnes, E. G., Barbosa, T., Beltrami, M. C., ...Muszkat, M. (2006). Abordagem interdisciplinar em lesões encefálicas na infância. In C. B. Mello, M. C. Miranda, & M. Muszkat (Eds.), *Neuropsicologia do desenvolvimento: Conceitos e abordagens* (pp. 223-236). São Paulo, SP: Memnon.
- Melo, M., & Siveira, C. (2013). *Leucemias e linfomas*. Rio de Janeiro, RJ: Rubio.
- Moxon-Emre, I., Bouffet, E., Taylor, M. D., Laperriere, N., Scantlebury, N., Law, N., ...Mabbott, D. (2014). Impact of craniospinal dose, boost volume, and neurologic complications on intellectual outcome in patients with medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 32, 1-10. doi:10.1200/JCO.2013.52.3290
- Nelson, M. B., Compton, P., Patel, S. K., Jacob, E., & Harper, R. (2013). Central nervous system injury and neurobehavioral function in children with brain tumors: A review of the literature. *Cancer Nursing*, 36(2), 31-47.
- Palmer, S. L., Armstrong, C., Onar-Thomas, A., Wu, S., Wallace, D., Bonner, M. J., ...Gajjar, A. (2013). Processing speed, attention, and working memory after treatment for medulloblastoma: An international, prospective, and longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*, 31(28), 3494-500. doi:10.1200/JCO.2012.47.4775
- Palmer, S. L., Glass, J. O., Li, Y., Ogg, R., Qaddoumi, I., Armstrong, G. T., ...Reddick, W. E. (2012). White matter integrity is associated with cognitive processing in patients treated for a posterior fossa brain tumor. *Neuro-Oncology*, 14(9), 1185-1193. doi:10.1093/neuonc/nos154
- Pui, C. H., Carrol, W. L., Meshinchi, S., & Arceci, R. J. (2011). Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: An update. *Journal of Clinical Oncology*, 29(5), 551-565. doi:10.1200/JCO.2010.30.7405
- Reddick, W. E., Taghipour, D. J., Glass, J. O., Ashford, J., Xiong, X., Wu, S., ...Conklin, H. M. (2014). Prognostic factors that increase the risk for reduced white matter volumes and deficits in attention and learning for survivors of childhood cancers. *Pediatric Blood Cancer*, 61(6), 1074-1079. doi:10.1002/PBC.24947
- Rieken, S., Mohr, A., Hebarnehl, D., Welzel, T., Lindel, K., Witt, O., ...Combs, S. E. (2011). Outcome and prognostic factors of radiation therapy for medulloblastoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 81(3), 7-13. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.042
- Rodgers, S. P., Trevino, M., Zawaski, J. A., Gaber, M. W., & Leasure, J. L. (2013). Neurogenesis, exercise, and cognitive late effects of pediatric radiotherapy. *Neural Plasticity*, 2013, 1-12. doi:10.1155/2013/698528
- Rønning, C., Sundet, K., Tønnessen, B. D., Lundara, T., & Helseth, E. (2005). Persistent cognitive dysfunction secondary to cerebellar injury in patients treated for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatric Neurosurgery*, 41, 15-21. doi:10.1159/000084860
- Temming, P., & Jenney, M. E. M. (2010). The neurodevelopmental sequelae of childhood leukaemia and its treatment. *Archives of Disease in Childhood*, 95, 936-940. doi:10.1136/adc.2008.153809
- Walsh, A., Paltin, I., Gioia, G., Isquith, P., Kadan-Lottick, N., Neglia, J., & Brouwers, P. (2015). Everyday executive functions in standard-risk acute lymphoblastic leukemia survivors. *Child Neuropsychology*, 21(1), 78-89. doi:10.1080/09297049.2013.876491
- Watanabe, S., Azami, Y., Ozawa, M., Kamiya, T., Hasegawa, S., Ogawa, C., ...Manabe, A. (2011). Intellectual development after treatment in children with acute leucemia and brain tumor. *Pediatrics Intenational*, 53, 694-700. doi:10.1111/j.1442-200X.2011.03355.x

Recebido: 15/04/2014
1ª revisão: 03/07/2014
Aceite final: 18/09/2014