



Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes

Programa de Pós-Graduação em Psicologia

CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL NEUROPSICOLÓGICO E ACADÊMICO DE
CRIANÇAS E ADOLESCENTES SOBREVIVENTES DE TUMORES DE FOSSA
POSTERIOR

Danielle Ferreira Garcia Mafra Campelo

Natal

2016

Danielle Ferreira Garcia Mafra Campelo

CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL NEUROPSICOLÓGICO E ACADÊMICO DE
CRIANÇAS E ADOLESCENTES SOBREVIVENTES DE TUMORES DE FOSSA
POSTERIOR

Tese elaborada sob a orientação da Prof.^a Dr.^a Izabel
Augusta Hazin Pires e apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Psicologia da Universidade Federal do
Rio Grande do Norte, como requisito parcial à obtenção
do título de Doutora em Psicologia.

Natal

2016

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
 Sistema de Bibliotecas - SISBI
 Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial do Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes -
 CCHLA

Campelo, Danielle Ferreira Garcia Mafra.
 Caracterização do perfil neuropsicológico, acadêmico e
 comportamental de crianças e adolescentes sobreviventes de
 tumores de fossa posterior / Danielle Ferreira Garcia Mafra
 Campelo. - 2016.
 276f.: il.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do
 Norte. Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes. Programa de
 Pós-graduação em Psicologia.
 Orientador: Prof.^a Dr.^a Izabel Augusta Hazin Pires.

1. Tumores intracranianos - fossa posterior. 2.
 Neuropsicologia pediátrica. 3. Oncologia pediátrica. 4.
 Transtorno não-verbal de aprendizagem. 5. Meduloblastoma. I.
 Pires, Izabel Augusta Hazin. II. Título.

RN/UF/BS-CCHLA

CDU 616.8:159.9-053.6

Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes
Programa de Pós-Graduação em Psicologia

A tese CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL NEUROPSICOLÓGICO E ACADÊMICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES SOBREVIVENTES DE TUMORES DE FOSSA POSTERIOR, elaborada por Danielle Ferreira Garcia Mafrá Campelo, foi considerada aprovada por todos os membros da Banca Examinadora e aceita pelo Programa de Pós-Graduação em Psicologia, como requisito parcial à obtenção do título de DOUTORA EM PSICOLOGIA.

Natal, RN, ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

| | |
|--|-------|
| Izabel Augusta Hazin Pires (UFRN) | _____ |
| Symone Fernandes de Melo (UFRN) | _____ |
| Clara Maria Melo dos Santos (UFRN) | _____ |
| Cláudia Berlim de Mello (UNIFESP) | _____ |
| Orlando Francisco Amodeo Bueno (UNIFESP) | _____ |

Ser criança é acreditar que tudo é possível. É ser inesquecivelmente feliz com muito pouco. E se tornar gigante diante de gigantescos pequenos obstáculos. Ser criança é fazer amigos antes mesmo de saber o nome deles. É conseguir perdoar muito mais fácil do que brigar. Ser criança é ter o dia mais feliz da vida todos os dias. Ser criança é o que a gente nunca deveria deixar de ser.

GILBERTO DOS REIS

Agradecimentos

A Deus, por ter me permitido sonhar esse sonho, sobreviver aos obstáculos e dificuldades que se interpuseram no caminho e me ajudado a encontrar um suspiro de força quando o corpo e a mente já estavam cansados;

Aos meus pais, Das Dores e Alcione, por me incentivarem e acompanharem desde os primeiros e chorosos passos do “jardim de infância”, até as minhas mais recentes conquistas acadêmicas. Por serem para mim o melhor exemplo de força e coragem para que eu persistisse trilhando os caminhos do saber.

A minha irmã, Sheylla, e ao meu cunhado Thiago, por terem me oferecido abrigo ao longo da coleta de dados em João Pessoa. Pelas palavras de incentivo e pela companhia durante a breve aventura paraibana. Pela paciência com as minhas trapalhadas, por serem um braço da minha amada família fora de Natal e por fazerem com que eu me sentisse em casa mesmo longe.

Ao meu irmão Thiago, pela certeza de uma piada bobá que me arranca caretas ou sorrisos. Por ser um dos alicerces da minha vida e uma das minhas certezas de amor incondicional.

Ao meu esposo Artur, pelo zelo, compreensão, paciência e amor. Pelo cuidado ao velar minhas madrugadas de estudo. Por entender as minhas ausências e acolher - com amor - as minhas dificuldades. Pela companhia solidária nos diversos momentos em que precisei abrir mão do lazer e da vida social. Por ser o abraço apertado quando as coisas estavam difíceis e o choro estava fácil. Por me ajudar a encontrar parte das crianças participantes, batendo de porta em porta comigo. Por ter me ajudado com as tabelas e figuras da tese. Pelo amor incondicional. Por estar sempre do meu lado. Por ser essencial na minha vida. Por ter sido um dos grandes responsáveis por eu ter conseguido chegar até aqui.

À professora Izabel Hazin, com quem venho trilhando essa aventura acadêmica há 10 anos. Por ter sido desde o início um exemplo de professora, pesquisadora e profissional, a quem eu admiro e em quem eu me inspiro na luta pelos meus sonhos. Com quem eu compartilho o amor pelos animais e as histórias e angústias a cada bichinho resgatado. Por muitas vezes ter sido uma mãe, me ajudando nos momentos de fragilidade e me apontando os melhores caminhos. Por acreditar em mim e no meu potencial e ter me permitido parar e dar um passo para trás, quando foi preciso, para pegar impulso e saltar mais longe. Pela paciência com minha prolixidade e com minha dificuldade em cumprir prazos. Pela certeza de um abraço amigo e por todo o seu significado em minha trajetória pessoal e profissional.

A minha amiga Ediana, com quem trilho a jornada acadêmica desde os primeiros dias da graduação. Pela amizade, pela força que me dedica sempre que preciso, por ter me apontado caminhos possíveis, pelas “barras” que segurou quando mais precisei e por me permitir compartilhar das alegrias e das angústias desse longo caminho.

À amiga Rosália, que ofereceu seu braço e seu ouvido amigo quando precisei ao longo da aventura paraibana.

Às amigas Cyndi, Mari, Natália, Nathalinha, Laura, Leilani, Jennifer, Ana Paula, Jeane, Bárbara, Jandira e toda a equipe do lindo projeto de extensão em oncologia pediátrica, por fazerem esse sonho se tornar real e darem sentido a essa caminhada, pela força e apoio durante a longa odisséia da coleta de dados.

Às amigas Laurinha e Carol Leôncio, pela certeza de poder contar com sua amizade e apoio nas horas em que se fez preciso.

A todos os integrantes do Laboratório de Pesquisa e Extensão em Neuropsicologia, pela parceria e pelas contribuições teóricas e práticas com o trabalho.

A Rafaela, Daniela, Luterina, Alcineide, Anderson, Jairo, Dra Agueda e Dr Paulo, por terem aberto as portas do Hospital Infantil Varela Santiago e por terem ajudado a trilhar os caminhos da pesquisa e da extensão junto às crianças com câncer.

A Neide, Verônica, Aline, Maria Isabel e Dr.^a Cassandra, por terem nos dado todo apoio ao longo da execução da pesquisa e da extensão na Liga Norte-Riograndense contra o Câncer.

A Lílian, Rosana, Giorgia, Carol e toda a equipe da oncologia pediátrica do Hospital Napoleão Laureano. Pelo auxílio para descobrir os caminhos e pela ajuda ao longo da caminhada.

A Victoria, Edileuza, Dr. Christian e toda a equipe do Complexo de Pediatria Arlinda Marques, cujo apoio foi essencial para que este trabalho pudesse ser concluído.

A Dr. Ângelo, por todo apoio e parceria ao longo dos anos de mestrado e doutorado.

Aos amigos da CAENE, em especial Érika, Lisiê, Elaine, Carina, Aparecida, Fran, Jane e Alê pela parceria, pela força, pelo ombro amigo, pela compreensão das minhas ausências quando precisei me dedicar de corpo e alma à tese.

À Universidade Federal do Rio Grande do Norte, em especial ao Prof. Ricardo Lins, por me ter concedido afastamento das atividades laborais, permitindo que eu pudesse realizar a pesquisa com dedicação exclusiva;

À Dr.^a Riane Marinho, por ter acolhido minhas angústias e por ter me ajudado a compreender e trabalhar as minhas dificuldades. Por ter tornado menos difíceis os meses que antecederam a finalização deste trabalho.

Às escolas Universidade da Infância, Degraus do Saber e Antônio Severiano, pelo apoio oferecido para a coleta de dados, pela presteza, pelo carinho e pela parceria.

Aos meus amigos Malu, Marina, Robinho, Rayssa, Raul, Roginho e Aline, pela alegria de saber que as semanas difíceis teriam um suspiro de leveza em um sábado ou domingo à noite e por sempre me oferecerem apoio e palavras de incentivo.

Aos amigos da “Caverna”, que nunca me deixam perder de vista a criança que habita na minha alma. Pela torcida e pelo apoio quando eu estava dividida entre dobrar papel, coletar dados e escrever a tese. Pela força oferecida nessas tarefas, pela alegria e significado que coloriram cada papel dobrado e cada “tsuru” que me ajudaram a trazer à vida.

À minha nova família, que veio embrulhada pra presente junto com Artur. A Ana, Mauro, Mamá, Savinho, Dona Jandira e Seu Paulino, por me oferecerem carinho e por torcerem por minhas conquistas. Por me fazerem rir e esquecer dos problemas e das pedras do caminho.

Ao meu primo Alexandre, por ter me ajudado com valiosíssimas aulas de inglês e por ter atendido prontamente aos meus pedidos desesperados de correção e tradução. Por ser uma pessoa leve, que faz rir e querer estar perto.

À amiga Candida, que contribuiu com a “arte final” deste trabalho, auxiliando-me na árdua tarefa de revisão normativa e ortográfica.

Aos meus primos-irmãos Álesson e Andréia, e a minha sobrinha Bellinha, que sempre se doaram em presença amorosa, tornando os dias mais leves e felizes, mesmo quando as coisas estavam tumultuadas e nebulosas.

Aos meus amores de patas, Cléo, Pipoco e Frida, pela companhia amorosa e incondicional nesses duros anos de pesquisa. Por estarem ao meu lado nos dias, noites e madrugadas de duras batalhas em frente ao computador.

Ao seu Edilson, grande desbravador das rodovias brasileiras, que me renovou a fé em anjos e me arrancou algumas risadas ao me ajudar a descobrir o que fazer com um carro jogado fora da pista na contramão em um dia chuvoso.

Às mães e pais das crianças participantes da pesquisa, que gentilmente aceitaram participar do estudo, trazendo consigo lágrimas ainda por secar, a força e a coragem de quem já enfrentou uma das mais dolorosas batalhas. Por me terem dado grandes lições e me terem feito sentir pequenininha diante de tanta nobreza, abdicção e amor incondicional.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram com esse trabalho.

O meu MUITO obrigada! Sem vocês não teria acontecido!

Sumário

| | |
|--|------|
| Lista de figuras | xiv |
| Lista de tabelas | xv |
| Resumo | xvii |
| Abstract..... | xix |
| Resumen | xxi |
| 1. Considerações iniciais..... | 23 |
| 2. Objetivos..... | 34 |
| 2.1. Objetivo Geral | 34 |
| 2.2. Objetivos específicos | 34 |
| 3. Método..... | 35 |
| 3.1. Instituições participantes | 35 |
| 3.2. Participantes..... | 35 |
| 3.3. Procedimentos de coleta de dados | 38 |
| 3.4. Procedimentos de análise de dados..... | 40 |
| 3.5. Procedimentos de apresentação e discussão dos dados | 40 |
| 4. Estudo 1: Caracterização da capacidade intelectual de pacientes pediátricos diagnosticados com tumores de fossa posterior | 41 |
| 4.1. Introdução | 41 |
| 4.2. Tumores de Fossa Posterior: caracterização, tratamento e impacto cognitivo..... | 42 |
| 4.3. Método..... | 50 |

| | |
|---|----|
| 4.3.1. Instituições participantes | 50 |
| 4.3.2. Participantes..... | 50 |
| 4.3.3. Procedimentos de coleta de dados | 52 |
| 4.3.4. Procedimentos de análise de dados..... | 53 |
| 4.4. Resultados..... | 54 |
| 4.4.1. Análise estatística descritiva..... | 54 |
| 4.4.2. Análise estatística inferencial | 57 |
| 4.5. Discussão dos resultados | 59 |
| 4.6. Considerações finais | 72 |
| 5. Estudo 2: Investigação das funções executivas em pacientes pediátricos com tumores de fossa posterior..... | 74 |
| 5.1. Introdução | 74 |
| 5.1.1. Funções executivas e neurodesenvolvimento..... | 77 |
| 5.1.2. A participação do cerebelo nas funções executivas..... | 80 |
| 5.1.3. Alterações executivas em crianças com tumores de fossa posterior | 83 |
| 5.2. Método | 88 |
| 5.2.1. Instituições participantes | 88 |
| 5.2.2. Participantes..... | 88 |
| 5.2.3. Procedimentos de coleta de dados | 90 |
| 5.2.4. Procedimento de Análise de Dados | 91 |
| 5.3. Resultados..... | 92 |

| | |
|--|-----|
| 5.4. Discussão dos resultados | 100 |
| 5.4.1. Memória de Trabalho | 102 |
| 5.4.2. Atenção | 108 |
| 5.4.3. Inibição | 111 |
| 5.4.4. Fluência Verbal..... | 115 |
| 5.4.5. Flexibilidade | 116 |
| 5.4.6. Planejamento..... | 121 |
| 5.5. Considerações finais | 124 |
| 6. Estudo 3: Proposição de modelo conceitual para explicar o perfil neuropsicológico de crianças e adolescentes submetidos à radiação craniana | 127 |
| 6.1. Introdução | 127 |
| 6.1.1. Desenvolvimento e vulnerabilidade a agentes neurotóxicos..... | 130 |
| 6.1.2. Sequelas associadas ao tratamento radioterápico em crianças com meduloblastoma | 132 |
| 6.1.3. Relações entre o meduloblastoma, o modelo da substância branca e a hipótese do Transtorno Não-Verbal de Aprendizagem (TNVA) adquirido | 138 |
| 6.2. Método..... | 155 |
| 6.2.1. Instituições participantes | 155 |
| 6.2.2. Participantes..... | 156 |
| 6.2.3. Procedimentos de coleta de dados | 159 |
| 6.2.4. Procedimentos de análise de dados..... | 160 |

| | |
|--|-----|
| 6.3. Resultados..... | 161 |
| 6.4. Discussão dos resultados | 165 |
| 6.4.1. Meduloblastoma de fossa posterior e hipótese do TNVA adquirido..... | 174 |
| 6.4.2. Perfil do TNVA em crianças e adolescentes sobreviventes de meduloblastoma | 181 |
| a) Alterações no domínio da visoespacialidade | 181 |
| b) Alterações visoespaciais e impacto na atividade matemática | 183 |
| c) Alterações nas habilidades grafomotoras..... | 187 |
| d) Alterações nas habilidades inferenciais e na capacidade de lidar com situações novas..... | 189 |
| e) Alterações na maturidade, julgamento social e raciocínio pragmático..... | 191 |
| f) Alterações na memória visual | 193 |
| g) Alterações psicoafetivas..... | 195 |
| 6.4.3. Um modelo conceitual para compreender o perfil neuropsicológico de crianças e adolescentes submetidas à radiação craniana..... | 200 |
| 6.5. Considerações finais | 205 |
| 7. Considerações Finais | 209 |
| 8. Referências..... | 215 |
| Apêndice I..... | 234 |
| Apêndice II..... | 243 |
| Apêndice III..... | 247 |
| Apêndice IV..... | 251 |

Lista de figuras

| | |
|---|-----|
| Figura 1 – Gráfico apontando a qualidade dos clusters a partir de medidas de coesão e separação | 56 |
| Figura 2 – Gráfico apontando o grau de importância de cada variável para a partição dos grupos | 56 |
| Figura 3 – Modelo conceitual proposto por Palmer (2008)..... | 152 |
| Figura 4 – Modelo conceitual proposto por Wolfe et al. (2012)..... | 154 |
| Figura 5 – Diagrama com o perfil obtido pelas crianças participantes a partir dos domínios utilizados para a identificação do TNVA | 175 |
| Figura 6 – Reprodução da tarefa de cópia do Teste das Figuras Complexas de Rey por dois participantes do estudo | 181 |
| Figura 7 – Item número 8 do subtteste Cubos da WISC-IV | 182 |
| Figura 8 – Tarefa de desenho de um relógio | 182 |
| Figura 9 – Resolução de cálculos numéricos..... | 184 |
| Figura 10 – Resolução de cálculos numéricos..... | 185 |
| Figura 11 – Resolução de cálculos numéricos..... | 185 |
| Figura 12 – Resolução de cálculos numéricos..... | 186 |
| Figura 13 – Desempenho de 2 participantes de G1 em tarefa de desenho da família..... | 187 |
| Figura 14 – Reprodução por memória do Teste das Figuras Complexas de Rey-Osterrieth . | 188 |
| Figura 15 – Cópia do Teste das Figuras Complexas de Rey-Osterrieth..... | 188 |
| Figura 16 – Item número 13 do subtteste Raciocínio Matricial da WISC-IV | 190 |
| Figura 17 – Item número 15 do subtteste Raciocínio Matricial da WISC-IV | 190 |
| Figura 18 – Tarefa de memória do Teste das Figuras Complexas de Rey-Osterrieth..... | 194 |
| Figura 19 – Tarefa de memória do Teste das Figuras Complexas de Rey-Osterrieth..... | 194 |
| Figura 20 – Produção de participante na técnica Desenho-Estória | 196 |
| Figura 21 – Produção de participante na técnica Desenho-Estória | 197 |
| Figura 22 – Proposta de modelo conceitual compreensivo e sistêmico para explicar a emergência do perfil neuropsicológico de crianças e adolescentes com tumores de fossa posterior submetidos à quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinal. | 202 |

Lista de tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Dados clínicos e sociodemográficos das crianças e adolescentes participantes dos grupos clínicos..... | 37 |
| Tabela 2 – Instrumentos utilizados junto aos participantes, de acordo com o domínio de investigação | 39 |
| Tabela 3 – Dados clínicos e sociodemográficos das crianças e adolescentes participantes..... | 51 |
| Tabela 4 – Desempenho médio obtido pelas crianças e adolescentes nos domínios investigados, tanto no âmbito do grupo geral quanto em função do tratamento administrado | 55 |
| Tabela 5 – Caracterização dos dois grupos obtidos após submissão dos dados a análise de cluster | 57 |
| Tabela 6 – Diferenças de desempenho entre G1 e G2 nos escores da WISC..... | 57 |
| Tabela 7 – Diferenças de desempenho entre os participantes em função da variável Idade ao diagnóstico..... | 58 |
| Tabela 8 – Diferenças de desempenho entre os participantes em função da variável Tipo de tratamento | 58 |
| Tabela 9 – Diferenças de desempenho entre os participantes em função da variável Nível de escolaridade da mãe..... | 58 |
| Tabela 10 – Caracterização da amostra de crianças e adolescentes participantes do grupo clínico | 89 |
| Tabela 11 – Diferenças de desempenho entre G1e G3, bem como entre G2 e G4 nos domínios investigados através da WISC-IV | 93 |
| Tabela 12 – Diferenças de desempenho entre G1e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores derivados do subteste Atenção Auditiva (AA) da bateria NEPSY-II..... | 93 |
| Tabela 13 – Diferenças de desempenho entre G1e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores derivados do subteste Conjunto de Respostas (CR) da bateria NEPSY-II..... | 94 |
| Tabela 14 – Diferenças de desempenho entre G1e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores derivados do subteste Classificando Animais (CA) da bateria NEPSY-II..... | 95 |
| Tabela 15 – Diferenças de desempenho entre G1e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores derivados do subteste Fluência em Desenhos (FD) da bateria NEPSY-II | 95 |
| Tabela 16 – Diferenças de desempenho entre G1e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores de Nomeação do subteste Inibindo Respostas (IR) da bateria NEPSY-II..... | 96 |
| Tabela 17 – Diferenças de desempenho entre G1e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores de Inibição do subteste Inibindo Respostas (IR) da bateria NEPSY-II..... | 97 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 18 – Diferenças de desempenho entre G1e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores de Mudança do subtteste Inibindo Respostas (IR) da bateria NEPSY-II..... | 97 |
| Tabela 19 – Diferenças de desempenho entre G1e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores gerais derivados do subtteste Inibindo Respostas (IR) da bateria NEPSY-II..... | 98 |
| Tabela 20 – Diferenças de desempenho entre G1e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores derivados do subtteste Produzindo Palavras (PP) da bateria NEPSY-II e no Teste FAM de fluência verbal | 99 |
| Tabela 21 – Diferenças de desempenho entre G1e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores gerais derivados do Teste dos Blocos de Corsi (BC) | 99 |
| Tabela 22 – Diferenças de desempenho entre G1e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores derivados do Teste das Torres de Londres (TOL)..... | 100 |
| Tabela 23 – Caracterização da amostra de crianças e adolescentes participantes dos grupos clínicos..... | 158 |
| Tabela 24 – Instrumentos utilizados para a avaliação dos participantes | 159 |
| Tabela 25 – Diferenças de desempenho entre G1e G3, bem como entre G2 e G4 no domínio verbal | 161 |
| Tabela 26 – Diferenças de desempenho entre G1e G3, bem como entre G2 e G4 no domínio não-verbal | 162 |
| Tabela 27 – Diferenças de desempenho entre G1e G3, bem como entre G2 e G4 nos subtestes que compõem ICV na WISC-IV | 163 |
| Tabela 28 – Diferenças de desempenho entre G1e G3, bem como entre G2 e G4 nos subtestes que compõem IVP na WISC-IV | 164 |
| Tabela 29 – Diferenças de desempenho entre G1e G3, bem como entre G2 e G4 nos subtestes que compõem IOP na WISC-IV | 165 |
| Tabela 30 – Respostas emitidas pelos participantes com meduloblastoma na tarefa de avaliação da maturidade e do julgamento social (subteste Compreensão – WISC-IV)..... | 192 |
| Tabela 31 – Relato de mães a respeito de alterações psicoafetivas presentes nos participantes após a doença e o tratamento..... | 197 |

Resumo

O câncer é a primeira causa de morte de crianças no Brasil, com 12.600 casos estimados para 2017. Tumores de sistema nervoso central (SNC) são os mais comuns na infância e 60% atingem cerebelo e adjacências na fossa posterior. A lesão e o tratamento impactam o SNC e alterações em funções complexas vêm sendo associadas à interrupção de conexões entre o cerebelo e áreas corticais. A radioterapia, responsável pelo aumento da sobrevida em casos de tumores malignos, possui ação neurotóxica sobre o SNC em desenvolvimento. O objetivo do presente estudo é investigar o funcionamento neuropsicológico e acadêmico de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior. A pesquisa foi subdividida em três estudos: 1) Caracterização da capacidade intelectual de pacientes pediátricos diagnosticados com tumores de fossa posterior; 2) Investigação das funções executivas em pacientes pediátricos sobreviventes de tumores de fossa posterior e; 3) Proposição de modelo conceitual para explicar o perfil neuropsicológico de crianças e adolescentes submetidas à radiação craniana. 37 sujeitos com idades entre seis e 16 anos compuseram o grupo clínico e 24 sujeitos saudáveis compuseram grupo controle, pareados 1:1 segundo sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico dos participantes dos estudos 2 e 3. Os participantes passaram por avaliação neuropsicológica, com resultados analisados por ferramentas estatísticas descritivas e inferenciais e análise clínico-qualitativa. No estudo 1, crianças submetidas à radioterapia apresentaram desempenho significativamente inferior ao de crianças submetidas apenas à neurocirurgia em todos os domínios intelectuais, notadamente os não-verbais e velocidade de processamento. O domínio não verbal revelou diferenças significativas em função do tipo de tratamento, enquanto o domínio verbal acarretou diferenças significativas em função da escolaridade materna, revelando dissociação quanto aos domínios cognitivos mais afetados pelo tumor e pelo tratamento, e aqueles mais impactados por fatores

socioculturais. Crianças diagnosticadas tardiamente apresentaram pior desempenho, contradizendo estudos anteriores. O estudo 2 revelou alterações executivas nos domínios da memória de trabalho, inibição, flexibilidade e planejamento em ambos os grupos clínicos. Crianças submetidas à radioterapia apresentaram mais domínios afetados e prejuízos mais severos. Crianças tratadas apenas com neurocirurgia apresentaram dificuldades restritas a tarefas com demandas executivas mais sofisticadas, enquanto crianças submetidas à radioterapia apresentaram dificuldades nestes e em tarefas mais simples. O estudo 3 apresentou importantes resultados em direção à compreensão do perfil neuropsicológico de crianças submetidas à radioterapia. Os dados sugerem que a desmielinização provocada pela radioterapia acarreta alterações típicas de lesões do hemisfério direito, em padrão semelhante ao perfil do Transtorno Não-Verbal de Aprendizagem (TNVA). As reflexões teóricas resultantes da interpretação dos dados levaram à proposição de modelo conceitual, compreensivo e sistêmico como hipótese explicativa para a emergência do perfil neuropsicológico apresentado por sobreviventes de meduloblastoma. Espera-se que o estudo estimule o interesse pelo aprofundamento da compreensão acerca das dificuldades e desafios enfrentados por essa população, visando contribuir para a proposição de políticas públicas que promovam a reinserção social e acadêmica das crianças após o tratamento, bem como para a criação de programas de intervenção que garantam a melhoria da qualidade de vida dos sobreviventes.

Palavras-chave: tumores de fossa posterior; meduloblastoma; neuropsicologia; oncologia pediátrica; transtorno não-verbal de aprendizagem.

Abstract

Cancer is the leading cause of death among Brazilian children, and 12.600 cases are estimated for 2017. Central nervous system (CNS) tumors are the most common on childhood, from which 60% arise in cerebellum or adjacent structures of posterior fossa. The lesion and treatment affect CNS functioning, and alterations in higher order functions have been related to the interruption of important connections between the cerebellum and cortical areas. Radiotherapy is responsible for increasing survivorship in malignant tumor cases, but it also promotes neurotoxic effects to the developing CNS. This study aimed to investigate neuropsychological and academic functioning in survivors of posterior fossa tumors. The research was subdivided into three studies: 1) Description of intellectual performance of pediatric patients diagnosed with posterior fossa tumors; 2) Investigation of executive functions in pediatric survivors of posterior fossa tumors and; 3) Proposal of a conceptual model to explain the neuropsychological profile of children and adolescents submitted to cranial radiation. 37 subjects aged 6-16 integrated clinical group, and 24 subjects formed a healthy control group matched 1:1 with the participants of studies 2 and 3 according to sex, age, type of school and socioeconomic level. Participants were submitted to neuropsychological evaluation and results were analyzed through descriptive and inferential statistical tools and clinic-qualitative analysis. In the first study, children who underwent radiotherapy had significantly lower performances on intellectual domains compared to children only surgically treated, mainly in nonverbal and processing speed domains. Nonverbal domain revealed significant differences according to treatment modality, while verbal domain led to significant differences according to mother educational level, which reveals a dissociation regarding to the domains more strongly affected by the tumor and the treatment, and the domains more affected by sociocultural factors. Children diagnosed later

showed lower performances, which disagree with previous studies. The second study revealed executive impairments on both clinical groups in terms of working memory, inhibition, flexibility and planning. Children submitted to radiotherapy showed a broader range of affected domains and the most serious impairments compared to children who did not undergo radiotherapy. These children showed difficulties only in measures with more sophisticated executive demands, while children submitted to radiotherapy also presented impairments in more simple executive tasks. The third study presented important results towards the comprehension of the neuropsychological profile of children submitted to cranial radiation therapy. Data suggest that demyelination caused by radiotherapy leads to right hemisphere typical impairments, in a pattern which is similar to the Nonverbal Learning Disability (NLD) profile. Theoretical reflections resulting from data interpretation led to the proposition of a conceptual, comprehensive and systemic model as an explanation hypothesis to the emergency of childhood medulloblastoma neuropsychological profile. It is expected that this study encourage research interest towards the understanding of difficulties and challenges faced by this population, in order to contribute to the creation of public policies which enable children's social and academic reinsertion after treatment, as well as to the creation of intervention programs which ensure the improvement of survivors' quality of life.

keywords: posterior fossa tumors; medulloblastoma; neuropsychology; pediatric oncology; nonverbal learning disability.

Resumen

El cáncer es la primera causa de muerte de niños en Brasil, con 12.600 casos estimados para 2017. Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son los más usuales en la niñez y 60% atingen cerebelo y adyacencias en la fosa posterior. La lesión y el tratamiento tienen impacto en el SNC y las modificaciones en las funciones complejas han sido relacionadas a la interrupción de las conexiones entre el cerebelo y áreas corticales. La radioterapia, responsable por el aumento de la sobrevida en los casos de tumores malignos, posee acción neurotóxica sobre el SNC en desarrollo. El objetivo de este estudio es investigar el funcionamiento neuropsicológico y académico de niños y adolescentes supervivientes de tumores de la fosa posterior. La investigación ha sido repartida en tres estudios: 1) La caracterización de la capacidad intelectual de pacientes pediátricos que han sido diagnosticados con tumores de fosa posterior; 2) La investigación de las funciones ejecutivas en pacientes pediátricos supervivientes de tumores de fosa posterior y; 3) La proposición de un modelo conceptual para explicar el perfil neuropsicológico de niños y adolescentes que han sido sometidos a la radiación craneana. 37 personas cuya edad era entre seis y dieciséis años formaron parte del grupo clínico y veinticuatro personas saludables formaron parte del grupo de control, emparejados en la proporción 1:1 según el sexo, edad, tipo de escuela y nivel socioeconómico de los participantes de los estudios 2 y 3. Ellos se han sometido a una evaluación neuropsicológica, cuyos resultados han sido analizados por herramientas estadísticas descriptivas e inferenciales y análisis clínico-cualitativo. En el estudio 1, niños sometidos a radioterapia han enseñado desempeño significativamente inferior al de niños sometidos apenas a la neurocirugía en todos los dominios intelectuales, en especial los no-verbales y la velocidad de procesamiento. El dominio no-verbal ha revelado diferencias significativas en función del tipo de tratamiento, mientras el dominio verbal ha enseñado

diferencias significativas en función del nivel de escolaridad de la madre, evidenciando la disociación cuanto a los dominios cognitivos más atingidos por el tumor y por el tratamiento y aquellos más impactados por los factores socioculturales. Niños diagnosticados tarde han presentado peor desempeño, lo que contradice los estudios anteriores. El estudio 2 ha revelado alteraciones ejecutivas en los dominios de la memoria de trabajo, la inhibición, la flexibilidad y planteamiento en ambos los grupos clínicos. Niños sometidos a radioterapia han presentado más dominios afectados y lesiones más graves. Niños tratados apenas con neurocirugías han presentado dificultades restringidas a tareas que tenían demandas ejecutivas más sofisticadas, mientras niños sometidos a radioterapia han presentado dificultades en estos y en tareas más sencillas. El estudio 3 ha enseñado importantes resultados hacia la comprensión del perfil neuropsicológico de niños sometidos a radioterapia. Los datos indican que la desmielinización ocasionada por la radioterapia genera alteraciones típicas de lesiones en el hemisferio derecho, en un patrón semejante al del Trastorno de Aprendizaje No Verbal (TANV). Las reflexiones teóricas resultantes de la interpretación de los datos han llevado a cabo la proposición de un modelo conceptual, comprensivo y sistémico como hipótesis explicativa para el surgimiento del perfil neuropsicológico encontrado en supervivientes de meduloblastoma. Esperamos que el estudio estimule el interés por la profundización de la comprensión de las dificultades y desafíos enfrentados por esta población, con vistas a la contribución en la proposición de políticas públicas que promuevan la reinserción social y académica de los niños tras el tratamiento, así como la creación de programas de intervención que garanticen la mejora de la calidad de vida de los supervivientes.

Palabras clave: tumores de fosa posterior; meduloblastoma; neuropsicología; oncología pediátrica; trastorno de aprendizaje no verbal.

1. Considerações iniciais

A neuropsicologia é um campo de investigação de natureza multidisciplinar que estuda o relacionamento entre cognição, comportamento e atividade do sistema nervoso em condições normais ou patológicas (Ciasca, Guimarães & Tabaquim, 2006). Este campo de estudo possui três objetivos principais: 1) objetivo fundamental – o estudo das relações entre processos psicológicos e a organização do sistema nervoso; 2) objetivo clínico – o desenvolvimento e a aplicação de procedimentos de diagnóstico neuropsicológico e; 3) objetivo aplicado – a criação e aplicação de procedimentos de reabilitação em caso de lesões e/ou disfunções cerebrais (Capovilla & Capovilla, 2007).

Embora haja registros do estudo da Neuropsicologia que remontam ao início do século XX, no Brasil esta área foi regulamentada como especialização do psicólogo apenas no ano de 2004, através da Resolução nº 02/2004 do Conselho Federal de Psicologia. Atualmente, a neuropsicologia se constitui como uma área em crescente expansão no Brasil e no mundo, cujo papel na investigação de lesões ou disfunções cerebrais vem sendo largamente reconhecido na comunidade científica. Este crescimento se dá, principalmente, como resposta às constantes demandas de investigação e intervenção em situações de lesões e/ou disfunções cerebrais que se apresentam na prática clínica e educacional, bem como pela necessidade de proposição de estratégias de intervenção efetivas e capazes de contribuir para a minimização do impacto de tais prejuízos sobre o funcionamento cognitivo, aprendizagem e execução de atividades de vida diária por parte dos sujeitos afetados.

Em crianças com alterações cerebrais, este estudo se configura em uma proposta desafiadora, tendo em vista que esta população apresenta peculiaridades importantes, resultantes da complexidade inerente à própria condição de desenvolvimento e do atravessamento deste processo por uma condição patológica que promove desvios

fundamentais ao processo normal de maturação e desenvolvimento através da incorporação de mecanismos de reorganização (Mello et al., 2006). Assim, a tarefa naturalmente complexa representada pelo estudo do funcionamento cognitivo cujo substrato funcional e estrutural é um sistema nervoso em desenvolvimento, torna-se ainda mais complexa por acrescer ao fenômeno a interposição de alterações lesionais ou disfuncionais que modificam o neurodesenvolvimento (Mello et al., 2006).

A neuropsicologia do desenvolvimento se encarrega de tal investigação, tendo em vista que essa área tem como objetivo a compreensão das relações entre o cérebro e o desenvolvimento infantil no transcurso da maturação do sistema nervoso e da inserção da criança em um ambiente sociocultural específico, seja em condições normais ou patológicas (Miranda & Muszkat, 2004).

A infância é um período marcado por grandes mudanças no contexto do desenvolvimento neurológico, cognitivo e neuropsicológico. O funcionamento cognitivo, mais especificamente, não é uma entidade estática ao longo do desenvolvimento: a interação entre os processos biológicos que permeiam a maturação do SNC e a inserção do sujeito em ambiente sociocultural específico resultam em estrutura e funcionamento cerebral dinâmicos, que acompanham as transformações anatômicas, fisiológicas e neuroquímicas que ocorrem nas estruturas nervosas (Mello et al., 2006). Esta constatação implica que as lesões neurológicas na infância têm expressão clínica bastante distinta das que ocorrem em idade adulta, uma vez que, no cérebro infantil, as etapas maturacionais ainda estão em curso, a especialização hemisférica ainda não se encontra consolidada e, portanto, a topografia funcional do cérebro ainda não se encontra plenamente estabelecida. Por essa razão, as alterações cognitivas resultantes de dano cerebral na infância dependerão da interação complexa de diversos fatores (Garcia, 2011).

Entre os fatores apontados acima, destacam-se a natureza, localização e extensão da lesão, a inserção sociocultural da criança, a qualidade e a quantidade de estimulação ambiental, a idade da criança e o contexto maturacional do SNC quando do evento lesional. Em atuação conjunta, tais variáveis exercem importante papel no processo de reorganização do cérebro, determinando o curso de seu desenvolvimento após uma lesão, podendo gerar os mais diversos perfis cognitivos. Em muitos casos de lesão, graças ao potencial de reorganização neural, resiliência, nível de estimulação e investimento em programas de reabilitação, o desenvolvimento pode progredir sem grandes impactos cognitivos (Palmer, 2008). Entretanto, em outros casos, as lesões podem produzir efeitos deletérios ao desenvolvimento cognitivo e à qualidade de vida da criança (Mello et al., 2006; Palmer, 2008).

Tal contexto torna crucial o planejamento de programas de intervenção adequados às singularidades desta população, tarefa que pressupõe aprofundamento a respeito da realidade investigada através do estabelecimento de rigorosas e refinadas estratégias de avaliação. Tais estratégias devem levar em consideração o caráter dinâmico do neurodesenvolvimento, os processos maturacionais e as mudanças cognitivas em curso quando do advento de alterações cerebrais na infância, bem como o entorno sociocultural em que a criança se encontra inserida.

Embora grandes avanços tenham sido obtidos no que diz respeito à neuropsicologia do desenvolvimento em condições típicas, ainda há muito a avançar quanto ao estudo do neurodesenvolvimento em condições patológicas. Dentre as patologias que acometem a infância, o câncer é uma das condições a serem mais bem compreendidas e vem surgindo nas últimas décadas como importante foco de atenção para a neuropsicologia do desenvolvimento.

A primeira razão da qual decorre este interesse consiste na incidência da doença na faixa pediátrica: dados do Instituto Nacional de Câncer – INCA (2015) estimaram que a incidência de câncer infantil no Brasil para o biênio 2016-2017 representa 3% de todos os diagnósticos oncológicos, perfazendo a estimativa anual de cerca de 12.600 casos novos de câncer em crianças e adolescentes, dentre os quais se destacam os diagnósticos de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), e Tumores de Sistema Nervoso Central (SNC). A segunda razão consiste na implicação direta dos tumores de SNC e da LLA e seus tratamentos sobre a organização e o funcionamento do SNC. E, por fim, a terceira razão consiste no aumento significativo nos índices de sobrevivência de crianças com câncer e na necessidade de se garantir a qualidade de vida desta população quando de seu retorno às atividades acadêmico-sociais.

Anteriormente à década de 1960, o prognóstico das crianças com tumores cerebrais era de tal modo desfavorável que os possíveis efeitos tardios adversos de seu tratamento não eram sequer notificados. Dessa forma, diante do esforço pela sobrevivência, neste período as sequelas do tratamento oncológico não consistiam em fonte de preocupação para os profissionais. Contudo, se, por um lado, ao longo dos últimos 30 anos se observam expressivos progressos na eficácia dos protocolos de tratamento e, conseqüentemente, aumento significativo nos índices de sobrevivência de crianças com câncer, por outro lado, vem se tornando cada vez mais evidente a presença de sequelas cognitivas resultantes da comprovada neurotoxicidade do tratamento antineoplásico direcionado ao SNC (Butler & Haser, 2006; Moxon-Emre et al., 2014; Nathan et al., 2007).

Na medida em que hoje a doença é considerada potencialmente curável, evidencia-se que o alcance desta sobrevivência por vezes ocorre à custa de importantes prejuízos ao desenvolvimento cognitivo, que comumente culminam por incluir tais crianças em subgrupo de crianças com necessidades educacionais especiais. Atualmente, o foco dos profissionais de saúde tem sido a busca pela maior qualidade de vida das crianças sobreviventes, através do

interesse pela compreensão, prevenção e/ou minimização de sequelas comumente experimentadas por essa população nos domínios psicoafetivos, sociais e cognitivo-acadêmicos (Duffner, 2010; Gudrunardottir et al., 2014; Hazin, Dellatolas, Garcia, Pedrosa & Pedrosa, 2010, 2011; Hazin et al., 2014; Hazin et al., 2015; Palmer, Reddick & Gajjar, 2007; Rieken et al., 2011).

Meu interesse por esta área de pesquisa remonta ao ano de 2007, quando pude participar da implantação do Laboratório de Pesquisa e Extensão em Neuropsicologia da UFRN (LAPEN-UFRN), do qual faço parte até a presente data. Em seus primeiros anos, o LAPEN estabeleceu parceria com o Centro de Hematologia e Oncologia Pediátrica (CEHOPE) em Recife/PE, através da qual foi possível a realização de atividades de pesquisa e extensão, com destaque para a implantação e estruturação do serviço de neuropsicologia na instituição. Assim, pude contribuir ativamente com o desenvolvimento de uma rotina de avaliação e acompanhamento neuropsicológico para crianças e adolescentes com diagnóstico ou em remissão de LLA e tumores de fossa posterior, os quais atualmente se encontram incorporados ao protocolo clínico de atendimento a este público.

Em 2008, obtive a aprovação no curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Psicologia da UFRN, propondo o projeto *Investigação da capacidade intelectual de pacientes pediátricos diagnosticados com tumores de fossa posterior*, estudo pioneiro sobre o fenômeno na realidade brasileira. Esta experiência permitiu a minha aproximação com os diversos obstáculos que atravessam a cura do câncer infantil no Brasil, notadamente em localidades distantes dos grandes centros urbanos, as quais, em geral, encontram-se em desvantagem no que diz respeito ao acesso a serviços de saúde e educação de qualidade.

A defasagem socioeconômica que afeta regiões como o interior do Nordeste repercute no nível educacional e na saúde da população e, por sua vez, acarreta impacto negativo no diagnóstico e no tratamento do câncer infantil. O diagnóstico tardio, o agravamento dos

quadros clínicos em decorrência deste atraso (que, por sua vez, acarreta a necessidade de tratamentos mais agressivos), as altas taxas de mortalidade e os altos índices de abandono do tratamento ainda se configuram como desafios a serem vencidos nestas regiões. Estes indicadores acabam também por repercutir negativamente na possibilidade de reabilitação em caso de sobrevivência, podendo contribuir para o agravamento das dificuldades cognitivas experimentadas pelas crianças sobreviventes (Hazin et al., 2011; Lins, 2005; Palmer, 2008).

Adicionalmente, ao longo da realização da pesquisa de mestrado entre os anos de 2009 e 2010, foi possível corroborar dados apontados pela literatura especializada de que parcela significativa das crianças diagnosticadas com tumores de fossa posterior – notadamente aquelas submetidas a tratamento quimioterápico e radioterápico – experimentam prejuízos cognitivos e importantes dificuldades escolares e psicossociais advindas tanto da doença em si quanto das intervenções terapêuticas realizadas, cuja repercussão acadêmico-social encontra-se intimamente associada a sua inserção sociocultural e aos fatores acima aludidos (Garcia, 2011).

Nesse ínterim, foi possível perceber a necessidade de se aprofundar as investigações do funcionamento cognitivo dessa população, uma vez que medidas de aferição da capacidade intelectual, como as Escalas Wechsler, embora tenham comprovada qualidade e sejam largamente utilizadas, são insuficientes para detectar todo o espectro de alterações cognitivas apresentadas por essa população. Embora o QI, os índices fatoriais e os subtestes tenham sido úteis na detecção de alterações mais evidentes e tenham fornecido importantes direcionamentos para a investigação complementar dos domínios cognitivos afetados pelo tratamento dos tumores de fossa posterior, os substratos cognitivos subjacentes ao cômputo dos escores de capacidade intelectual podem não ser plenamente identificados através de medidas dessa natureza (Mabbott, Penkman, Witol & Strother, 2008).

Outra fragilidade de medidas de QI diz respeito ao uso de escores normativos padronizados, que mascaram o desenvolvimento cognitivo ao longo da ontogênese. Isso ocorre porque o QI é um construto teórico calculado mediante padrões normativos etários, de modo que um QI de 100 corresponde à inteligência média esperada a partir de comparações de uma dada criança com o seu grupo etário. Progressos cognitivos obtidos pelas crianças em desenvolvimento são corrigidos de forma a conferir relativo grau de estabilidade à medida de inteligência ao longo da vida do sujeito, eliminando qualquer diferença entre um nível de desenvolvimento intelectual e outro, bem como entre a capacidade intelectual de indivíduos dentro de uma mesma faixa etária.

Assim, o uso do QI para discernir padrões de crescimento intelectual ou a relação desenvolvimental entre diferentes aspectos do funcionamento cognitivo não é viável (Fry & Hale, 2000). A não especificidade do QI na detecção de alterações cognitivas fundamentais, bem como o uso de escores normativos, justificam a recomendação de que o QI não seja utilizado como único parâmetro para a realização de diagnósticos neuropsicológicos, notadamente entre crianças e adolescentes com lesões cerebrais (Garcia, 2011; Mabbott et al., 2008).

Os resultados de minha dissertação de mestrado, concluída no ano de 2011, bem como as reflexões por ela suscitadas, foram publicadas em capítulo de livro e periódicos de divulgação científica, dentre os quais se destacam:

- Hazin, I., Garcia, D., Gomes, E., Leite, D., Balaban, B., Guerra, A., & Vilar, C. (2015). Desempenho Intelectual Pós Tratamento de Câncer: Um Estudo com Crianças. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 28(3), 565-573. doi:10.1590/1678-7153.201528315;
- Garcia, D., Gomes, E. R. O., Garcia, B. B., Silva, D. S. L., & Hazin, I. (2014).

Neuropsicologia e Oncologia Pediátrica: um diálogo em emergência. *Interação em Psicologia*, 18(3), 353-363;

- Hazin, I., Garcia, D., Gomes, E., Garcia, B. B., Leite, D., Guerra, A., & Pedrosa, A. (2014). Treatment Related Cognitive Impairment in Pediatric Oncology Patients: A Brazilian Experience. *Journal of Nuclear Medicine & Radiation Therapy*, 05(02), 1-9. doi:10.4172/2155-9619.1000174;
- 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;
- Hazin, I., Dellatolas, G., Garcia, D., Pedrosa, F., & Pedrosa, A. (2010). Intellectual aspects of cognitive performance in children after treatment for medulloblastoma and astrocytoma. *Psychology & Neuroscience*, 3(2), 183-187. doi: 10.3922/j.psns.2010.2.007

As dificuldades que perpassaram a realização da pesquisa mencionada, notadamente no que diz respeito ao desafio imposto pela utilização de instrumentos normativos desenvolvidos com base no desenvolvimento cognitivo típico junto a crianças com lesão cerebral, fizeram emergir reflexões a respeito da necessidade de refinamento do processo de diagnóstico neuropsicológico, para que os instrumentos e técnicas sejam capazes de subsidiar de forma mais acurada a criação de programas de reabilitação voltados para crianças com tumores de fossa posterior.

Assim, no ano de 2012, obtive aprovação para o curso de Doutorado pelo Programa de Pós-Graduação em Psicologia da UFRN, com proposta de pesquisa intitulada *Caracterização do perfil neuropsicológico e acadêmico de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior*, cujo objetivo foi investigar o funcionamento neuropsicológico de crianças

diagnosticadas com tumores de fossa posterior, englobando os domínios cognitivo, afetivo e comportamental, ampliando o espectro de funções neuropsicológicas investigadas e o número de sujeitos participantes, de modo a obter resultados mais representativos da realidade desta população.

A opção por desenvolver este estudo inicialmente na cidade de Natal/RN ocorreu devido à carência de estudos junto às crianças desta capital e de cidades vizinhas, bem como devido ao anseio de contemplar a população de nossa região, possibilitando parcerias e cooperações entre a universidade e serviços de atenção à saúde do município, conforme se preconiza como papel social da instituição universitária.

A partir do segundo semestre de 2015, o alcance da coleta de dados foi ampliado para a cidade de João Pessoa/PB, tendo em vista as dificuldades no acesso às crianças sobreviventes nos serviços de Natal/RN e a necessidade de se garantir uma amostra mais representativa. Sendo assim, foram obtidas anuências para a realização deste estudo no Complexo de Pediatria Arlinda Marques e no Hospital Napoleão Laureano, ambos sediados em João Pessoa/PB.

Ao longo da execução do projeto, ficou evidente a necessidade de avanços na oferta de um serviço de atenção neuropsicológica integral a esta população, de modo a transcender iniciativas pontuais de pesquisa e transformar este trabalho em um serviço permanente à disposição das crianças com câncer no estado, que até então não dispunha de serviços desta natureza em suas unidades de oncologia pediátrica. Dessa forma, paralelamente ao desenvolvimento desse estudo, ao final do ano de 2014 foi submetida uma proposta de extensão com vistas à implantação de serviços de neuropsicologia nas principais unidades de oncologia pediátrica na cidade de Natal/RN, a saber, a Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer e o Hospital Infantil Varela Santiago, hospitais de referência no atendimento a crianças e adolescentes com câncer no estado do Rio Grande do Norte.

A proposta foi aprovada com mérito, tendo sido contemplada com recursos financeiros e bolsas de extensão para alunos de graduação. Portanto, a iniciativa de pesquisa foi ampliada de forma a abranger também ações de extensão e ensino, vinculando profissionais de diversas áreas de conhecimento e estudantes de graduação e pós-graduação. A implantação deste serviço foi de extrema importância também para o estreitamento de relações junto às equipes de saúde e para a viabilização do acesso aos dados das crianças participantes do estudo, permitindo ainda a ampliação dos espaços de discussão e investigação junto aos profissionais que acompanham esses pacientes.

No âmbito do curso de Doutorado, as publicações realizadas até o momento estão descritas abaixo:

- Hazin, I., & Garcia, D. (2016). Neuropsicologia dos tumores de fossa posterior. In J. F. Salles, V. G. Haase, & L. F. Malloy-Diniz (Orgs.), *Neuropsicologia do desenvolvimento: infância e adolescência*. (pp 74-80). Porto Alegre: Artmed.
- Garcia, D., Gomes, E., & Hazin, I. *White matter integrity in survivors of childhood cancer: a critical review* (em elaboração).

Vale salientar que se encontra em fase de construção uma cartilha voltada para pais e professores de crianças com LLA e tumores de SNC nos hospitais parceiros, bem como ao final da pesquisa pretende-se publicar pelo menos cinco artigos em periódicos científicos, de modo a contemplar maior detalhamento acerca das funções cognitivas investigadas junto às crianças.

Ressalta-se também que a presença frequente de queixas de dificuldades escolares dentre os sobreviventes de tumores de fossa posterior destaca a oncologia pediátrica como importante fonte de demanda para a neuropsicologia, em todas as suas áreas de atuação, e justifica a relevância do presente estudo. No que diz respeito à pesquisa, salienta-se a escassez

de estudos brasileiros que caracterizem e evidenciem os efeitos neuropsicológicos, acadêmicos e comportamentais associados ao adoecimento e/ou aos protocolos de tratamento utilizados no país. No que tange ao objetivo clínico, ressalta-se a necessidade do refinamento do processo de diagnóstico neuropsicológico diante destes quadros patológicos específicos, constatação que evidencia a necessidade de se desenvolver instrumentos adaptados às demandas desta população, tendo em vista que os instrumentos neuropsicológicos normatizados disponíveis atualmente não os contemplam em sua totalidade. E, por fim, no que diz respeito à neuropsicologia aplicada, destaca-se a insuficiência de programas institucionais de acompanhamento neuropsicológico (contemplando avaliação e intervenção) e suporte educacional especializado para este subgrupo de crianças, como decorrência do parco conhecimento disponível a respeito da realidade desta população no Brasil.

A partir desse panorama, foram delineados os objetivos expostos na próxima seção.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Investigar o funcionamento neuropsicológico e acadêmico de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior.

2.2. Objetivos específicos

- Investigar a capacidade intelectual de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior, bem como a sua relação com as seguintes variáveis clínicas e sociodemográficas:
 - Tipo de tratamento;
 - Idade da criança/adolescente ao diagnóstico;
 - Nível de escolaridade da mãe;
- Investigar as funções executivas de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior;
- Desenvolver um modelo conceitual sistêmico para explicar o perfil neuropsicológico apresentado por crianças e adolescentes submetidos à radioterapia craniana;
- Investigar o papel do cerebelo na emergência de alterações cognitivas encontradas em crianças e adolescentes com tumores de fossa posterior;
- Investigar o impacto do tratamento quimioterápico e radioterápico sobre o funcionamento cognitivo de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior.

3. Método

Nesta seção será apresentado o delineamento metodológico geral do estudo.

3.1. Instituições participantes

O estudo ora apresentado foi realizado em hospitais públicos de referência em oncologia pediátrica nas cidades de Natal/RN (Hospital Infantil Varela Santiago e Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer) e João Pessoa/PB (Complexo de Pediatria Arlinda Marques e Hospital Napoleão Laureano), entre os anos de 2010 e 2016. Em consonância com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano, o estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética da Universidade Federal do Rio Grande do Norte e da Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer¹, bem como obteve anuência concedida pelas quatro instituições mencionadas para a sua realização.

3.2. Participantes

Através de consulta a prontuários e recrutamento ambulatorial mediante anuência das instituições, foram identificadas nas instituições participantes 217 crianças e adolescentes com registro de diagnóstico de tumores de SNC.

Partindo-se dessa lista de pacientes, os participantes do presente estudo foram selecionados a partir dos seguintes critérios: 1) diagnóstico de tumor de fossa posterior localizado no cerebelo e/ou no IV ventrículo; 2) submissão a protocolo de tratamento padrão para estas enfermidades (para crianças com tumores de curso clínico predominantemente benigno, como o astrocitoma pilocítico, apenas a neurocirurgia, e para crianças com tumores malignos, como o meduloblastoma, a neurocirurgia acrescida de quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal seguida de reforço em fossa posterior ou leito tumoral (dose total

¹ CAAE 31266814.6.0000.5537, parecer nº 810.767, de 03/09/2014 e CAAE 31266814.6.3001.5293, parecer nº 861.284, de 03/11/2014.

de 54-56 Gy); 3) idade entre seis e 16 anos no momento do recrutamento e; 4) consentimento da participação das crianças e adolescentes por parte de pais ou responsáveis, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Como critérios de exclusão, adotou-se: 1) diagnóstico de tumor em outras localidades da fossa posterior; 2) presença de sequelas neurológicas que inviabilizassem a submissão aos instrumentos de avaliação psicológica e neuropsicológica; 3) idade inferior a seis anos ou superior a 17 anos no momento da avaliação; 4) presença de problemas de visão ou audição não corrigidos; 5) presença de outros quadros neurológicos, transtornos psiquiátricos ou de aprendizagem e; 6) não consentimento da participação da criança ou adolescente por parte de pais ou responsáveis, ou a recusa por parte do próprio sujeito.

Ressalta-se que o efetivo limitado de participantes se justifica pela gravidade dos quadros e altas taxas de mortalidade associadas, pela elevada presença de sequelas neurológicas que inviabilizaram a inclusão de todas as crianças sobreviventes, pela dificuldade de estabelecer contato com os responsáveis devido à desatualização do cadastro junto aos hospitais e pelo significativo número de crianças procedentes de municípios interioranos, fator que, somado à desatualização cadastral, inviabilizou o recrutamento de número significativo de participantes.

Do total de crianças e adolescentes obtidos através do levantamento junto aos hospitais, 180 foram excluídas do estudo, devido às seguintes situações: 1) 94 possuíam diagnóstico de tumores de SNC em outras localidades; 2) 5 ainda estavam em tratamento no momento do recrutamento; 3) 14 apresentaram metástase, recidivas ou sequelas graves que inviabilizaram a participação no estudo; 4) 4 apresentavam outros quadros diagnósticos em comorbidade (transtornos psiquiátricos ou outros quadros neurológicos); 5) 16 não atenderam aos critérios de idade; 6) 16 não foram localizadas e; 7) 31 vieram a óbito.

Portanto, foram selecionadas 37 crianças e adolescentes diagnosticados com meduloblastoma ou astrocitoma pilocítico de fossa posterior. As crianças e adolescentes participantes do grupo clínico foram inicialmente subdivididas em dois grupos: G1) 19 crianças e adolescentes com tumores de prognóstico favorável e curso clínico relativamente benigno, submetidos apenas à neurocirurgia e; G2) 18 crianças e adolescentes com tumores malignos, submetidos à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e/ou radioterapia crânio-espinhal (36 Gy nas vias crânio-espinhais, seguida de dose adicional de reforço em fossa posterior, resultando num total de aproximadamente 54 a 56 Gy). A tabela 1 apresenta as características clínicas e sociodemográficas dos participantes dos dois grupos clínicos:

Tabela 1 – Dados clínicos e sociodemográficos das crianças e adolescentes participantes dos grupos clínicos

| Variáveis | | G1 | G2 |
|------------------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------------|
| | | NC (n=19; 51,3%) | NC, QT e RT (n=18; 48,7%) |
| Diagnóstico | Astrocitoma (n=20) | 19 | 1 |
| | Meduloblastoma (n=17) | 0 | 17 |
| Sexo | Masculino (n=20) | 11 | 9 |
| | Feminino (n=17) | 8 | 9 |
| Idade ao diagnóstico (anos) | Faixa | 2-14 | 1-13 |
| | Média/DP | 7,42/3,32 | 7,11/3,98 |
| Idade na avaliação (anos) | Faixa | 7-15 | 7-16 |
| | Média/DP | 11,21/2,39 | 11,39/3,05 |
| Tempo diagnóstico-avaliação (anos) | Faixa | 1-9 | 1-12 |
| | Média/DP | 3,11/2,92 | 3,67/2,93 |

Nota: DP=Desvio-padrão; NC=neurocirurgia; QT=quimioterapia; RT=radioterapia.

Um terceiro grupo (G3) foi formado com a participação de 24 crianças e adolescentes saudáveis, sem histórico de alterações neurológicas ou psiquiátricas, selecionados a partir de pareamento 1:1 com parte dos participantes dos grupos clínicos segundo sexo, idade (em anos), tipo de escola (pública ou privada) e nível socioeconômico. Essas crianças e adolescentes, portanto, compuseram um grupo controle espelhado a ser comparado com os

grupos clínicos, visando minimizar a interferência de questões envolvendo a qualidade da escolarização, a estimulação materna e o nível socioeconômico, fatores que sabidamente exercem impacto sobre o desenvolvimento cognitivo.

Como critérios de inclusão para o grupo controle (G3), foram adotados: 1) preenchimento dos critérios etários, de sexo, de tipo de escola e de nível socioeconômico para o pareamento espelhado com participantes dos grupos clínicos; 2) ausência de histórico de alterações neurológicas, psiquiátricas, transtornos ou graves dificuldades de aprendizagem; 3) ausência de problemas de visão e/ou audição não corrigidos e; 4) consentimento da participação da criança ou adolescente por parte de pais ou responsáveis, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Como critérios de exclusão para G3, adotaram-se: 1) não preenchimento dos critérios etários, de sexo, tipo de escola e nível socioeconômico para pareamento 1:1 junto aos participantes dos grupos clínicos; 2) presença de alterações neurológicas, psiquiátricas, transtornos ou graves dificuldades de aprendizagem; 3) presença de problemas de visão ou audição não corrigidos e; 4) não consentimento da participação da criança ou adolescente por parte de pais ou responsáveis.

3.3. Procedimentos de coleta de dados

Em linhas gerais, o presente estudo busca compreender o impacto do tumor e de seu respectivo tratamento sobre o funcionamento cognitivo das crianças acometidas. Para tanto, parte da aplicação de instrumentos e observações clínicas com objetivo diagnóstico, nos quais são consideradas quaisquer condições – tanto nos aspectos clínicos da doença e do tratamento, quanto nos aspectos sócio-histórico-culturais que permeiam a realidade da criança – que possam intervir sobre o seu desenvolvimento cognitivo e sócio acadêmico, tais como: sexo e idade do paciente; história de vida, nível de estimulação, oportunidades de desenvolvimento, qualidade da escolarização e variáveis clínicas e de tratamento.

Para o alcance desse objetivo, utilizou-se como procedimento de coleta de dados a avaliação neuropsicológica, que consiste em método utilizado para a realização do diagnóstico neuropsicológico com base em técnicas desenvolvidas pela psicometria, neuropsicologia e neurologia comportamental (Mäder, 2002).

Todas as crianças foram avaliadas através de extensa bateria de avaliação neuropsicológica, visando abranger os diversos domínios cognitivos passíveis de ser afetados por lesões causadas pelo tumor de fossa posterior e por seu tratamento. As avaliações individuais foram realizadas nas instituições de saúde de vinculação do participante, nas escolas ou em clínica particular, ao longo de aproximadamente cinco (5) sessões individuais, com duração aproximada de 50 minutos cada. Os instrumentos utilizados e seus respectivos domínios são apresentados na tabela 2:

Tabela 2 – Instrumentos utilizados junto aos participantes, de acordo com o domínio de investigação²

| DOMÍNIO NEUROPSICOLÓGICO | INSTRUMENTO |
|---|--|
| Capacidade Intelectual | Escalas de Inteligência Wechsler para Crianças (Edições III e IV) |
| Memória (verbal e visoespacial) | Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey – Lista de Palavras (Oliveira & Charchat-Fichman, 2008) Teste dos Blocos de Corsi Teste das Figuras Complexas de Rey- Osterrieth |
| Atenção | Teste de Atenção por Cancelamento de Montiel e Capovilla (2007) |
| Funções Executivas | Bateria NEPSY II (Korkman, Kirk & Kemp, 2007) Teste das Torres de Londres Teste FAM de Fluência Verbal (Charchat-Fichman & Oliveira, 2011) |
| Visoespacialidade e Visoconstrução | Teste das Figuras Complexas de Rey |
| Linguagem (leitura) | Provas de Avaliação dos Processos de Leitura (PROLEC) (Cueto, Rodrigues & Ruano, 2012) |
| Aritmética | Prova de Aritmética de Capovilla, Montiel e Capovilla (2006) |
| Comportamento e afeto | Child Behavior's Checklist (CBCL) Técnica do Desenho-Estória Entrevista semi-estruturada de anamnese (pais e responsáveis) |

² Os instrumentos utilizados para a coleta de dados estão descritos nos apêndices I e IV.

3.4. Procedimentos de análise de dados

O desenho de estudo ora apresentado teve como objetivo obter um quadro comparativo entre os efeitos decorrentes da lesão expansiva e da neurocirurgia, por um lado, e os efeitos lesionais oriundos do tipo de tratamento complementar ao qual a criança foi submetida, por outro. De forma geral, foram adotadas ferramentas descritivas e inferenciais de análise estatística, bem como análises clínico-qualitativas das produções e desempenhos das crianças e adolescentes ao longo do processo avaliativo.

3.5. Procedimentos de apresentação e discussão dos dados

Este trabalho se apresenta dividido em três partes, cada qual correspondendo a estudos relativamente independentes no âmbito da temática em questão. São eles:

1. Caracterização da capacidade intelectual de pacientes pediátricos diagnosticados com tumores de fossa posterior;
2. Investigação das funções executivas em pacientes pediátricos com tumores de fossa posterior e;
3. Proposição de modelo conceitual para explicar o perfil neuropsicológico de crianças e adolescentes submetidos à radiação craniana.

Nas próximas seções, cada um dos estudos mencionados será apresentado de forma independente.

4. Estudo 1: Caracterização da capacidade intelectual de pacientes pediátricos diagnosticados com tumores de fossa posterior

4.1. Introdução

Dados oficiais brasileiros estimam que cerca de 12.600 casos de neoplasias serão diagnosticados anualmente em crianças e adolescentes no biênio 2016-2017. No Brasil, o câncer é a principal causa de morte por doença de crianças e adolescentes na faixa etária de zero a 19 anos. Destaca-se que, da totalidade dos casos de câncer, 25-35% consistem em leucemias e 15% tumores de sistema nervoso central (SNC) (INCA, 2015). Os últimos constituem o grupo de neoplasias sólidas mais frequentes na faixa pediátrica, acometendo predominantemente crianças do sexo masculino, antes dos 15 anos, com pico de incidência aos 10 anos de idade (Chojniak & Leopoldino, 2003; Hanzlik, Woodrome, Abdel-Baki, Geller & Elbabaa, 2015; INCA, 2015; Suzuki, 2003).

Anteriormente à década de 1960, o prognóstico das crianças com tumores de SNC era de tal modo desfavorável que os possíveis efeitos adversos em longo prazo de seu tratamento eram desconhecidos³. Entretanto, ao lado do sucesso terapêutico e do aumento de sobrevida de crianças com tumores cerebrais nos últimos 30 anos – graças à combinação de diferentes e eficazes modalidades de tratamento – vem crescendo a constatação da presença de sequelas cognitivas que impactam o desenvolvimento da criança – acrescendo-se aos efeitos lesionais da própria neoplasia aqueles decorrentes da neurotoxicidade da terapia direcionada ao SNC (Butler & Haser, 2006; Duffner, 2010; Moxon-Emre et al., 2014; Nathan et al., 2007; Palmer, Reddick & Gajjar, 2007; Rieken et al., 2011). Assim como a sobrevida de crianças com tais tipos de câncer é cada vez mais factível, a presença de alterações cognitivas e comportamentais dentre os sobreviventes é igualmente real e pode se manifestar sob a forma

³ Um dos primeiros estudos a reconhecer a ameaça representada pelos tumores cerebrais e seu tratamento sobre a qualidade de vida das crianças foi realizado por Bloom et al. (1969).

de dificuldades na vida acadêmico-social, sendo estas capazes de demandar atendimento educacional especializado.

Os países em desenvolvimento, entretanto, ainda se confrontam com obstáculos importantes à cura do câncer, dentre os quais podem ser destacados atrasos no diagnóstico, altas taxas de mortalidade precoce e o abandono ao tratamento (Lins, 2005). No que se refere ao Brasil, esta realidade é ainda mais 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 de qualidade. A defasagem socioeconômica repercute no nível educacional e na saúde da população, interferindo significativamente no diagnóstico e no tratamento do câncer infantil. Muitas vezes, o diagnóstico ocorre tardiamente, agravando os quadros, levando à necessidade de estratégias terapêuticas mais agressivas e, conseqüentemente, reduzindo as possibilidades de reabilitação em caso de sobrevida (Hazin et al., 2011; Lins, 2005).

4.2. Tumores de Fossa Posterior: caracterização, tratamento e impacto cognitivo

Em crianças, os tumores de SNC são mais comuns na região infratentorial ou fossa posterior – nomenclatura utilizada para designar a região localizada abaixo do tentório ou tenda do cerebelo, sendo esta a estrutura mais atingida por tais neoplasias (Furrer & Suzuki, 2003; Hanzlik et al., 2015). Na fossa posterior, dentre os tipos de tumores mais comuns encontram-se os meduloblastomas, tumores embrionários de linhagem neuroectodérmica, e os astrocitomas pilocíticos, tumores de origem neuroepitelial (Hanzlik et al., 2015; Mabbott et al., 2008; Vaquero et al., 2008).

Os astrocitomas geralmente estão associados a curso clínico relativamente benigno – apresentando taxa de sobrevida de aproximadamente 90%. A lentidão mitótica de suas células, associada à sua natureza histológica discreta e bem circunscrita, favorece a ressecção

cirúrgica completa e a dispensa de tratamentos anti-neoplásicos complementares (Aarsen et al., 2009; Becker et al., 2010; Hanzlik et al., 2015).

Os meduloblastomas, por sua vez, são tumores associados a curso clínico maligno, com histologia caracterizada por alta celularidade e grande potencial mitótico, elevado poder infiltrativo e forte propensão à disseminação através do líquido e ao longo do neuro-eixo. Tais fatores acarretam, em geral, dificuldades para se obter a ressecção completa do tumor e a elevação da possibilidade de recidivas, características que levam à necessidade de intervenções terapêuticas complementares: quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal acrescida de reforço na fossa posterior ou no leito tumoral (36 Gy nas vias crânio-espinhais, seguida de dose adicional de reforço em fossa posterior, resultando num total de aproximadamente 54 a 56 Gy) (Aquilina, 2013; Hanzlik et al., 2015; Massimino et al., 2011; Klesse & Bowers, 2010; Schmidt, Brunetto, Schwartzmann, Roesler & Abujamra, 2010). Ressalta-se, entretanto, que em crianças menores de três anos ao diagnóstico, a quimioterapia é utilizada como forma exclusiva de tratamento, sendo administradas altas doses com vistas ao controle da doença sem o recurso à radioterapia, ou retardando o seu uso, quando este for indispensável à sobrevida da criança (Duffner, 2010; Furrer, 2003; Klesse & Bowers, 2010)⁴.

Tais estratégias terapêuticas têm sido bem-sucedidas no controle da doença e na garantia da sobrevida da criança. Contudo, tanto a lesão neoplásica e seus efeitos expansivos, quanto a terapia adjuvante administrada de forma isolada ou combinada, encontram-se na condição de potenciais agentes neurotóxicos, podendo acarretar importantes alterações ao curso de desenvolvimento cognitivo da criança (Butler & Haser, 2006; Duffner, 2010; Gudrunardottir et al., 2014; Moxon-Emre et al., 2014; Nathan et al., 2007; Palmer et al., 2007; Palmer et al., 2013; Rieken et al., 2011). Por tal razão, o foco dos profissionais de saúde nos

⁴ Em geral, o tipo de tratamento a ser adotado é determinado por uma conjunção de fatores clínicos importantes, dentre os quais se destacam a classificação de risco da doença, a idade da criança, a natureza da lesão, sua localização, presença/ausência de metástase e o volume de tumor residual após a ressecção cirúrgica (Klesse & Bowers, 2010; Massimino et al., 2011).

últimos anos tem sido a busca pela compreensão, prevenção e/ou minimização das sequelas comumente experimentadas por essa população nos domínios psicoafetivos, sociais e cognitivo-acadêmicos, tentando encontrar o delicado equilíbrio entre a garantia da eficácia terapêutica, por um lado, e a garantia da qualidade de vida das crianças sobreviventes, por outro (Butler & Haser, 2006; Duffner, 2010; Gudrunardottir et al., 2014; Hazin et al., 2011; Moxon-Emre et al., 2014; Nathan et al., 2007; Palmer et al., 2007; Rieken et al., 2011).

Em geral, tais tumores acarretam: 1) déficits relacionados à localização em fossa posterior, como disfunções motoras e prejuízos cognitivo-afetivos e executivos (estes últimos reconhecidos recentemente) e; 2) déficits decorrentes da administração da terapia adjuvante, em se destacando disfunções na visoespacialidade, visoconstrução, atenção, memória e velocidade de processamento (Law et al., 2015; Levisonh, Cronin-Golomb & Schmahmann, 2000; Palmer et al., 2013; Saury & Emanuelson, 2011; Palmer et al., 2007; Riva & Giorgi, 2000; Steinlin et al., 2003). É importante ressaltar que as alterações cognitivas resultantes podem variar de uma criança para outra, uma vez que sua natureza e extensão emergem a partir da interação entre o tipo de lesão, a sua localização e o contexto maturacional do sistema nervoso central, intimamente relacionado à idade e nível de desenvolvimento apresentado pela criança.

No que diz respeito ao primeiro grupo de déficits, destaca-se que vêm sendo acumuladas evidências de que as regiões cerebelares possuem distintas especializações funcionais: uma região sensório-motora, localizada em regiões específicas do lobo anterior, e uma região neurocognitiva e afetiva, localizada em partes específicas do lobo posterior, de modo que, a depender do local lesionado, padrões distintos de alteração podem emergir (Mariën & Beaton, 2014). Lesões no hemisfério cerebelar direito predominantemente estão associadas a alterações em funções de linguagem e memória verbal, enquanto lesões do hemisfério esquerdo cerebelar são associadas a dificuldades na realização de tarefas não-

verbais e de memória visual, achados que se justificam pela natureza cruzada das vias cerebelares (Bugalho, Correa & Viana-Baptista, 2006; Di Rocco et al., 2010; Riva & Giorgi, 2000).

Déficits em funções cognitivas superiores, tais como alterações psicoafetivas e executivas de caráter pré-frontal, também têm sido relatados como consequência de lesões cerebelares (Arsen et al., 2009; Beebe et al., 2005; Bugalho et al., 2006; Levisohn et al., 2000; Mariën & Beaton, 2014; Miller et al., 2010; Morris et al., 2009; Riva & Giorgi, 2000; Stargatt, Anderson & Rosenfeld, 2002; Steinlin et al., 2003). A existência de conexões recíprocas do cerebelo com áreas associativas terciárias, dentre as quais se destacam as conexões cerebelo-frontais, estariam subjacentes aos sintomas executivos observados e às alterações nas demais funções complexas (Bodranghien et al., 2015; Guerra, 2008; Mabbott et al., 2008; Mariën & Beaton, 2014; Moore III, 2005; Murdoch, 2010; Riva & Giorgi, 2000; Stargatt et al., 2002).

O cerebelo é parte de um sistema neural distribuído que possui conectividade recíproca com os lobos frontais, através dos circuitos cérebro-cerebelares de substância branca. Destaca-se a importância do trato cerebelo-tálamo-cerebral como alça de feedback primária a conectar o cerebelo ao córtex frontal, comunicando os núcleos cerebelares profundos aos núcleos talâmicos através dos pedúnculos cerebelares e do mesencéfalo às regiões corticais anteriores, notadamente o córtex pré-frontal. Adicionalmente, estudos de imagem revelam que esses tratos de substância branca são ativados em tarefas de memória de trabalho, de modo que tanto o cerebelo quanto o córtex pré-frontal interagem para a produção deste domínio cognitivo (Knight et al., 2014; Law et al., 2011).

O estudo de Law et al. (2011) buscou investigar se a integridade estrutural do cerebelo e do córtex frontal se relaciona com a memória de trabalho. Para tanto, investigou 41 crianças sobreviventes de tumores de fossa posterior submetidas apenas a neurocirurgia (grupo 1) ou a

neurocirurgia seguida de quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal (grupo 2). Os resultados revelaram que os grupos se diferenciaram significativamente no que diz respeito à integridade da substância branca no trato cerebelo-tálamo-cerebral ou, mais precisamente, no trato que parte do hemisfério cerebelar direito e se conecta à esquerda ao tálamo e às regiões frontais. Essa conexão apresentou maior comprometimento em pacientes tratados com radioterapia de crânio, os quais também apresentaram escores rebaixados no domínio da memória de trabalho (Law et al., 2011). Impacto semelhante foi apontado no estudo de Palmer et al. (2013), que observou comprometimento atencional e de memória de trabalho junto a pacientes submetidos a radioterapia de crânio, estando mais vulneráveis aqueles submetidos a dosagens mais altas, com mais tempo fora de tratamento e cujo escore de base (previamente ao tratamento) era mais alto.

Além das evidências acima mencionadas, a participação do cerebelo em funções cognitivas e afetivas complexas teve seu reconhecimento reforçado a partir da constatação da existência de dois quadros clínicos relacionados a lesões cerebelares: a Síndrome da Fossa Posterior (SFP) e a Síndrome Cognitivo-Afetiva do Cerebelo (SCAC).

A SFP é um quadro clínico agudo, presente em aproximadamente 25% das crianças submetidas à ressecção de tumores localizados na região mediana do cerebelo, notadamente meduloblastomas – cujos sintomas, em geral, emergem entre 24 e 48 horas do período pós-operatório e duram, em média, sete a oito semanas (Gudrunardottir, Sehested, Juhler & Schmiegelow, 2011). Caracteriza-se por alterações cognitivas complexas, cuja principal manifestação é o chamado *mutismo cerebelar* (Catsman-Berrevoets & Aarsen, 2010; Miller et al., 2010), acrescido de distúrbios de movimento (ataxia, hipotonia, dismetria), apraxia oromotora/oculomotora e um amplo espectro de alterações afetivas e comportamentais, como labilidade emocional, irritabilidade, choro, apatia, dentre outros (Catsman-Berrevoets &

Aarsen, 2010; Morris et al., 2009; Pitsika & Tsitouras, 2013; O'halloran, Kinsella & Storey, 2012).

A SCAC, diferentemente da SFP, consiste em um quadro de manifestação tardia e caráter mais duradouro (Catsman-Berrevoets & Aarsen, 2010), caracterizado majoritariamente por sintomatologia complexa, a saber: 1) prejuízos às funções executivas (planejamento, flexibilidade, fluência verbal, raciocínio abstrato e memória de trabalho), organização e memória visoespacial, déficits de linguagem (como agramatismo e disprosódia) e; 2) sintomas psicoafetivos, tais como mudanças de personalidade com embotamento afetivo e comportamento desinibido e/ou inapropriado (De Smet, Paquier, Verhoeven & Mariën, 2013; Lassaletta, Bouffet, Mabbott & Kulkarni, 2015; Schmahmann & Sherman, 1998; Vaquero et al., 2008).

Para além das disfunções decorrentes da localização cerebelar, crianças com tumores malignos de fossa posterior, como o meduloblastoma, costumam apresentar adicionalmente sequelas relacionadas à administração do tratamento antineoplásico complementar à neurocirurgia, composto por quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal, sendo esta última associada aos maiores déficits encontrados nas crianças sobreviventes. A quimioterapia, e principalmente a radioterapia, seriam responsáveis por importantes lesões microestruturais difusas à substância branca, cuja maior repercussão cognitiva consiste na redução da velocidade de processamento de informações (Aukema et al., 2009; Mabbot et al., 2008; Palmer et al., 2012; Reddick et al., 2014; Riggs et al., 2014).

Em crianças em condições normais de desenvolvimento, acredita-se que a capacidade intelectual, notadamente a inteligência fluida – definida como a habilidade de raciocinar em situações novas e pouco estruturadas que requerem autonomia intelectual, o reconhecimento e a formação de conceitos, a compreensão de implicações, resolução de problemas,

extrapolação, reorganização ou transformação de informações⁵ (Flanagan & Ortiz, 2001, como citado em Primi, 2002) – progride como resultado de uma cascata de aquisições cognitivas, notadamente nos domínios da velocidade de processamento e da memória operacional (Fry & Hale, 2000). Sendo a velocidade de processamento o primeiro e o principal domínio cognitivo afetado pela ação da radioterapia de crânio, sua redução implica em uma inversão na direção desse curso maturacional natural, cedendo lugar a uma progressiva redução da capacidade intelectual, a qual, segundo alguns estudos, pode chegar a quatro pontos de QI anuais (Palmer, 2008; Palmer et al., 2013).

O estudo de Hazin et al. (2011) apresenta dados nessa direção. Investigando transversalmente a capacidade intelectual de 20 crianças sobreviventes de tumores de fossa posterior, verificou que crianças com meduloblastoma fora de tratamento por três anos ou mais apresentaram resultados inferiores em todos os domínios das Escalas Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC-III), quando comparadas com crianças fora de tratamento por menos de três anos (com diferenças estatisticamente significativas nos índices Resistência à Distração e Velocidade de Processamento). Os autores sugerem que tal dado evidencia o caráter progressivo do impacto da radioterapia sobre a capacidade intelectual (Hazin et al., 2011).

Sabe-se que os efeitos da radioterapia sobre o funcionamento cognitivo se encontram intimamente relacionados à dose administrada. Investigações recentes vêm encontrando também relações importantes entre a dose da radioterapia, o volume cerebral irradiado e a capacidade intelectual. O estudo de Moxon-Emre et al. (2014) revelou que pacientes tratados com doses reduzidas de radioterapia crânio espinhal e reforço com volume restrito ao leito tumoral apresentaram trajetórias estáveis de desenvolvimento intelectual, enquanto crianças

⁵ Construto que contrasta com a concepção de *inteligência cristalizada*, entendida como a habilidade de aplicar definições, métodos e procedimentos de solução de problemas aprendidos previamente (Fry & Hale, 2000; Primi, 2002).

tratadas com doses mais elevadas de radioterapia e reforço administrado sobre maiores volumes da fossa posterior apresentaram importantes declínios na capacidade intelectual (Moxon-Emre et al., 2014).

O estudo de Ris et al. (2013), também aponta nessa direção. Investigando longitudinalmente a capacidade intelectual de 110 pacientes com meduloblastoma de risco moderado (submetidos à dose de 23,4Gy de radioterapia crânio-espinhal seguida de quimioterapia), verificou declínios significativos nos QI's, os quais eram mais acentuados quanto mais nova a criança na data do diagnóstico e quanto mais altos fossem os escores iniciais de capacidade intelectual. Adicionalmente, o estudo evidenciou que pacientes que apresentaram mutismo cerebelar mostraram risco maior de declínios na capacidade intelectual medida através do QI (Ris et al., 2013).

O estudo longitudinal de Merchant et al. (2014) demonstrou associações entre a dose de radioterapia sobre regiões específicas – tais como lobos temporais e hipocampo – e declínios na capacidade intelectual que, em alguns casos, atingiram quatro pontos anuais. Os autores reforçam ainda a correlação negativa entre a taxa de declínio observada e a idade da criança no momento da submissão à radioterapia. Tais resultados levaram os autores a sugerir mudanças nos protocolos de tratamento através da redução da dose de radioterapia, bem como do volume administrado, ou mudanças na distribuição das doses administradas (Merchant et al., 2014).

Atualmente, é possível compreender melhor a natureza e a extensão das alterações apresentadas pelas crianças, bem como os mecanismos fisiopatológicos a elas subjacentes (Aukema et al., 2009; Mabbot et al., 2008; Palmer et al., 2012; Reddick et al., 2014; Riggs et al., 2014). Segundo Palmer (2008), a capacidade intelectual e as habilidades acadêmicas seriam marcadores distais dos prejuízos cognitivos observados em crianças com meduloblastoma. A redução na velocidade de processamento, que guarda íntima relação com

os efeitos desmielinizantes da radioterapia, deflagraria uma cascata de déficits que culminaria em prejuízos intelectuais no domínio da inteligência fluida (Palmer, 2008).

Nesse sentido, o domínio da capacidade intelectual vem sendo largamente estudado junto a esta população como ponto de partida para a compreensão das alterações apresentadas enquanto efeitos globais, fornecendo dados de rastreamento capazes de respaldar investigações futuras sobre domínios cognitivos específicos. Dado o panorama acima mencionado, e diante da necessidade de construção de dados que reflitam a dimensão brasileira e nordestina, o objetivo do presente estudo é a investigação do impacto dos tumores de fossa posterior e de seu tratamento sobre a capacidade intelectual de crianças e adolescentes.

4.3. Método

4.3.1. Instituições participantes

O presente estudo foi realizado em hospitais públicos de referência em oncologia pediátrica nas cidades de Natal/RN – Hospital Infantil Varela Santiago e Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer – e João Pessoa/PB – Complexo de Pediatria Arlinda Marques e Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2010 e 2016. Em consonância com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano, o estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética da Universidade Federal do Rio Grande do Norte e da Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer⁶, bem como teve anuência concedida pelas quatro instituições para a sua realização.

4.3.2. Participantes

Os participantes foram selecionados a partir de consulta aos prontuários e recrutamento ambulatorial nas instituições mencionadas, utilizando-se os seguintes critérios

⁶ CAAE 31266814.6.0000.5537, parecer nº 810.767, de 03/09/2014 e CAAE 31266814.6.3001.5293, parecer nº 861.284, de 03/11/2014.

de inclusão: 1) diagnóstico de astrocitoma pilocítico ou meduloblastoma de fossa posterior localizados no cerebelo e/ou no IV ventrículo; 2) submissão a protocolo de tratamento padrão para tais enfermidades; 3) idade entre seis e 16 anos no momento do recrutamento⁷ e; 4) consentimento da participação da criança ou do adolescente por parte de pais ou responsáveis, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Como critérios de exclusão, foram adotados: 1) diagnóstico de tumor de fossa posterior em outras localidades infratentoriais; 2) presença de sequelas neurológicas que inviabilizaram a submissão aos instrumentos de avaliação psicológica e neuropsicológica; 3) idade inferior a seis anos ou superior a 17 anos no momento do recrutamento; 4) presença de problemas de visão ou audição não corrigidos; 5) presença de outros quadros neurológicos, transtornos psiquiátricos ou de aprendizagem e; 6) não consentimento da participação da criança por parte de pais ou responsáveis.

A aplicação dos referidos critérios resultou na seleção de 37 crianças e adolescentes, subdivididas em dois grupos em função das modalidades de tratamento às quais foram submetidas: G1) 19 crianças e adolescentes com tumores de curso clínico relativamente benigno, submetidos apenas à neurocirurgia; G2) 18 crianças e adolescentes diagnosticados com tumores malignos, submetidos à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e/ou radioterapia crânio-espinhal. A tabela 3 apresenta as características clínicas e sociodemográficas dos participantes:

Tabela 3 – Dados clínicos e sociodemográficos das crianças e adolescentes participantes

| Variáveis | | G1 NC (n=19; 51,3%) | G2 NC, QT e RT (n=18; 48,7%) |
|--------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Diagnóstico | Astrocitoma (n=20) | 19 | 1 |
| | Meduloblastoma (n=17) | 0 | 17 |
| Sexo | Masculino (n=20) | 11 | 9 |

⁷ Esta delimitação se justifica pela faixa de normatização dos instrumentos utilizados.

| | Feminino (n=17) | 8 | 9 |
|---|------------------------|------------|------------|
| Idade ao diagnóstico (anos) | Faixa | 2-14 | 1-13 |
| | Média/DP | 7,42/3,32 | 7,11/3,98 |
| Idade na avaliação (anos) | Faixa | 7-15 | 7-16 |
| | Média/DP | 11,21/2,39 | 11,39/3,05 |
| Tempo diagnóstico-avaliação (anos) | Faixa | 1-9 | 1-12 |
| | Média/DP | 3,11/2,92 | 3,67/2,93 |

Nota: DP=Desvio-padrão; NC=neurocirurgia; QT=quimioterapia; RT=radioterapia.

Ressalta-se que o baixo efetivo de participantes se justifica por: 1) gravidade dos quadros e altas taxas de mortalidade associadas; 2) elevada presença de sequelas neurológicas que inviabilizaram a inclusão de todas as crianças sobreviventes; 3) dificuldade de estabelecer contato com os responsáveis devido à desatualização do cadastro junto aos hospitais e; 4) significativo número de crianças residentes em municípios interioranos, fator que, somado à desatualização cadastral, inviabilizou o recrutamento de um número maior de participantes.

4.3.3. Procedimentos de coleta de dados

Todas as crianças foram avaliadas através das Escalas Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC) 3^a e 4^a e Edições⁸, a partir das quais foram obtidos e analisados os escores de QI total (QIT) como medida de capacidade intelectual global, Compreensão Verbal (ICV) como estratégia de mensuração das habilidades verbais, Organização Perceptual (IOP) para a mensuração de habilidades não-verbais, Velocidade de Processamento (IVP) para aferição da velocidade de processamento de informações e subteste Dígitos como medida de memória imediata e de trabalho⁹.

⁸ O uso de duas versões diferentes da WISC se justifica pela longevidade do projeto em que se insere o presente estudo (2010-2016), período em que o instrumento passou por atualização, adaptação e normatização para a população brasileira, até ser lançado em sua 4^a edição, no ano de 2013. Visando dirimir possíveis problemas metodológicos decorrentes das diferenças entre as duas versões, foram selecionados aqueles escores cujo construto de base permaneceu estável na transição de uma edição para a outra (QIT, ICV, IOP e IVP). Tendo em vista que, na quarta edição das escalas, alterações importantes foram realizadas no Índice Resistência à Distração, notadamente através de sua substituição pelo Índice Memória Operacional, da retirada do subteste Aritmética e do acréscimo do subteste Sequência de Números e Letras, optou-se por não utilizá-los de modo comparativo. Assim, devido à reconhecida incompatibilidade de construto entre tais índices e diante da pertinência e da necessidade de se utilizar uma medida avaliativa da memória operacional nesta população, optou-se pela utilização do subteste Dígitos isoladamente.

⁹ Os instrumentos utilizados para a coleta de dados estão descritos no apêndice IV.

4.3.4. Procedimentos de análise de dados

O estudo ora apresentado adotou como objetivo obter um quadro comparativo entre os efeitos decorrentes da lesão expansiva e da neurocirurgia, por um lado, e os efeitos lesionais oriundos do tipo de tratamento ao qual a criança foi submetida, por outro, bem como investigar a influência de variáveis clínicas e sociodemográficas sobre os resultados dos participantes. Sendo assim, buscou-se identificar a presença de grupos homogêneos de participantes conforme o tratamento realizado, a presença destas variáveis e os resultados da avaliação da capacidade intelectual.

Os dados oriundos da avaliação da capacidade intelectual foram analisados em duas etapas, sendo uma descritiva e outra inferencial: 1) análise estatística descritiva do desempenho dos subgrupos em QIT, ICV, IOP, IVP e subteste Dígitos, bem como análise descritiva multidimensional de tipo *cluster*, a partir de variáveis categoriais-descritivas capazes de efetuar a partição do efetivo global de participantes em grupos homogêneos, aptos a serem interpretáveis clinicamente e; 2) análise estatística inferencial, visando verificar a presença de discrepâncias estatisticamente significativas quanto às variáveis que exercem influência sobre os resultados dos participantes. Tal análise foi realizada através dos testes \bar{U} de Mann-Whitney e Qui-Quadrado, dado o baixo efetivo de participantes e a não-garantia de distribuição normal da amostra, utilizando-se nível de significância de $p \leq 0,05$ para rejeição da hipótese nula.

Para a realização de tais análises, variáveis independentes nominais foram utilizadas a fim de comparar os escores das variáveis dependentes acima citadas. As variáveis independentes utilizadas foram: 1) tipo de tratamento ao qual a criança foi submetida (neurocirurgia isolada, ou neurocirurgia seguida de radioterapia crânio-espinhal e quimioterapia sistêmica); 2) idade da criança ao diagnóstico (igual ou inferior a dez anos ou

superior a dez anos¹⁰); 3) tempo decorrido entre o diagnóstico e a avaliação da capacidade intelectual (igual ou inferior a três anos ou acima de três anos¹¹) e; 4) Nível de escolaridade da mãe (acima ou abaixo de quatro anos de instrução formal, período equivalente ao Ensino Fundamental I no sistema educacional brasileiro¹²).

O método escolhido para a discussão dos dados foi o da construção da explanação, buscando explicar o fenômeno apresentado a partir de um conjunto presumido de elos causais, refletindo as proposições teóricas adotadas (Yin, 2005).

4.4. Resultados

4.4.1. Análise estatística descritiva

Inicialmente, serão apresentados os dados descritivos referentes aos desempenhos dos participantes nos escores da WISC. No que diz respeito ao grupo geral, o desempenho médio dos participantes situou-se na faixa de normalidade para ICV, IOP, IVP e QIT. No que concerne ao subteste Dígitos, entretanto, o desempenho médio dos participantes foi classificado na faixa limítrofe, embora próximo à média inferior.

Tendo em vista as importantes diferenças que caracterizam os dois grupos no que diz respeito ao tratamento administrado, à natureza distinta da lesão resultante e ao seu diferente impacto sobre o neurodesenvolvimento, foram realizadas análises estatísticas descritivas referentes ao desempenho dos participantes no interior de cada grupo de modalidade de tratamento. As crianças e adolescentes cujo tratamento se restringiu à neurocirurgia apresentaram desempenho médio situado na faixa esperada. Contudo, dentre as crianças e

¹⁰ A utilização dessa variável independente se justifica pela relevância atribuída à idade da criança ao diagnóstico nos diversos estudos, os quais demonstram que crianças diagnosticadas mais precocemente apresentam piores resultados comparadas àquelas diagnosticadas mais tardiamente (Palmer et al., 2007; Saury & Emanuelson, 2011).

¹¹ A delimitação de três anos decorre de evidências de que os efeitos da radiação craniana emergem tardiamente entre um e três anos após o fim do tratamento (Saury & Emanuelson, 2011; Spiegler et al., 2004).

¹² O uso das variáveis sociodemográficas se justifica por achados que indicam esses fatores como importantes para o prognóstico cognitivo da criança após o tratamento (Ardilla, Rosselli & Rosas, 1989; Hazin et al., 2011; Ullrich & Embry, 2012).

adolescentes cujo tratamento requereu estratégias complementares (quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal), apenas o ICV foi classificado dentro da média. Os demais domínios, a saber, QIT, IOP, IVP e o subteste Dígitos evidenciaram rebaixamentos importantes no desempenho médio dos participantes, notadamente no que tange aos dois últimos escores. Os resultados desta etapa de análise encontram-se descritos na tabela 4:

Tabela 4 – Desempenho médio obtido pelas crianças e adolescentes nos domínios investigados, tanto no âmbito do grupo geral quanto em função do tratamento administrado

| | Grupo Geral (n=37) | G1 (NC) (n=19; 51,3%) | G2 (NC, QT e RT) (n=18; 48,7%) |
|---------------------------|------------------------------|---------------------------------|--|
| QIT (Média/DP) | 86,27/18,437 | 95,89/15,53 | 76,11/15,85 |
| ICV (Média/DP) | 93,49/17,58 | 99,58/15,15 | 87,06/18,07 |
| IOP (Média/DP) | 88,08/16,44 | 96,95/14,76 | 78,72/12,69 |
| IVP (Média/DP) | 81,97/16,73 | 91,47/12,14 | 71,94/15,16 |
| Dígitos (Média/DP) | 7,97/3,38 | 9,16/3,30 | 6,72/3,08 |

Nota: ICV=Índice Compreensão Verbal da WISC; IOP=Índice Organização Perceptual da WISC; IVP=Índice Velocidade de Processamento da WISC; QIT=QI Total da WISC; DP=Desvio-padrão; NC=neurocirurgia; QT=quimioterapia; RT=radioterapia. Células realçadas indicam resultados médios que se situaram abaixo dos limites da normalidade.

Realizou-se posteriormente uma análise descritiva multidimensional de tipo cluster. A partir de categorias nominais derivadas dos resultados na WISC (QIT, ICV, IVP, IOP e subteste Dígitos acima ou abaixo da faixa de classificação média correspondente a 80 pontos de QI) e de variáveis clínicas e sociodemográficas, como Tipo de tratamento, Idade ao diagnóstico e Nível de escolaridade da mãe, obteve-se a partição da amostra em dois grupos, sem perdas, cujas medidas de coesão e separação foram consideradas satisfatórias, conforme aponta a figura 1. Os dois clusters resultantes desta análise se apresentaram homogêneos, conforme ilustrado na tabela 5. O grau de importância de cada variável no âmbito da partição dos *clusters* é apresentado na figura 2.

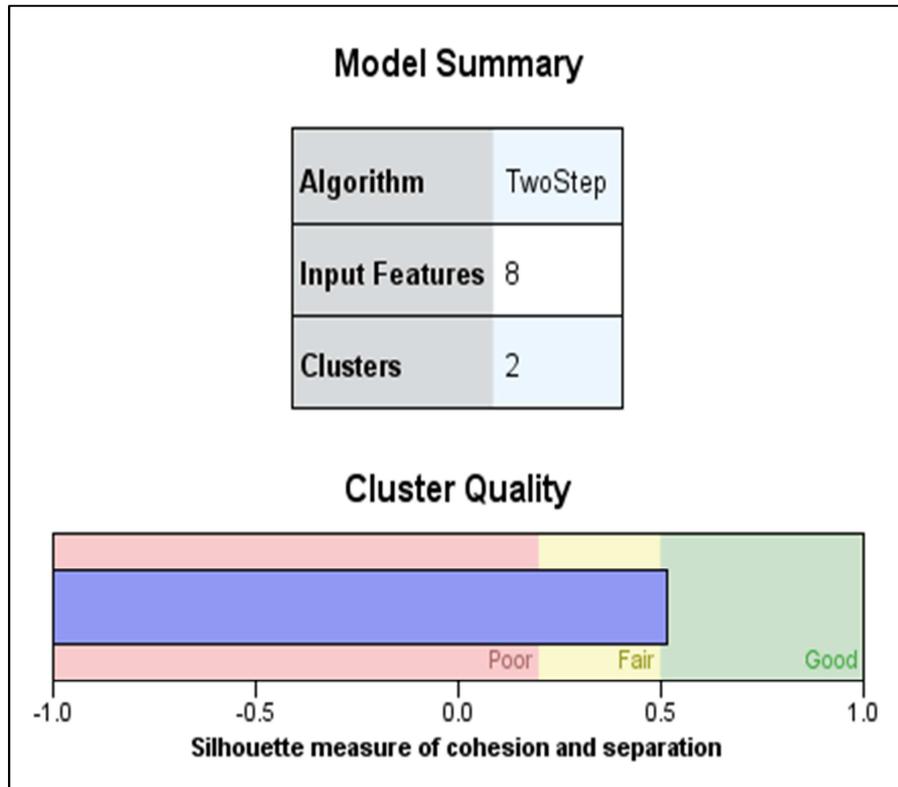


Figura 1 – Gráfico apontando a qualidade dos clusters a partir de medidas de coesão e separação

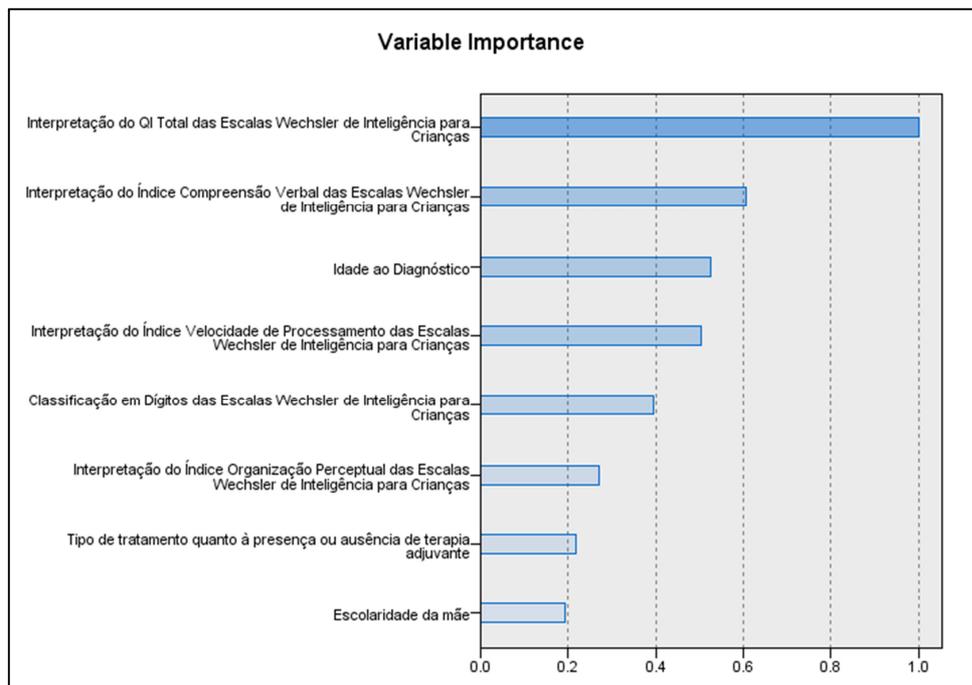


Figura 2 – Gráfico apontando o grau de importância de cada variável para a partição dos grupos

Tabela 5 – Caracterização dos dois grupos obtidos após submissão dos dados a análise de cluster

| Características | Cluster 1 64,9% (n=24) | Cluster 2 35,1% (n=13) |
|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| QIT | 100% na média | 100% abaixo da média |
| ICV | 95,8% na média | 76,9% abaixo da média |
| Idade ao diagnóstico | 95,8% até 10 anos | 69,2% acima de 10 anos |
| IVP | 79,2% na média | 92,3% abaixo da média |
| Dígitos | 83,3% na média | 76,9% abaixo da média |
| IOP | 79,2% na média | 69,2% abaixo da média |
| Tratamento | 66,7% apenas NC | 76,9% NC, QT e RT. |
| Escolaridade da mãe | 70,8% \hat{u} Fund. I | 69,2% \Downarrow Fund. I |

Nota: ICV=Índice Compreensão Verbal da WISC; IOP=Índice Organização Perceptual da WISC; IVP=Índice Velocidade de Processamento da WISC; QIT=QI Total da WISC; NC=neurocirurgia; QT=quimioterapia; RT=radioterapia; \hat{u} Fund. I = nível de escolaridade superior a quatro anos de instrução formal; \Downarrow Fund. I = nível de escolaridade igual ou inferior a quatro anos de instrução formal.

4.4.2. Análise estatística inferencial

Visando melhor compreender o papel das variáveis intervenientes relevantes para a compreensão do desempenho dos participantes, análises estatísticas inferenciais foram empregadas, recorrendo-se aos testes \hat{U} de Mann-Whitney e Qui-Quadrado.

Sendo assim, a segunda etapa de análises teve início com a submissão dos resultados de G1 e G2 ao teste \hat{U} de Mann-Whitney, adotando-se $p \leq 0,05$ para rejeição da hipótese nula. Os dados resultantes dessa análise apontam para contrastes significativos entre os desempenhos de G1 e G2 em todos os domínios investigados, todos eles em favor das crianças cujo tratamento foi exclusivamente cirúrgico, conforme apresentado na tabela 6.

Tabela 6 – Diferenças de desempenho entre G1 e G2 nos escores da WISC

| MEDIDAS | \hat{U}/p |
|----------------|----------------|
| QIT | 61,5 / 0,001* |
| ICV | 106 / 0,048* |
| IOP | 61,5 / 0,001* |
| IVP | 53 / <0,001* |
| Dígitos | 104,5 / 0,042* |

Nota: ICV=Índice Compreensão Verbal da WISC; IOP=Índice Organização Perceptual da WISC; IVP=Índice Velocidade de Processamento da WISC; QIT=QI Total da WISC; NC=neurocirurgia; QT=quimioterapia; RT=radioterapia; \hat{U} =resultado do teste \hat{U} de Mann-Whitney; Sig=nível de significância estatística. Asteriscos

indicam os domínios nos quais houve discrepância estatisticamente significativa entre os subgrupos de participantes em função do tratamento administrado.

Em seguida, o papel das variáveis clínicas e sociodemográficas relevantes para a partição da amostra na análise descritiva multidimensional de tipo *cluster* sobre o desempenho intelectual das crianças foi verificado através do teste Qui-Quadrado, utilizando-se as mesmas categorias nominais da primeira etapa de análise. As tabelas 7, 8 e 9 apresentam os resultados.

Tabela 7 – Diferenças de desempenho entre os participantes em função da variável Idade ao diagnóstico

| | | QIT | ICV | IOP | IVP | Dígitos |
|--|---------------------------|---------|--------|--------|--------|---------|
| Idade da criança ao diagnóstico | Até 10 anos | 85,18% | 85,18% | 66,66% | 70,37% | 81,48% |
| | Acima de 10 anos | 10% | 30% | 50% | 10% | 10% |
| Teste Qui-Quadrado | Pearson Chi-Square | 18,100 | 10,638 | 0,862 | 10,709 | 15,852 |
| | Significância | <0,001* | 0,003* | 0,290 | 0,001* | <0,001* |

Nota: QIT=QI Total da WISC; ICV=Índice Compreensão Verbal da WISC; IOP=Índice Organização Perceptual da WISC; IVP=Índice Velocidade de Processamento da WISC; Dígitos=subteste Dígitos da WISC. As colunas apontam os domínios investigados, cujas células situadas na primeira e na segunda linha apresentam a porcentagem de crianças cujo desempenho situou-se nos limites da média esperada para cada faixa de idade. Na quarta linha, asteriscos indicam os domínios nos quais houve discrepância estatisticamente significativa entre os grupos segundo o pertencimento em função da variável *Idade ao diagnóstico*.

Tabela 8 – Diferenças de desempenho entre os participantes em função da variável Tipo de tratamento

| | | QIT | ICV | IOP | IVP | Dígitos |
|---------------------------|---------------------------|--------|--------|--------|--------|---------|
| Tipo de tratamento | NC | 84,21% | 84,21% | 84,21% | 78,94% | 73,68% |
| | NC, QT e RT | 44,44% | 55,55% | 38,88% | 27,77% | 50% |
| Teste Qui-Quadrado | Pearson Chi-Square | 6,414 | 3,633 | 8,072 | 9,745 | 2,204 |
| | Significância | 0,014* | 0,060 | 0,006* | 0,002* | 0,126 |

Nota: QIT=QI Total da WISC; ICV=Índice Compreensão Verbal da WISC; IOP=Índice Organização Perceptual da WISC; IVP=Índice Velocidade de Processamento da WISC; Dígitos=subteste Dígitos da WISC. As colunas apontam os domínios investigados, cujas células situadas na primeira e na segunda linha apresentam a porcentagem de crianças cujo desempenho situou-se nos limites da média esperada para cada grupo de tratamento. Na quarta linha, asteriscos indicam os domínios nos quais houve discrepância estatisticamente significativa entre os grupos segundo o pertencimento em função da variável *Tipo de tratamento*.

Tabela 9 – Diferenças de desempenho entre os participantes em função da variável Nível de escolaridade da mãe

| | | QIT | ICV | IOP | IVP | Dígitos |
|--|--|-----|-----|-----|-----|---------|
|--|--|-----|-----|-----|-----|---------|

| | | | | | | |
|----------------------------|---------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Escolaridade da mãe | Até o Fund. I | 43,75% | 50% | 56,25% | 37,50% | 43,75% |
| | Acima do Fund. I | 80,95% | 85,71% | 66,66% | 66,66% | 76,19% |
| Teste Qui-Quadrado | Pearson Chi-Square | 5,515 | 5,544 | 0,419 | 3,111 | 4,063 |
| | Significância | 0,022* | 0,023* | 0,379 | 0,076 | 0,047* |

Nota: QIT=QI Total da WISC; ICV=Índice Compreensão Verbal da WISC; IOP=Índice Organização Perceptual da WISC; IVP=Índice Velocidade de Processamento da WISC; Dígitos=subteste Dígitos da WISC. As colunas apontam os domínios investigados, cujas células situadas na primeira e na segunda linha apresentam a percentagem de crianças cujo desempenho situou-se nos limites da média esperada para cada grupo segundo o nível de escolaridade da mãe. Na quarta linha, asteriscos indicam os domínios nos quais houve discrepância estatisticamente significativa entre os grupos segundo o pertencimento em função da variável *Nível de escolaridade da mãe*.

4.5. Discussão dos resultados

O presente estudo teve como objetivo investigar o impacto do tumor de fossa posterior e de seu tratamento sobre a capacidade intelectual de crianças e adolescentes com idades entre seis e 16 anos, considerando para tanto um conjunto de variáveis clínicas e sociodemográficas.

De modo consistente com estudos anteriores, os dados descritivos demonstram que o grupo de crianças submetidas apenas a tratamento neurocirúrgico (G1) não apresenta alterações nos escores de QI, diferentemente do grupo de participantes submetidos à cirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio espinhal (G2) (Mabbott et al.,2008). Entre as crianças submetidas à terapia complementar (G2), o único domínio em que o desempenho médio dos participantes situou-se dentro da faixa de normalidade foi o Índice Compreensão Verbal. Em todos os demais domínios investigados, as crianças de G2 apresentaram desempenho médio classificado como *limítrofe* ou *extremamente baixo*.

Os dados ora apresentados apontam em direção à hipótese de cascata de déficits (Palmer, 2008), uma vez que as crianças submetidas a tratamento radioterápico apresentaram alterações significativas na velocidade de processamento (IVP), na memória de trabalho verbal (subteste Dígitos) e no escore que mensura importantes aspectos da inteligência fluida (IOP), refletindo-se em importante rebaixamento da capacidade intelectual global (QIT).

A partir da análise estatística inferencial, observa-se que os dados resultaram em diferenças estatisticamente significativas em todos os domínios investigados, quando se compara o desempenho de G1 e G2. Tais resultados sugerem alta probabilidade de rejeição da hipótese nula, ou seja, sugerem fortemente que o tratamento adjuvante administrado às crianças com meduloblastoma se encontra intimamente relacionado com os rebaixamentos observados em G2, notadamente nos domínios não verbais.

Adicionalmente, sabendo-se que a inteligência fluida – que envolve a capacidade de resolver problemas diante de situações novas e pouco estruturadas – tem o seu desenvolvimento fortemente influenciado pela velocidade de processamento (Fry & Hale, 2000), é provável que a lentidão no ritmo de aquisição de conhecimentos e habilidades acarrete maiores prejuízos intelectuais em crianças submetidas a radioterapia. As queixas apresentadas por pais e professores a respeito da queda no rendimento acadêmico dos participantes fornecem suporte a esta hipótese.

O perfil apresentado pelos participantes de G2 após o tratamento pode ser compreendido à luz de descobertas no âmbito do neurodesenvolvimento em condições típicas. A esse respeito, é importante frisar que estudos na área da psicologia do desenvolvimento, dentre os quais se destaca o de Fry & Hale (2000), evidenciaram que, em situação de desenvolvimento típico, o aumento da velocidade de processamento, juntamente com as aquisições no domínio da memória de trabalho¹³, encontram-se fortemente correlacionadas com os progressos na inteligência fluida: em relação de interdependência, tanto a velocidade de processamento quanto a memória de trabalho progridem paralelamente, atingindo níveis de funcionamento semelhante aos dos adultos já ao final da adolescência (Fry & Hale, 2000).

¹³ A memória de trabalho é uma função cognitiva que envolve a manutenção temporária, a manipulação e a integração simultâneas de informações para uso imediato, processo cognitivo crucial para o registro de novas informações, para a aquisição de novas habilidades e conhecimentos e para o funcionamento cotidiano em situação de desenvolvimento típico (Baddeley, 2003, como citado em Law et al., 2011; Knight et al., 2014).

Estudos como os de Barnea-Goraly et al. (2005) reforçam os resultados de Fry & Hale (2000) através da investigação do processo de maturação da substância branca em crianças e adolescentes saudáveis a partir de resultados de exames de ressonância magnética quantitativa (Barnea-Goraly et al., 2005). Observa-se que, na ausência de patologias, a substância branca cortical e subcortical aumenta progressivamente de volume, à medida que as fibras axonais passam a ser revestidas pela bainha de mielina, em um processo que ocorre em diferentes estágios maturacionais para cada região específica. Assim, os primeiros anos de vida da criança são marcados por intensa proliferação axonal e por saltos significativos na quantidade e densidade de substância branca (Barnea-Goraly et al., 2005).

Dado que o revestimento axonal pela mielina é um dos principais responsáveis pela elevação da velocidade de processamento de informações (Palmer, 2008), esses processos microestruturais tornam a atividade cerebral mais eficiente e veloz, acelerando o processo de aquisições cognitivas peculiar aos estágios iniciais de desenvolvimento (Barnea-Goraly et al., 2005). À medida que nos tornamos mais rápidos e eficientes no processamento de informações (maior velocidade de processamento), bem como na disponibilização de informações para uso imediato (memória de trabalho), também progride o nosso ritmo de aquisição de conhecimentos e habilidades. Tais avanços se refletem na manutenção dos escores de QI dentro de patamares compatíveis com aqueles obtidos por pares (Fry & Hale, 2000; Palmer, 2008; Palmer et al., 2013).

No caso de crianças sobreviventes de tumores malignos de SNC, a administração da radioterapia em estágios críticos ao neurodesenvolvimento parece provocar uma inversão no curso normal de maturação. Os danos resultantes do tratamento residem na comprovada relação entre a radioterapia de crânio e prejuízos ao desenvolvimento da substância branca (Palmer et al., 2012; Reddick et al., 2014). Acredita-se que a intensa atividade metabólica da substância branca em tais estágios maturacionais, embora represente vantagem adaptativa em

condições normais, é responsável pela sua maior vulnerabilidade diante da ação neurotóxica da radioterapia (Wolfe, Madan-Swain & Kana, 2012).

O efeito primário e mais imediato das alterações de substância branca é a redução da velocidade de processamento de informações. Essa alteração atua como uma espécie de gatilho para uma cascata de déficits subsequentes, os quais teriam a capacidade intelectual e as habilidades acadêmicas como seus principais marcadores distais aparentes (Palmer, 2008). Dessa forma, em crianças submetidas à radioterapia de crânio, o esperado aumento da substância branca passa a dar lugar a uma importante redução em suas estruturas. Por sua vez, o esperado aumento da velocidade de processamento ao longo do curso maturacional cede lugar à progressiva lentificação no funcionamento cognitivo. Já a memória de trabalho, cujo desenvolvimento tipicamente ocorre em paralelo, passa a ser prejudicada, devido à combinação de sua capacidade limitada à sobrecarga causada pela necessidade de mais tempo para processar as informações. Adicionalmente, estudos sugerem que, uma vez que tanto a atenção quanto a velocidade de processamento fornecem suporte à memória de trabalho, o impacto da radioterapia sobre essas funções pode exacerbar os déficits na memória operacional, oferecendo suporte adicional à hipótese do efeito cascata acima aludido (Law et al., 2011; Palmer et al., 2013).

Essa inversão comumente leva as crianças com tumores malignos de SNC a um rebaixamento no ritmo de aquisição de habilidades e conhecimentos, o que não significa que a criança apresenta perda de aquisições anteriores à doença, mas que passa a se distanciar paulatinamente do desenvolvimento esperado para seu respectivo estágio maturacional. A progressiva defasagem cognitiva diante de seus pares se expressa fortemente na medida padronizada do QI, cuja trajetória passa a ser negativa (Palmer, 2008).

Ainda no que diz respeito à hipótese anteriormente aludida, em se tratando do domínio mais específico da memória de trabalho, investigado através do subteste Dígitos das Escalas

Wechsler, também podem ser tecidas importantes considerações. Observa-se que G1 apresentou desempenho significativamente superior a G2 nessa tarefa, tendo os participantes submetidos apenas à neurocirurgia apresentado desempenho médio condizente com o esperado, enquanto os participantes submetidos ao tratamento complementar apresentaram desempenho significativamente inferior aos limites da normalidade. Nos dados ora apresentados, observa-se que a memória de trabalho tal como requerida no subteste Dígitos da WISC se configura como o domínio mais comprometido dentre as crianças submetidas à radioterapia de crânio, apresentando consistência com a literatura.

O rebaixamento acima aludido pode ser compreendido à luz das recentes evidências de que, assim como a velocidade de processamento, também a memória de trabalho se apoia na integridade dos tratos de substância branca, estando particularmente vulnerável à doença e ao tratamento antineoplásico direcionado ao SNC em crianças menores (Law et al., 2011; Palmer et al., 2013). Em se tratando de tumores de fossa posterior, deve ser destacado ainda que o cerebelo se conecta com o córtex frontal e oferece suporte ao funcionamento da memória de trabalho, de modo que danos a estas estruturas e às conexões que delas se originam tornam este domínio cognitivo fortemente vulnerável à doença e ao tratamento (Knight et al., 2014; Law et al., 2011).

Há suficiente suporte para a hipótese de que o comprometimento da mielina no trato cerebelo-tálamo-cerebral causado pelo tratamento dos tumores de fossa posterior pode resultar em prejuízos à comunicação eficiente entre o cerebelo e os lobos frontais e, dentre outras alterações, ocasionar déficits na memória de trabalho. Tal constatação é igualmente condizente com a hipótese da cascata de déficits, que também atribui às dificuldades no domínio da memória de trabalho o declínio da capacidade intelectual e a queda no rendimento escolar entre os sobreviventes (Knight et al., 2014; Law et al., 2011).

Por outro lado, observa-se entre os participantes de G2 a relativa preservação das habilidades verbais (ICV), as quais estão inseridas predominantemente no domínio da inteligência cristalizada (Hazin et al., 2015). Uma vez que a inteligência cristalizada é intimamente associada a conhecimentos adquiridos em longo prazo, e que tais competências são predominantemente exploradas pelo domínio verbal das Escalas Wechsler, a preservação do desempenho das crianças de G2 nos subtestes verbais sugere baixa interferência da terapia antineoplásica sobre essa dimensão da capacidade intelectual (Fry & Hale, 2000; Hazin et al., 2015; Primi, 2002). A discrepância entre os domínios verbal e não-verbal das Escalas Wechsler é comum entre os sobreviventes de tumores malignos de fossa posterior, padrão confirmado pelos dados ora apresentados.

A análise estatística descritiva multidimensional do tipo *cluster* apresentou importantes resultados no que diz respeito à partição da amostra de participantes, considerando-se simultaneamente o conjunto de variáveis clínicas e sociodemográficas, bem como os resultados obtidos na WISC. Tal análise deu origem a dois grupos homogêneos, coesos internamente e adequadamente separados entre si.

No que concerne aos preditores de maior importância para a segmentação do grupo de partida, ou seja, ao grau de importância das variáveis para a obtenção dos dois agrupamentos, identifica-se que o escore do *QI Total* apresentou-se como a variável de maior força de partição (1,0), seguida do escore do *Índice de Compreensão Verbal* (0,6), da variável clínica *Idade ao diagnóstico* (0,5), do escore do *Índice de Velocidade de Processamento* (0,5), do escore do *Subteste Dígitos* (0,4), do escore do *Índice de Organização Perceptual* (0,2), da variável clínica *Tipo de tratamento* (0,2) e, por fim, da variável sociodemográfica *Nível de escolaridade da mãe* (0,2).

O *cluster 1* correspondeu a 64,9% da amostra (24 participantes). Neste grupo, 66,7% dos integrantes foram submetidos apenas a tratamento neurocirúrgico, 95,8% foram

diagnosticados antes dos dez anos de idade, 70,8% possuem mães com nível de escolaridade superior ao Nível Fundamental I e a grande maioria dos participantes apresentou desempenho dentro dos parâmetros médios nos escores da WISC, com destaque para o QIT, no qual a totalidade dos participantes obteve classificação na média. O *cluster 2* foi constituído por 35,1% dos integrantes do grupo de partida (n=13). Destaca-se que 76,9% dos integrantes deste *cluster* foram submetidos à quimioterapia sistêmica e radioterapia de crânio e neuro-eixo, 69,2% foram diagnosticados após os dez anos de idade, 69,2% possuem mães com nível de escolaridade inferior ao Ensino Fundamental I e a grande maioria dos participantes deste agrupamento obteve escores abaixo da média esperada na WISC, destacando-se mais uma vez os escores obtidos no QIT, no qual a totalidade dos integrantes do cluster obteve desempenho abaixo do esperado para a sua faixa etária.

Observa-se que, dentre as variáveis clínicas, a *Idade ao diagnóstico* apresenta maior grau de importância na diferenciação entre os subgrupos, seguida do *Tipo de tratamento* e do *Nível de escolaridade da mãe*. A partir desta constatação, foram conduzidas análises estatísticas inferenciais para verificar a contribuição das mesmas para o desempenho dos grupos nos cinco domínios da WISC investigados.

No que diz respeito à variável clínica *Idade da criança ao diagnóstico*, constata-se que esta exerce interferência significativa nos escores de todos os domínios da WISC, com exceção do *Índice de Organização Perceptual*. Em QIT, ICV, IVP e subteste Dígitos, o desempenho das crianças diagnosticadas anteriormente até os 10 anos de idade foi significativamente superior quando comparadas àquelas crianças cujo diagnóstico ocorreu após os dez anos. A variável *Tipo de tratamento* foi responsável por diferenças significativas nos desempenhos obtidos nos domínios não-verbais (IOP e IVP), bem como no QI Total, em favor das crianças submetidas apenas à neurocirurgia (G1), destacando-se que no domínio de IVP o valor de “p” foi aquele com maior nível de significância. A variável *Nível de*

escolaridade da mãe, por sua vez, exerceu impacto significativo sobre os escores de natureza verbal (ICV e Dígitos), além do QI Total.

Assim, se por um lado o tratamento adjuvante exerceu efeitos deletérios junto aos participantes nos domínios não-verbais da WISC, por outro lado a variável *Nível de escolaridade da mãe* foi responsável por importantes diferenças nos domínios verbais, a saber, ICV e Dígitos, além do QI Total. Este resultado se mostra relevante ao sugerir a presença de dupla dissociação no que diz respeito aos efeitos das variáveis em questão, podendo ser interpretado nas seguintes direções: 1) o tratamento adjuvante exerce seus efeitos sobre escores não-verbais, os quais se assentam na aludida cascata de alterações que tem início com a redução da velocidade de processamento e culmina no comprometimento da inteligência fluida, enquanto mantém relativamente intacto o domínio não-verbal e; 2) a baixa escolaridade da mãe, que possivelmente representa um fator de defasagem prévia em parte dos sujeitos participantes, exerce efeitos negativos sobre os domínios verbais, enquanto não apresenta efeitos significativos sobre o domínio não-verbal.

Acredita-se que, ainda que o domínio verbal não se mostre significativamente suscetível aos efeitos do tratamento anti-neoplásico, tal desvantagem pode gerar perfis cognitivos bastante distintos entre os participantes cujas mães são menos instruídas formalmente, acarretando maiores comprometimentos ao funcionamento cognitivo global. Tais quadros se tornam mais graves na medida em que, diante de maiores comprometimentos e da menor disponibilidade de domínios cognitivos preservados, compromete-se adicionalmente a própria capacidade de reorganização funcional do SNC através da atuação de mecanismos compensatórios aos efeitos da lesão tumoral e do tratamento.

Os efeitos cognitivos produzidos pela terapia adjuvante, notadamente a radioterapia, são fortemente influenciados pela idade da criança no momento da submissão ao tratamento, sendo essa variável um importante fator de prognóstico para os efeitos neurotóxicos da

radioterapia (Hanzlik et al., 2015; Ris et al., 2013). Para Mulhern et al. (2001, como citado em Hanzlik et al., 2015), 70% da associação entre o funcionamento intelectual de crianças submetidas à radioterapia e a variável *Idade ao diagnóstico* pode ser atribuída à perda de substância branca provocada pelo tratamento, a qual é tanto maior quanto mais alta for a atividade metabólica das células gliais, sendo, portanto, maior em crianças tratadas em estágios mais precoces do neurodesenvolvimento. Após os oito anos de idade, a submissão à radioterapia significaria um menor risco de alterações cognitivas relacionadas ao tratamento (Hanzlik et al., 2015).

Em relação aos dados do presente estudo, tanto na análise descritiva multidimensional de tipo *cluster*, quanto na análise estatística inferencial, a variável *Idade ao diagnóstico* desempenhou importante papel preditor nos resultados das crianças investigadas. Entretanto, na análise de *cluster*, o grupo de crianças com preservação do desempenho nos domínios investigados foi composto predominantemente por crianças diagnosticadas até os 10 anos de idade. Por sua vez, a análise estatística inferencial reforçou a relevância desta variável nesta mesma direção, apontando diferenças significativas entre os grupos etários para QIT, ICV, IVP e Dígitos em favor das crianças diagnosticadas antes dos 10 anos. Na tentativa de compreender a discrepância entre os resultados ora apresentados e os achados de literatura no que concerne a essa variável, foi empreendida uma análise qualitativa da composição dos grupos advindos da análise de *cluster*, a qual será apresentada a seguir.

O *cluster* 1 foi composto por 24 dos 37 participantes, dentre os quais 66,7% foram submetidos a tratamento exclusivamente neurocirúrgico, enquanto 33,3% dos participantes foram submetidos a tratamento neurocirúrgico seguido de quimioterapia e radioterapia. O primeiro subgrupo é composto por 16 participantes diagnosticados com astrocitoma pilocítico, enquanto o segundo corresponde a oito participantes diagnosticados com meduloblastoma. Em comum, estes dois subgrupos apresentam: 1) diagnóstico até os 10 anos,

à exceção de um paciente diagnosticado com astrocitoma e; 2) tempo médio entre diagnóstico e avaliação de três anos (3,68 anos para crianças do *cluster* 1 diagnosticadas com astrocitoma, e 3 anos para crianças do *cluster* 1 diagnosticadas com meduloblastoma). Uma possível interpretação para a junção destes 24 casos no interior do *cluster*, cujos participantes apresentaram maior preservação do funcionamento cognitivo, reside em duas direções complementares de hipóteses.

A primeira delas sugere que, da totalidade de crianças diagnosticadas com astrocitoma, inseriram-se no primeiro *cluster* aquelas cujo diagnóstico ocorreu em idade igual ou inferior a 10 anos, com idade média ao diagnóstico inferior à dos demais participantes com astrocitoma (6,62 anos para sujeitos com astrocitoma em C1 x 12 anos para sujeitos com astrocitoma em C2) e com maior intervalo médio entre o diagnóstico e a avaliação (3,68 anos para participantes com astrocitoma em C1 x 1,25 anos para participantes com astrocitoma em C2).

Crianças com astrocitoma pilocítico, em sua maioria, possuem predominantemente sequelas decorrentes de lesões focais mecânicas, causadas pela expansão do tumor e pela cirurgia de ressecção, cujo curso de reorganização, notadamente em nível cerebelar, parece se beneficiar da influência da idade de variáveis *Diagnóstico em idade mais baixa* e *Maior tempo entre diagnóstico e avaliação*. Em atuação conjunta, respectivamente, estas duas variáveis conferem ao sujeito maiores possibilidades de reorganização funcional diante de lesões traumáticas, tendo em vista principalmente: 1) a maior equipotencialidade do cérebro e a alta plasticidade cerebelar nas etapas iniciais de maturação do sistema nervoso e; 2) um tempo prolongado para que o cérebro progrida em direção à reorganização e à compensação das funções comprometidas, tanto espontaneamente, quanto com auxílio de ferramentas inseridas em programas de intervenção (Copeland et al., 1999; Garcia, 2011; Hazin et al.,

2015; Levisohn et al., 2000; Muszkat & Mello, 2008; Rønning et al., 2005; Steinlin et al., 2003).

A segunda direção de hipótese para compreender a composição do *cluster 1* complementa a primeira, abordando mais especificamente a inserção de participantes com meduloblastoma diagnosticados em idades inferiores dentre aqueles com funcionamento cognitivo mais preservado. Ressalta-se que as oito crianças com meduloblastoma inseridas neste agrupamento igualmente apresentam idade ao diagnóstico igual ou inferior a 10 anos, idade média ao diagnóstico inferior à dos demais participantes com meduloblastoma (5,62 anos para aqueles participantes com meduloblastoma em C1 x 8,11 anos para participantes com meduloblastoma em C2), bem como menor intervalo médio entre diagnóstico e avaliação (3 anos para participantes com meduloblastoma em C1 x 4,77 anos para participantes com meduloblastoma em C2).

Como afirmado em seções anteriores, crianças diagnosticadas com meduloblastoma apresentam, em sua maioria, duas fontes de danos ao SNC: além da lesão advinda do tumor e da neurocirurgia, enfrentam adicionalmente os efeitos neurotóxicos da quimioterapia e radioterapia, os quais produzem lesões teciduais de natureza e comportamento evolutivo bastante distinto das primeiras. Enquanto a lesão focal tem seus efeitos atenuados diante de pacientes mais novos, para os quais se identifica período mais prolongado de atuação dos mecanismos de reorganização funcional, a lesão provocada pela radioterapia se dá sob a forma de danos microestruturais e difusos à substância branca que, embora sejam mais intensos em crianças mais novas, irão emergir na forma de déficits cognitivos tardios e progressivos, cujos efeitos sobre o funcionamento intelectual consistem no ponto final da cascata de déficits inicialmente disparada pela redução da velocidade de processamento.

Dessa forma, considera-se a possibilidade de que as crianças com meduloblastoma em C1 tenham sido avaliadas anteriormente à efetiva expressão dos efeitos da radioterapia sobre a

sua capacidade intelectual, de modo a apresentar perfil de funcionamento semelhante ao de crianças submetidas apenas à neurocirurgia, ou seja, sob efeito apenas da lesão cerebelar focal. Assim, enquanto os efeitos da radioterapia não se manifestam, o funcionamento cognitivo das crianças com meduloblastoma em G1 se beneficiaria da baixa idade ao diagnóstico, mantendo-as por algum período no mesmo patamar de funcionamento de crianças diagnosticadas com astrocitoma nestas mesmas condições, sendo esta uma possível razão para que os dois grupos clínicos coexistam num mesmo *cluster*. Acredita-se que, após a emergência das alterações, para crianças com meduloblastoma, a variável *Idade ao diagnóstico* passa a se correlacionar negativamente com os déficits cognitivos, e o decurso temporal mais prolongado passa a desfavorecer o desenvolvimento do funcionamento intelectual da criança.

O *cluster 2*, por sua vez, foi composto por 13 dos 37 participantes, dentre os quais 76,9% foram submetidos à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal, enquanto 23,1% foram submetidos apenas a neurocirurgia. O primeiro subgrupo é formado por nove sujeitos com meduloblastoma e um com astrocitoma, enquanto o segundo grupo apresenta três participantes com astrocitoma. Novamente, levantam-se duas hipóteses complementares como possíveis explicações para a junção destes participantes no interior do *cluster*, composto por sujeitos cujo desempenho foi marcado por importantes alterações cognitivas.

A primeira hipótese deriva da constatação de que, do total de crianças diagnosticadas com astrocitoma, foram incluídas no *cluster 2* aquelas com idade ao diagnóstico superior a dez anos, sendo a idade média ao diagnóstico maior que a dos demais participantes com astrocitoma (6,62 anos para sujeitos com astrocitoma em C1 x 12 anos para sujeitos com astrocitoma em C2) e com menor intervalo médio entre diagnóstico e avaliação (3,68 anos

para participantes com astrocitoma em C1 x 1,25 anos para participantes com astrocitoma em C2).

Assim, diferentemente dos participantes com astrocitoma que compuseram o *cluster 1*, sujeitos com astrocitoma em C2 seriam desfavorecidos por duas condições: 1) idade superior no diagnóstico, o que implica em redução das possibilidades de reorganização, como afirmado anteriormente e; 2) menor tempo entre diagnóstico e avaliação, o que implica em um tempo reduzido de atuação dos mecanismos de reorganização e, conseqüentemente, na possível presença de alterações cognitivas ainda não compensadas.

Crianças com meduloblastoma em C2, por sua vez, apresentam maior idade média no diagnóstico (5,62 anos para aqueles participantes com meduloblastoma em C1 x 8,11 anos para participantes com meduloblastoma em C2), bem como maior intervalo médio entre diagnóstico e avaliação (três anos para participantes com meduloblastoma em C1 x 4,77 anos para participantes com meduloblastoma em C2). Embora a idade deste subgrupo no diagnóstico seja superior à dos demais participantes com meduloblastoma, deve ser ressaltado que a idade média no diagnóstico (8,11 anos) possivelmente ainda os coloca em desvantagem no que diz respeito à alta suscetibilidade à neurotoxicidade da radioterapia, que para alguns autores se prolonga até aproximadamente 12 anos de idade (Wolfe et al., 2012).

Adicionalmente, o maior intervalo médio entre o diagnóstico e a avaliação possivelmente se encontra subjacente à expressão mais acentuada das alterações cognitivas neste subgrupo, dado o caráter tardio e progressivo dos efeitos da radioterapia apontados pela literatura. Assim, a baixa idade ao diagnóstico e o maior intervalo entre diagnóstico e avaliação, fatores que são preditivos de melhores resultados para crianças com astrocitoma, atuam em direção contrária entre crianças com meduloblastoma, sendo essa a possível razão pela qual este subgrupo foi incluso no *cluster 2*, caracterizado pela presença de participantes com maiores comprometimentos cognitivos.

Os dados oriundos do presente estudo ilustram a necessidade de se considerar a complexidade dos quadros cognitivos resultantes do tumor de SNC e de seu tratamento. O conjunto das crianças participantes, além de diferentes diagnósticos e tratamentos que acarretam lesões de natureza distinta, apresentam adicionalmente: 1) diferentes contextos socioculturais de desenvolvimento – de modo que sua organização funcional já expressa essa inserção singular; 2) diferentes contextos maturacionais quando do diagnóstico e da submissão ao tratamento; 3) diferentes potenciais de reorganização funcional diretamente relacionados aos dois primeiros pontos elencados e; 4) diferentes intervalos de exposição à lesão provocada pela doença e pelo tratamento, o que significa dizer que se encontram em diferentes etapas de reorganização funcional e, por fim; 5) diferentes combinações destas variáveis, que podem gerar impactos diversos a depender do resultado de tal interação.

A partir dos dados apresentados e a partir de tais considerações, os consensos atualmente aceitos no que diz respeito à área de interface entre a neuropsicologia e a oncologia pediátrica, notadamente no que se refere aos efeitos cognitivos tardios relacionados às leucemias e aos tumores de SNC, devem ser analisados com cautela.

4.6. Considerações finais

Os resultados obtidos no presente estudo provocam reflexões acerca da realidade de crianças submetidas a tratamento oncológico para tumores de fossa posterior no contexto brasileiro e, mais especificamente, na região Nordeste, sabidamente desfavorecida no que diz respeito à qualidade dos serviços de saúde e educação disponibilizados à população. Os dados produzidos avançam em relação a estudos anteriores conduzidos por este grupo (Garcia, 2011; Hazin et al., 2011; Hazin et al., 2015), não somente pela ampliação do número de sujeitos investigados, como também pelo aprofundamento da análise e das discussões acerca do

impacto cognitivo dos tumores de fossa posterior e de seu tratamento sobre o desenvolvimento da inteligência.

O presente estudo não somente corrobora a hipótese da presença de alterações cognitivas junto a crianças sobreviventes de tumores de fossa posterior, mas reforça o papel da terapia antineoplásica complementar sobre a natureza e a extensão de tais comprometimentos, sugerindo dissociações importantes no que tange à influência da variável clínica correspondente ao tipo de tratamento sobre os domínios não-verbais, por um lado e, por outro, à influência de variáveis socioculturais, aqui representadas pelo nível de escolaridade da mãe, sobre o resultado dos participantes nos domínios verbais.

Assim, avança-se consideravelmente na discussão a respeito da complexidade inerente ao fenômeno – através da conjugação de fatores clínicos, biológicos e socioculturais para sua expressão – desafiando o estabelecimento e a plena aceitação de consensos neste domínio de conhecimento. Tais resultados lançam luzes à necessidade de estudos neuropsicológicos que contemplem análises clínico-qualitativas junto a esta população e possam oferecer subsídios mais precisos para a proposição de estratégias de intervenção personalizadas para cada paciente e, portanto, capazes de atender de forma mais eficaz às suas necessidades, a fim de aproximá-los, cada vez mais, do ideal de qualidade de vida almejado após a cura.

5. Estudo 2: Investigação das funções executivas em pacientes pediátricos com tumores de fossa posterior

5.1. Introdução

Os tumores de sistema nervoso central (SNC) correspondem ao diagnóstico mais frequente dentre as neoplasias sólidas em crianças e adolescentes. A região da fossa posterior, localizada abaixo do tentório do cerebelo, devido a questões de natureza maturacional, concentra aproximadamente 60% dos casos de tumores de SNC na infância, sendo o cerebelo a principal estrutura acometida em tais casos (Furrer & Suzuki, 2003; Hanzlik et al., 2015).

Durante muito tempo foi atribuído ao cerebelo um papel coadjuvante no que diz respeito às funções cognitivas complexas, sendo somente reconhecida a sua atuação na coordenação de funções autonômicas e sensório-motoras (Mariën & Beaton, 2014; Murdoch, 2010; O'halloran et al., 2012). Somente há algumas décadas vem sendo construído um corpo de evidências que apontam para a existência de uma relação causal entre alterações em domínios cognitivo-afetivos e lesões cerebelares.

O caminho para se reconhecer a origem cerebelar de tais sintomas, entretanto, foi bastante longo. Os primeiros relatos de alterações cognitivas dessa natureza datam do século XIX, época em que foram registradas descrições associadas a lesões cerebelares, tais como “comportamentos aberrantes”, “fraqueza de caráter”, “comportamento desviante”, “deficiência mental”, “tolice” ou “irritabilidade e brutalidade” (O'halloran, Kinsella & Storey, 2012).

No início do século XX, Gordon Holmes levantou hipóteses acerca da participação do cerebelo na produção motora da fala, na cognição e no afeto ao avaliar 21 feridos na primeira guerra, encorajando pesquisas posteriores para a elucidação do funcionamento cerebelar (Bodranghien et al., 2015; Mariën & Beaton, 2014; Pitsika & Tsitouras, 2013). Em 1949,

Brown descreveu a síndrome cerebelar, incluindo entre os sintomas alterações afetivas e de linguagem. Em 1964, o grupo de Alexander Luria publicou estudo de caso intitulado *Neuropsychological analysis of a pseudo-frontal syndrome produced by a cerebellar tumour* (Kutsemilova, Luria & Homskaya, 1964, como citado em Budisavljevic & Ramnani, 2012). Apesar de não ser mencionado nas diversas revisões de literatura acerca do tema, este estudo antecipou em várias décadas o reconhecimento da participação do cerebelo nas funções cognitivas superiores, mais especificamente nas funções executivas (Budisavljevic & Ramnani, 2012).

Em 1972, Stein incidentalmente registrou o mutismo cerebelar e, em 1975, Fraioli e Guidet (1975) relataram a completa perda de fala em dois dentre 43 pacientes submetidos à manipulação do núcleo denteado para o tratamento da síndrome discinésica. Em 1979, Hirsch e colaboradores registraram o mutismo como uma complicação reversível em crianças submetidas à ressecção de meduloblastomas de fossa posterior, acrescido de outros distúrbios de fala, como “problemas articulatorios, lentidão e retardo”. Em 1984, Wisoff e Epstein (1984) utilizaram o termo *paralisia pseudobulbar* para se referir a este quadro, incluindo mutismo tardio, incontinência emocional, labilidade e paralisias de nervos cranianos supranucleares. O mutismo cerebelar foi descrito enquanto entidade clínica independente por Rekate et al. (1985), ao estudar os casos de seis crianças que apresentaram o quadro após cirurgia na fossa posterior (Catsman-Berrevoets & Aarsen, 2010; O'halloran et al., 2012; Ross, Northman, Morris, Green & Ullrich, 2014). Posteriormente, essa complicação pós-operatória passou a se chamar Síndrome da Fossa Posterior (SFP), englobando sintomas cognitivos e afetivos associados a lesões cerebelares (Pitsika & Tsitouras, 2013).

Nos anos 1990, o interesse pelas propriedades funcionais do cerebelo ganhou novo impulso, cujo marco é a proposição, por Schmahmann & Sherman (1998), da existência de um quadro sintomático peculiar associado a lesões cerebelares: a Síndrome Cognitivo-Afetiva

do Cerebelo (SCAC), cujos sintomas são parcialmente coincidentes com os da SFP. Segundo estes pesquisadores, a SCAC é um quadro de caráter pré-frontal que se caracteriza pela presença de sintomas cognitivos e afetivos, de manifestação tardia e de caráter mais duradouro quando comparado à SFP, que seria uma versão aguda do dano cerebelar (Catsman-Berrevoets & Aarsen, 2010).

No domínio cognitivo, a SCAC caracteriza-se pela presença de: 1) prejuízos das funções executivas: planejamento, flexibilidade, fluência verbal, raciocínio abstrato e memória de trabalho; 2) alterações no domínio da organização e memória visoespacial e; 3) déficits de linguagem, como agramatismo e disprosódia. Já no domínio afetivo, destacam-se: 1) mudanças de personalidade; 2) embotamento afetivo e; 3) comportamento desinibido e/ou inapropriado (Schmahmann & Sherman, 1998; Vaquero et al., 2008). Acredita-se que o componente afetivo da síndrome se manifesta quando as lesões atingem o cerebelo límbico, no vermis posterior, e o núcleo fastigial (Bodranghien et al., 2015).

Podemos resumir em cinco períodos a construção de conhecimento em torno do papel cognitivo do cerebelo: 1) no primeiro período, o cerebelo era concebido como responsável pela coordenação dos movimentos voluntários e orientação do corpo e da cabeça no espaço; 2) no segundo período, a regulação e a integração da informação sensorial para a organização dos reflexos foi reconhecida como função cerebelar; 3) no terceiro período, reconheceu-se que o cerebelo é responsável também pela regulação dos movimentos vestibulo-oculares e da postura da cabeça; 4) no quarto período o cerebelo passou a ser concebido como uma estrutura essencial para a aprendizagem de respostas condicionadas e; 5) no quinto período, que corresponde ao atual, várias investigações vêm desnudando o papel do cerebelo na regulação de funções linguísticas, cognitivas e afetivas. Destaca-se no contexto atual o relevante papel atribuído ao cerebelo no que diz respeito às funções executivas (Murdoch, 2010).

As funções executivas e o seu desenvolvimento serão abordados na próxima seção.

5.1.1. Funções executivas e neurodesenvolvimento

As funções executivas consistem nas mais complexas capacidades cognitivas humanas. O termo se refere a um agrupamento de componentes cognitivos que permitem ao indivíduo direcionar o comportamento a metas, exercer o controle e responder a novas situações de forma adaptativa, apropriada, efetiva e socialmente responsável, formando a base de muitas habilidades cognitivas, emocionais e sociais (Lezak, Howieson, Bigler & Tranel, 2012; Seabra, Reppold, Dias & Pedron, 2014).

O termo funções executivas não se refere a um construto unitário, mas a uma convergência de diferentes processos que permitem o controle, a regulação e o planejamento eficiente do comportamento, tornando os sujeitos aptos a se envolverem com êxito em ações independentes, produtivas e úteis a si mesmos (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012).

De acordo com o modelo fatorial de Miyake et al. (2000), que postula a existência de fatores relativamente independentes na composição das funções executivas, as principais habilidades nesse domínio correspondem à: 1) memória de trabalho: habilidade que permite manter informações disponíveis por período suficiente para sua utilização e processamento ativos em atividades; 2) flexibilidade: a capacidade de mudar um esquema de ação, estratégia ou pensamento a partir da avaliação dos resultados e das demandas do contexto e; 3) inibição: habilidade que permite regular o pensamento, o comportamento e a atenção através de mecanismos internos de inibição de respostas automáticas ou impulsivas, pensamentos intrusivos e distratores.

Tais fatores apresentam moderada correlação entre si, ao mesmo tempo em que podem ser definidos através de construtos separados. As três principais funções executivas fundamentam a emergência de funções executivas complexas, como o planejamento, o

raciocínio e a capacidade de resolução de problemas (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012; Seabra et al., 2014).

Flores Lázaro e Ostrosky-Shejet (2012), por sua vez, avançam na proposição de um modelo conceitual das funções executivas, dividido em quatro níveis hierárquicos, a partir da discriminação entre funções frontais e funções executivas: 1) em nível mais básico se encontram as funções frontais básicas, que correspondem ao controle inibitório, controle motriz e à detecção de risco; 2) no segundo nível se encontra o sistema de memória de trabalho; 3) no terceiro nível se encontram as funções executivas (planejamento, fluência, produtividade, sequenciamento, flexibilidade etc.) e; 4) no quarto e mais complexo nível se encontram as metafunções (metacognição, abstração e compreensão de sentidos figurados) (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012).

Existem evidências que afirmam que estas habilidades iniciam seu processo de desenvolvimento por volta dos 12 meses de idade, com picos de desenvolvimento entre os três e cinco anos, estendendo-se até meados da adolescência, quando atingem nível semelhante ao adulto (Seabra et al., 2014).

Entretanto, segundo Flores Lázaro e Ostrosky-Shejet (2012), cada uma das funções executivas se desenvolve através de curso maturacional próprio, cuja sequência ocorre de acordo com o ritmo e a complexidade inerentes a cada função. Tais autores dividem o desenvolvimento das funções executivas em quatro etapas: 1) funções de desenvolvimento muito precoce; 2) funções de desenvolvimento precoce; 3) funções de desenvolvimento intermediário e; 4) funções de desenvolvimento tardio.

Devido a questões filogenéticas e ontogenéticas, as habilidades cognitivas que dependem do córtex frontomedial e orbitofrontal apresentam desenvolvimento mais precoce quando comparadas àquelas que dependem de estruturas neocorticais frontais, como o córtex pré-frontal dorsolateral (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012).

Em nível precoce, encontram-se as funções de desenvolvimento muito precoce – como as habilidades de detecção de risco-benefício, que se desenvolvem entre seis e oito anos de idade e são dependentes da atuação do córtex orbitofrontal ventromedial – e as funções de desenvolvimento precoce – como a memória de trabalho visoespacial, o controle motriz e o controle inibitório, cuja execução se dá com importante participação do córtex frontomedial e ocorre entre os nove e 11 anos de idade (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012).

No que tange às funções de desenvolvimento intermediário, emergentes no início da adolescência, entre os 12 e 15 anos, encontram-se: 1) as habilidades de processamento de risco-benefício, cujo funcionamento requer que o córtex orbitofrontal e o córtex pré-frontal dorsolateral estejam plenamente desenvolvidos; 2) a memória de trabalho visoespacial sequencial, que requer a maturação do córtex pré-frontal dorsolateral e apresenta desenvolvimento máximo a partir dos 12 anos de idade; 3) a memória de trabalho verbal em sua variante de ordenação, a saber, a variante que permite a retenção temporária de elementos verbais para processamento através de ordenação – desenvolvida entre os sete e 13 anos; 4) a flexibilidade, que consiste na capacidade de inibir uma estratégia ou sequência de ação para gerar uma resposta alternativa segundo demandas contextuais e se desenvolve a partir dos seis anos, atingindo o máximo desempenho por volta dos 12 anos, com a maturação do córtex pré-frontal dorsolateral; 5) a capacidade de realizar sequências inversas, como subtrações consecutivas; 6) o planejamento visoespacial, associado à atuação do córtex pré-frontal, cujo desenvolvimento é acelerado na infância e alcança desempenho máximo a partir dos 12 anos e, por fim; 7) o planejamento sequencial, que consiste na seleção e no sequenciamento de esquemas de ação com vistas à resolução de um problema através da atuação de movimentos contraintuitivos e ordenados, que envolve a participação do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, completando seu desenvolvimento entre os 13 e 15 anos de idade (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012).

Entre as funções de desenvolvimento tardio encontram-se aquelas cujo desenvolvimento ocorre entre os 16 e 30 anos de idade, que correspondem a: 1) a fluência verbal, que consiste na geração ativa e eficiente de material verbal segundo instruções e se desenvolve gradativamente na adolescência até aproximadamente os 16 anos de idade, requerendo a maturação do córtex pré-frontal dorsolateral; 2) a geração de categorias abstratas, que consiste na habilidade de processamento de informações apresentadas em forma abstrata, exigindo o funcionamento do córtex pré-frontal anterior, iniciando o seu desenvolvimento a partir dos 11-12 e concluindo entre os 15 e 17 anos; 3) a compreensão do sentido figurado, cujo desenvolvimento tem relação com a maturação do córtex pré-frontal anterior, iniciando o seu desenvolvimento por volta dos 12 e 13 anos de idade e alcançando o máximo desempenho aos 14 anos e, por fim; 4) a metacognição, que se refere ao julgamento da própria aprendizagem e desempenho através do exercício do controle executivo ao longo da execução de uma tarefa e requer a atuação do córtex pré-frontal dorsolateral, com desenvolvimento concluído entre os 12 e 15 anos de idade (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012).

5.1.2. A participação do cerebelo nas funções executivas

Conforme afirmado anteriormente, o reconhecimento da relação causal entre lesões cerebelares e sintomas cognitivo-afetivos vem sendo paulatinamente reforçado por constatações teóricas e experimentais que atestam ao cerebelo um lugar relevante no funcionamento cognitivo superior (Murdoch, 2010). Atualmente, acumulam-se evidências da existência de várias conexões neuroanatômicas e funcionais entre o cerebelo e áreas associativas supratentoriais relacionadas à linguagem, funções executivas e afetivas (Mariën & Beaton, 2014; Miller et al., 2010; Morris et al., 2009).

A relevância do cerebelo é justificada adicionalmente pelas seguintes constatações: 1) a existência de paralelos filogenéticos no desenvolvimento do neocerebelo e áreas de associação do córtex cerebral; 2) a significativa concentração de neurônios no cerebelo, em quantidade superior a de qualquer região, contando com aproximadamente 60 a 80% de toda a população neuronal do sistema nervoso; 3) a presença no cerebelo de mais conexões com o córtex cerebral do que qualquer outra estrutura nervosa, incluindo nestas conexões áreas que vão além de funções motoras e; 4) a rapidez de processamento do cerebelo, permitindo rápida resposta às informações recebidas (Bodranghien et al., 2015; Mariën & Beaton, 2014; Murdoch, 2010).

O cerebelo possui uma variedade de conexões com regiões supratentoriais, divididas em um sistema aferente e outro eferente. O sistema aferente compreende os tratos córtico-pontino e ponto-cerebelar, envolvendo a projeção de informação cortical para o núcleo pontino e em seguida para o cerebelo. O sistema eferente consiste em tratos cerebelo-talâmicos e tálamo-corticais, responsáveis por projetar informações dos núcleos cerebelares ao tálamo e ao córtex cerebral. O circuito cerebelo-tálamo-cortical possui muitas projeções corticais, cujos tratos alcançam regiões motoras e não motoras do córtex pré-frontal (Bodranghien et al., 2015; Mariën & Beaton, 2014; Murdoch, 2010). Nesse sentido, há atualmente fortes evidências experimentais que apoiam um funcionamento dicotômico do cerebelo: uma região sensório-motora, localizada em regiões específicas do lobo anterior, e uma região neurocognitiva e afetiva, localizada em partes específicas do lobo posterior (Mariën & Beaton, 2014).

A hipótese levantada por Schmahmann (Schmahmann, 1996, 2004, 2010; Schmahmann & Sherman, 1998) ao propor a existência da SCAC, defende que a contribuição cerebelar para a cognição seria a de modulação, postulando que lesões cerebelares provocariam, no domínio cognitivo, o que intitulou *dismetria (ou ataxia) do pensamento (e da*

emoção), fazendo uma analogia com a dismetria motora provocada por lesões cerebelares¹⁴ (Schmahmann, 1996, 2004, 2010; Schmahmann & Sherman, 1998). Segundo esse postulado, o cerebelo seria responsável pela modulação automática dos processos cognitivos e afetivos em torno de uma linha de base homeostática. O comportamento a ser modulado seria determinado pela especificidade de subcircuitos funcionais discretamente organizados na estrutura do sistema cérebro-cerebelar (Catsman-Berrevoets & Aarsen, 2010; Mariën & Beaton, 2014).

O cerebelo exerce um papel regulador no que tange à quantidade, força, ritmo e precisão dos movimentos, de modo que a dismetria provocada por sua lesão comumente provoca sintomas de incoordenação e imprecisão, caracterizados por super ou subestimação dos mesmos. No que concerne à dismetria do pensamento conforme postulada por Schmahmann (2010), o cerebelo exerceria função de modulação sobre a velocidade, a capacidade, a consistência e a adequação dos processos cognitivos, de modo que o seu comprometimento causaria a desregulação – para mais ou para menos – da capacidade de detectar, prevenir e corrigir desconcertos entre os resultados pretendidos e percebidos ao longo da interação cognitiva e comportamental com o meio (Schmahmann, 1996).

Dessa forma, lesões cerebelares seriam o elo entre dois grupos específicos de disfunções: 1) a super ou a subestimação e a inabilidade do sistema motor em checar os parâmetros para modular os movimentos e; 2) dificuldades na autorregulação e no automonitoramento, expressos através de esforços erráticos em corrigir as imprecisões no pensamento e no comportamento (Murdoch, 2010; Schmahmann, 2010).

A partir de tais achados, revela-se que o cerebelo consiste em uma região importante para diversos sistemas funcionais, relacionando-se a habilidades relevantes para a realização

¹⁴ No domínio do movimento, a dismetria consiste em um termo de origem grega que se refere a alterações motoras resultantes de lesões cerebelares, como marcha atáxica ou irregular e a incoordenação de movimentos das extremidades, que surgem como consequência do comprometimento da função de regulação cerebelar sobre estes processos (Schmahmann, 2010).

de atividades cognitivas complexas (Budisavljevic & Ramnani, 2012). Atualmente, é reconhecida a participação do cerebelo no funcionamento executivo, notadamente em habilidades relacionadas ao córtex pré-frontal dorsolateral, bem como há evidências que apontam para a participação do cerebelo em habilidades associadas à região pré-frontal ventromedial, tais como a regulação do funcionamento social e emocional.

Dessa forma, as diversas conexões com importantes áreas corticais permitem ao cerebelo participar da execução de funções executivas, exercendo importante papel de regulação sobre tarefas envolvendo o raciocínio abstrato, a fluência verbal, a atenção, a modulação emocional, o planejamento, a alternância e a memória de trabalho. Adicionalmente, reconhece-se que o cerebelo exerce relevante função na velocidade de processamento de informações, no ajustamento psicoafetivo, nas habilidades visoespaciais, na memória e no processamento linguístico complexo (Lezak et al., 2012; O'halloran et al., 2012).

Dessa forma, a relevância da participação cerebelar nestas funções implica na constatação de que a sua lesão não produz alterações apenas no domínio motor, mas está implicada em alterações no domínio executivo e afetivo, sendo estas frequentemente reportadas em crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior, conforme será apresentado a seguir.

5.1.3. Alterações executivas em crianças com tumores de fossa posterior

Desde o início dos anos 2000, diversos pesquisadores têm se dedicado a compreender a emergência de disfunções de caráter pré-frontal em pacientes com tumores cerebelares (Law et al., 2015; Mabbott et al., 2008; Moore III, 2005; Riva & Giorgi, 2000; Stargatt et al., 2002; Vaquero et al., 2008). As funções executivas vêm sendo apontadas como um domínio de alto risco para o surgimento de sequelas entre crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de

fossa posterior, atribuídas tanto à lesão cerebelar focal quanto aos danos causados pela quimioterapia e pela radioterapia, notadamente no que diz respeito à integridade da substância branca (Law et al., 2011).

O desenvolvimento do córtex frontal, fortemente dependente dos circuitos corticais e subcorticais que o alimentam, as importantes conexões estabelecidas entre o córtex pré-frontal e áreas não-frontais, associadas à maturação tardia do córtex pré-frontal, explicariam a suscetibilidade destas áreas aos danos provocados pela neurocirurgia, quimioterapia e radioterapia (Law et al., 2011). Dessa forma, tanto lesões não-frontais quanto lesões difusas sobre tratos de substância branca que alimentam as áreas anteriores do córtex podem causar o surgimento de alterações executivas, como a inflexibilidade cognitiva (Lezak et al., 2012).

Como consequência, danos em regiões não-frontais ao longo do neurodesenvolvimento podem não somente resultar em alterações em funções primárias (no cerebelo, alterações motoras), mas comprometer adicionalmente o desenvolvimento do córtex pré-frontal e das funções executivas que ainda estão por emergir (Jacobs, Harvey & Anderson, 2011). Ressalta-se ainda que a radioterapia pode prejudicar a atuação de mecanismos de plasticidade nessa região, comprometendo ainda mais o seu desenvolvimento funcional (Chapman & McKinnon, 2000).

Nesse sentido, alterações cognitivas observadas em crianças com tumores de fossa posterior, em termos de mecanismos fisiopatológicos, apontam para importante associação com lesões bilaterais do núcleo denteado e suas conexões – provocados tanto pela expansão tumoral quanto pela intervenção cirúrgica (Di Rocco et al., 2011; Gudrunardottir et al., 2011; Küpeli et al., 2011; Morris et al., 2009; Ojemann et al., 2013; Palmer et al., 2010). Danos cirúrgicos bilaterais ao circuito cerebelar proximal eferente (CCPE) e a interrupção trans-sináptica de inputs cerebelares no córtex cerebral, em áreas críticas para o desenvolvimento

de várias funções cognitivas e executivas, também são relatados como consequência da ressecção de neoplasias cerebelares (Miller et al., 2010).

Alguns autores apontam para a presença de um tipo de diáskise cerebelo-cerebral cruzada bilateral após a ressecção do tumor, como a desconexão entre o núcleo denteado e suas projeções para o tálamo e o córtex cerebral, com resultante hipometabolismo e hipoperfusão (redução do consumo de oxigênio) em áreas supratentoriais (Marièn, Engelborghs, Michiels & De Deyn, 2003; Miller et al., 2010). A quimioterapia e a radioterapia, ao incidir diretamente sobre os tratos de substância branca que conectam essas regiões, acentuam estes danos, de modo que, no lugar de danos discretos ou localizados no ponto exato da lesão, a interrupção da comunicação ao longo das conexões cerebelares eferentes, causada tanto pela cirurgia quanto pela terapia adjuvante, estaria no cerne da emergência das alterações cognitivas a ela associadas (Marièn, Engelborghs, Michiels & De Deyn, 2003; Miller et al., 2010).

Estudo de Law et al. (2015) buscou investigar se a integridade estrutural do cerebelo e do córtex frontal se relacionava com a memória de trabalho, avaliando para tanto 25 crianças sobreviventes de meduloblastoma. Os resultados revelaram alterações importantes na integridade da substância branca no trato cerebelo-tálamo-cerebral, as quais apresentaram maior comprometimento em pacientes tratados com radioterapia de crânio, embora seja ressaltado que a lesão cerebelar provocada pelo tumor e pela cirurgia também pareceu exercer papel importante nesse comprometimento. Em termos cognitivos, ressalta-se que pacientes submetidos à radioterapia apresentaram discrepâncias em relação ao grupo controle nos domínios da eficiência cognitiva, do planejamento, da resolução de problemas, da memória de trabalho e da regulação emocional. O estudo sugere que os circuitos que envolvem o cerebelo, o tálamo e o lobo frontal são particularmente vulneráveis aos danos causados pela lesão e pelo

tratamento e que essa vulnerabilidade resulta em importantes danos à memória de trabalho (Law et al., 2015).

Impacto semelhante é apontado no estudo de Palmer et al. (2013), no qual se observou comprometimento atencional e de memória de trabalho junto a pacientes submetidos à radioterapia de crânio, estando mais vulneráveis aqueles submetidos a dosagens mais altas, com mais tempo fora de tratamento e cujo escore de base (previamente ao tratamento) era mais alto (Palmer et al., 2013).

O estudo de Knight et al. (2014) investigou a trajetória de desenvolvimento da memória de trabalho em 167 crianças com meduloblastoma, tanto através de medidas de desempenho quanto através de medidas oriundas do relato dos pais. Os resultados mostram que a preocupação dos pais em relação à memória de trabalho aumentou significativamente em cinco anos, na medida em que o desempenho nesse domínio foi paulatinamente reduzido. A emergência da síndrome da fossa posterior, a idade menor ao diagnóstico e alta intensidade do tratamento estiveram associadas a piores resultados nas medidas de memória de trabalho (Knight et al., 2014).

O estudo de Koustenis, Hernáiz Driever, De Sonneville & Rueckriegel (2016) aponta para resultados em direção semelhante. Em pesquisa com 42 sobreviventes de tumores de fossa posterior, observaram a presença de importantes alterações executivas em padrão semelhante para todos os participantes. Os déficits apresentados pelos participantes englobaram o planejamento, a inibição, a memória de trabalho e a flexibilidade, sendo mais severos entre os pacientes submetidos a tratamento complementar. Os autores atribuem as alterações executivas encontradas a lesões nos circuitos cérebro-cerebelares, os quais estão sabidamente envolvidos nas funções executivas (Koustenis et al., 2016).

O estudo de Palmer et al. (2010) investigou o funcionamento cognitivo de crianças sobreviventes de meduloblastoma de fossa posterior. Os resultados encontrados apontaram

que a presença do mutismo cerebelar após a cirurgia de ressecção do tumor levou os participantes a apresentarem prognósticos cognitivos mais desfavoráveis, de modo que a atenção, a velocidade de processamento, a memória de trabalho, a eficiência cognitiva e funções executivas gerais estiveram mais rebaixados nos pacientes que apresentaram o quadro quando comparados àqueles que não o apresentaram (Palmer et al., 2010).

Investigando a integridade de substância branca e o funcionamento cognitivo de 20 adultos sobreviventes de meduloblastoma de fossa posterior na infância, Brinkman et al. (2012) observaram que 75% dos sobreviventes apresentaram alterações em pelo menos um domínio das funções executivas, como atenção alternada, memória de trabalho e flexibilidade cognitiva. Adicionalmente, os autores verificaram que a redução da integridade da substância branca em múltiplas regiões cerebrais, notadamente regiões frontais e parietais, esteve correlacionada com resultados inferiores em tarefas executivas. Tais resultados sugerem que a perda de substância branca como consequência da radioterapia craniana, bem como as alterações executivas associadas a tal lesão, podem persistir por décadas (Brinkman et al., 2012).

Dessa forma, alterações executivas associadas à lesão e ao tratamento dos tumores de fossa posterior vêm sendo consistentemente documentadas pela literatura. Entretanto, ressalta-se que apenas alguns domínios das funções executivas são explorados em tais estudos, em se destacando a memória de trabalho. Ressalta-se ainda que não há estudos brasileiros nessa área de conhecimento, de modo a acentuar a relevância da realização de investigações nesse domínio. Com base no exposto, o objetivo do presente estudo é a investigação das funções executivas em crianças e adolescentes diagnosticados com tumores de fossa posterior.

5.2. Método

5.2.1. Instituições participantes

O presente estudo foi realizado em hospitais públicos de referência em oncologia pediátrica nas cidades de Natal/RN – Hospital Infantil Varela Santiago e Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer – e João Pessoa/PB – Complexo de Pediatria Arlinda Marques e Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2014 e 2016. Em consonância com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano, o estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética da Universidade Federal do Rio Grande do Norte e da Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer bem como teve anuência concedida pelas quatro instituições para a sua realização¹⁵.

5.2.2. Participantes

Participaram do estudo 24 crianças e adolescentes diagnosticados com tumores de fossa posterior, selecionados a partir dos seguintes critérios de inclusão: 1) diagnóstico de tumor de fossa posterior localizado no cerebelo ou no IV ventrículo; 2) submissão a protocolos de tratamento padrão para estas patologias, a saber, neurocirurgia exclusiva para pacientes com tumores de curso clínico predominantemente benigno e neurocirurgia seguida de quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal com reforço em fossa posterior ou em leito tumoral (dose total de 54-56 Gy) para participantes com tumores de alto risco e de curso clínico maligno; 3) idade entre seis e 16 anos no momento do recrutamento e; 4) consentimento da participação da criança ou do adolescente por parte de pais ou responsáveis, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Como critérios de exclusão, foram adotados: 1) diagnóstico de tumor de fossa posterior em outras localidades infratentoriais; 2) presença de sequelas neurológicas que inviabilizaram a submissão aos instrumentos de avaliação psicológica e neuropsicológica; 3)

¹⁵ CAAE 31266814.6.0000.5537, parecer nº 810.767, 03/09/2014 e CAAE 31266814.6.3001.5293, parecer nº 861.284, de 03/11/2014.

idade inferior a seis anos ou superior a 17 anos no momento da avaliação; 4) presença de problemas de visão ou audição não corrigidos; 5) presença de outros quadros neurológicos, transtornos psiquiátricos ou de aprendizagem e; 6) o não consentimento da participação da criança por parte de pais ou responsáveis ou a recusa por parte da própria criança.

Através da análise de prontuários hospitalares e de recrutamento ambulatorial, foram selecionadas 24 crianças e adolescentes a partir dos critérios estabelecidos. As crianças e adolescentes participantes do grupo clínico foram inicialmente subdivididas em dois grupos: G1) 13 crianças e adolescentes submetidos apenas à neurocirurgia e; G2) 11 crianças e adolescentes submetidos à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e/ou radioterapia crânio-espinal. A tabela 10 apresenta as características clínicas e sociodemográficas dos participantes:

Tabela 10 – Caracterização da amostra de crianças e adolescentes participantes do grupo clínico

| Variáveis | | G1 NC (n=13; 54,2%) | G2 NC, QT e RT (n=11; 45,8%) |
|--|------------------------------|------------------------------------|---|
| Diagnóstico | Astrocitoma (n=14) | 13 | 1 |
| | Meduloblastoma (n=10) | 0 | 10 |
| Sexo | Masculino (n=15) | 8 | 7 |
| | Feminino (n=9) | 5 | 4 |
| Idade ao diagnóstico (anos) | Faixa | 2-12 | 1-13 |
| | Média/DP | 6,31/2,75 | 7,45/4,59 |
| Idade na avaliação (anos) | Faixa | 8-15 | 6-16 |
| | Média/DP | 11,15/2,26 | 12,18/3,45 |
| Tempo diagnóstico- avaliação (anos) | Faixa | 1-9 | 1-12 |
| | Média/DP | 4,23/2,89 | 4,64/3,32 |

Nota: DP=Desvio-padrão; NC=neurocirurgia; QT=quimioterapia; RT=radioterapia.

Ressalta-se que o baixo efetivo se justifica por: 1) gravidade dos quadros recebidos pelos serviços de saúde e altas taxas de mortalidade associadas; 2) elevada presença de sequelas neurológicas que inviabilizaram a inclusão de todas as crianças sobreviventes; 3) dificuldade de estabelecer contato com os responsáveis devido à desatualização do cadastro

junto aos hospitais e; 4) significativo número de crianças residentes em municípios interioranos, fator que, somado à desatualização cadastral, inviabilizou o recrutamento de número maior de participantes.

Dois grupos adicionais – G3 e G4 – foram formados com a participação de 24 crianças e adolescentes saudáveis, sem histórico de alterações neurológicas ou psiquiátricas, selecionados a partir de pareamento 1:1 com os participantes dos grupos clínicos G1 e G2, respectivamente, segundo os critérios de sexo, idade (em anos), tipo de escola (pública ou privada) e nível socioeconômico (renda familiar).

5.2.3. Procedimentos de coleta de dados

As crianças foram avaliadas através dos seguintes instrumentos: 1) Escalas Wechsler de Inteligência para Crianças – IV Edição (subtestes Dígitos, Sequência de Números e Letras – SNL – e Índice Memória Operacional – IMO); 2) NEPSY-II (bateria de atenção e funções executivas); 4) Blocos de Corsi e; 5) Teste das Torres de Londres¹⁶.

Para a investigação da memória de trabalho, relacionada à manutenção da informação em um sistema de armazenamento temporário a fim de permitir a sua manipulação em operações cognitivas complexas (Lezak et al., 2012), foi utilizado o Índice de Memória Operacional da WISC-IV, composto pelos subtestes Dígitos e Sequência de Números e Letras. O subteste Dígitos na ordem direta avalia mais especificamente a eficiência atencional e a resistência à distração, além de memória imediata. Dígitos na ordem inversa, por sua vez, envolve mais especificamente a memória de trabalho, por exigir além da retenção temporária das informações, a sua manipulação com vistas à repetição dos números em ordem inversa àquela ditada pelo examinador. Sequência de Números e Letras, de modo semelhante, avalia a memória de trabalho, utilizando níveis mais complexos de processamento ao requerer a

¹⁶ Os instrumentos utilizados para a coleta de dados estão descritos no apêndice IV.

ordenação, para a ordem numérica crescente e a ordem alfabética, de sequências de letras e números dispostos aleatoriamente e verbalizadas pelo examinador (Lezak et al., 2012).

A bateria NEPSY-II¹⁷, mais especificamente os subtestes de atenção e funções executivas, foram administradas com o objetivo de investigar: 1) a atenção sustentada ou vigilância e o controle atencional (subteste Atenção Auditiva); 2) o controle inibitório (subtestes Conjunto de Respostas e Inibindo Respostas); 3) a flexibilidade (subtestes Classificando Animais e Fluência em Desenhos) e; 4) a fluência verbal (subteste Produzindo Palavras)¹⁸.

O Teste dos Blocos de Corsi em ordem direta avalia o *span* visual imediato e a aprendizagem visoespacial (Lezak et al., 2012). A ordem inversa está relacionada à memória de trabalho visoespacial, mais especificamente ao componente conhecido como *esboço visoespacial*, na medida em que exige a retenção temporária da informação visual a fim de manipulá-la mentalmente para realizar a tarefa de tocar os cubos na ordem inversa àquela tocada pelo examinador.

Por fim, o Teste das Torres de Londres foi utilizado primariamente a fim de avaliar a habilidade de planejamento. Sabe-se, contudo, que este instrumento também envolve o controle inibitório, a flexibilidade cognitiva e a memória de trabalho.

5.2.4. Procedimento de Análise de Dados

O estudo ora apresentado pretendeu identificar as semelhanças e diferenças no funcionamento executivo dos grupos clínicos (G1 e G2) e dos grupos-controle (G3 e G4).

¹⁷ A utilização do referido instrumento anteriormente à sua publicação foi autorizada pelos autores responsáveis pela tradução, adaptação e normatização da versão brasileira.

¹⁸ O subteste Relógios, também integrante da bateria de atenção e funções executivas do NEPSY-II, foi administrado, mas optou-se por excluí-lo da análise quantitativa dos dados. Essa exclusão foi motivada pelo forte atravessamento de sua execução por fatores socioculturais – no sentido da redução da utilização de relógios analógicos por parte dos jovens, a qual foi consistentemente referida pelas crianças e adolescentes participantes – de modo que o objetivo original de avaliar o domínio do planejamento através dessa tarefa não pôde ser efetivado. Entretanto, os dados oriundos do desempenho dos participantes desse subteste serão utilizados em outra oportunidade como informações qualitativas acerca do domínio da visoespacialidade e das habilidades grafomotoras.

Os dados oriundos do desempenho dos participantes nas tarefas de funções executivas foram analisados através de ferramentas estatísticas inferenciais não-paramétricas, adotando-se $p \leq 0,05$ para rejeição da hipótese nula. Tais análises foram realizadas em duas etapas: 1) comparação entre os participantes de G1 (13 pacientes com tumor de fossa posterior submetidos apenas à neurocirurgia) e G3 (13 crianças e adolescentes saudáveis com mesmo perfil etário e sociodemográficos na proporção de 1:1 em relação a G1); 2) comparação entre os participantes de G2 (pacientes com tumor de fossa posterior submetidos à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal) e G4 (crianças e adolescentes saudáveis com mesmo perfil etário e sociodemográfico na proporção de 1:1 em relação a G2).

O método escolhido para a discussão dos dados foi o da construção da explanação, buscando explicar o fenômeno apresentado a partir de um conjunto presumido de elos causais, refletindo as proposições teóricas adotadas (Yin, 2005).

5.3. Resultados

Os resultados obtidos pelos participantes das duas populações clínicas (G1 e G2) foram comparados com os dados oriundos do desempenho dos respectivos grupos-controle (G3 e G4), através de análise estatística inferencial por meio do Teste \tilde{U} de Mann-Whitney. As tabelas 11 a 22 apresentam os resultados dessa análise, as quais apontam para importantes diferenças entre os grupos no que concerne ao desempenho em medidas de funcionamento executivo. Os resultados obtidos apresentam consistência com estudos anteriores realizados junto a esta população em diversos países, notadamente países da Europa e América do Norte, reforçando as evidências de que lesões cerebelares são capazes de produzir alterações executivas importantes entre os sobreviventes de tumores de fossa posterior (Wolfe et al., 2012).

Tabela 11 – Diferenças de desempenho entre G1 e G3, bem como entre G2 e G4 nos domínios investigados através da WISC-IV

| Escore | Grupo | Média/DP | Posição Média | Ü/W | p |
|--|------------------|-------------|---------------|----------------|----------------|
| Subteste Dígitos | G1 (n=13) | 7,15/3,21 | 11,62 | 60,000/151,000 | 0,205 |
| | G3 (n=13) | 9,15/2,26 | 15,38 | | |
| | G2 (n=11) | 5,36/2,87 | 7,59 | 17,500/83,500 | 0,003* |
| | G4 (n=11) | 8,73/1,10 | 15,41 | | |
| Dígitos Ordem Direta | G1 (n=13) | 7,08/2,59 | 11,19 | 54,500/145,500 | 0,119 |
| | G3 (n=13) | 8,92/2,43 | 15,81 | | |
| | G2 (n=11) | 6,55/2,73 | 8,73 | 30,000/96,000 | 0,040* |
| | G4 (n=11) | 8,64/1,02 | 14,27 | | |
| Dígitos Ordem Inversa | G1 (n=13) | 7,77/3,65 | 12,58 | 72,500/163,500 | 0,530 |
| | G3 (n=13) | 8,85/2,76 | 14,42 | | |
| | G2 (n=11) | 5,45/2,97 | 7,73 | 19,000/85,000 | 0,005* |
| | G4 (n=11) | 9,27/2,19 | 15,27 | | |
| Subteste Sequência de Números e Letras | G1 (n=13) | 8,15/3,18 | 10,50 | 45,500/136,500 | 0,043* |
| | G3 (n=13) | 10,62/1,80 | 16,50 | | |
| | G2 (n=11) | 5,00/3,03 | 7,55 | 17,000/83,000 | 0,003* |
| | G4 (n=11) | 9,18/1,88 | 15,45 | | |
| Índice Memória Operacional | G1 (n=13) | 86,31/16,89 | 10,62 | 47,000/138,000 | 0,054* |
| | G3 (n=13) | 99,31/10,78 | 16,38 | | |
| | G2 (n=11) | 71,73/14,19 | 6,73 | 8,000/74,000 | ≤0,001* |
| | G4 (n=11) | 93,82/7,61 | 16,27 | | |

Nota: DP=Desvio-padrão; G1 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas apenas à neurocirurgia; G2 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal; G3 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G1 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível sócio-econômico; G4 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G2 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível sócio-econômico; Ü = valor de Ü de Mann-Whitney derivado da análise de dados; W = valor de W de Wilcoxon derivado da análise de dados; p = valor da significância estatística obtida através da comparação entre os grupos, assinalada com asteriscos quando igual ou inferior a 0,05, indicando a rejeição da hipótese nula.

Tabela 12 – Diferenças de desempenho entre G1 e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores derivados do subteste Atenção Auditiva (AA) da bateria NEPSY-II

| Escore | Grupo | Média/DP | Posição Média | Ü/W | p |
|-----------------------------|------------------|------------|---------------|----------------|---------------|
| Total de respostas corretas | G1 (n=13) | 26,46/5,47 | 11,46 | 58,000/149,000 | 0,146 |
| | G3 (n=13) | 28,85/2,26 | 15,54 | | |
| | G2 (n=11) | 24,00/8,76 | 8,64 | 29,000/95,000 | 0,033* |
| | G4 (n=11) | 28,55/2,94 | 14,36 | | |
| Total de erros de ação | G1 (n=13) | 1,69/2,89 | 15,77 | 55,000/149,000 | 0,053* |
| | G3 (n=13) | 0,69/2,49 | 11,23 | | |
| | G2 (n=11) | 0,91/1,30 | 12,05 | 54,500/120,500 | 0,647 |
| | G4 (n=11) | 1,00/1,84 | 10,95 | | |
| Total de erros de | G1 (n=13) | 3,46/5,45 | 15,54 | 58,000/149,000 | 0,146 |
| | G3 (n=13) | 1,15/2,26 | 11,46 | | |

| | | | | | |
|------------------------------------|------------------|------------|-------|----------------|---------------|
| omissão | G2 (n=11) | 6,00/8,76 | 14,36 | 29,000/95,000 | 0,033* |
| | G4 (n=11) | 1,45/2,94 | 8,64 | | |
| Total de erros de inibição | G1 (n=13) | 4,62/10,51 | 15,38 | 60,000/151,000 | 0,890 |
| | G3 (n=13) | 2,31/8,32 | 11,62 | | |
| | G2 (n=11) | 0,27/0,46 | 12,50 | 49,500/115,500 | 0,280 |
| | G4 (n=11) | 0,09/0,302 | 10,50 | | |
| Escore combinado (acertos e erros) | G1 (n=13) | 7,85/4,14 | 11,00 | 52,000/143,000 | 0,090 |
| | G3 (n=13) | 10,31/3,27 | 16,00 | | |
| | G2 (n=11) | 6,45/3,88 | 9,23 | 35,500/101,500 | 0,095 |
| | G4 (n=11) | 9,36/4,13 | 13,77 | | |

Nota: DP=Desvio-padrão; G1 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas apenas à neurocirurgia; G2 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal; G3 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G1 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; G4 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G2 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; \tilde{U} = valor de \tilde{U} de Mann-Whitney derivado da análise de dados; W = valor de W de Wilcoxon derivado da análise de dados; p = valor da significância estatística obtida através da comparação entre os grupos, assinalada com asteriscos quando igual ou inferior a 0,05, indicando a rejeição da hipótese nula.

Tabela 13 – Diferenças de desempenho entre G1 e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores derivados do subteste Conjunto de Respostas (CR) da bateria NEPSY-II

| Escore | Grupo | Média/DP | Posição Média | \tilde{U}/W | p |
|------------------------------------|--------------|-----------------|----------------------|---------------------------------|----------|
| Total de respostas corretas | G1 (n=13) | 29,31/5,70 | 10,92 | 51,000/142,000 | 0,084 |
| | G3 (n=13) | 31,77/5,55 | 16,08 | | |
| | G2 (n=11) | 23,27/10,05 | 9,14 | 34,500/100,500 | 0,085 |
| | G4 (n=11) | 29,82/6,19 | 13,86 | | |
| Total de erros de ação | G1 (n=13) | 3,38/4,61 | 14,50 | 71,500/162,500 | 0,495 |
| | G3 (n=13) | 2,08/2,98 | 12,50 | | |
| | G2 (n=11) | 12,27/21,41 | 11,73 | 58,000/124,000 | 0,868 |
| | G4 (n=11) | 6,91/11,14 | 11,27 | | |
| Total de erros de omissão | G1 (n=13) | 6,69/5,70 | 16,27 | 48,500/139,500 | 0,063 |
| | G3 (n=13) | 4,00/5,53 | 10,73 | | |
| | G2 (n=11) | 12,73/10,05 | 13,95 | 33,500/99,500 | 0,074 |
| | G4 (n=11) | 6,09/6,20 | 9,05 | | |
| Total de erros de inibição | G1 (n=13) | 2,15/3,43 | 13,19 | 80,500/171,500 | 0,830 |
| | G3 (n=13) | 2,00/2,91 | 13,81 | | |
| | G2 (n=11) | 3,82/4,42 | 11,36 | 59,000/125,000 | 0,921 |
| | G4 (n=11) | 2,73/2,00 | 11,64 | | |
| Escore combinado (acertos e erros) | G1 (n=13) | 8,31/3,90 | 12,04 | 65,500/156,500 | 0,325 |
| | G3 (n=13) | 9,85/3,23 | 14,96 | | |
| | G2 (n=11) | 5,27/3,77 | 9,91 | 43,000/109,000 | 0,248 |
| | G4 (n=11) | 7,36/3,23 | 13,09 | | |
| AA x CR (escore de contraste) | G1 (n=13) | 8,92/4,03 | 13,27 | 81,500/172,500 | 0,877 |
| | G3 (n=13) | 9,54/2,98 | 13,73 | | |
| | G2 (n=11) | 5,45/3,98 | 10,00 | 44,000/110,000 | 0,276 |
| | G4 (n=11) | 7,09/3,44 | 13,00 | | |

Nota: AA: subteste Atenção Auditiva da bateria NEPSY-II; DP=Desvio-padrão; G1 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas apenas à neurocirurgia; G2 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal; G3 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G1 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; G4 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G2 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; \tilde{U} = valor de \tilde{U} de Mann-Whitney derivado da análise de dados; W = valor do W de Wilcoxon derivado da análise de dados; p = valor da significância estatística obtida através da comparação entre os grupos.

Tabela 14 – Diferenças de desempenho entre G1 e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores derivados do subteste Classificando Animais (CA) da bateria NEPSY-II

| Escore | Grupo | Média/DP | Posição Média | \tilde{U}/W | p |
|------------------------------------|------------------|-----------------|----------------------|---------------------------------|---------------|
| Erros de classificação original | G1 (n=13) | 1,00/1,08 | 13,27 | 81,500/172,500 | 0,870 |
| | G3 (n=13) | 1,85/3,13 | 13,73 | | |
| | G2 (n=11) | 3,27/3,03 | 15,09 | 21,000/87,000 | 0,008* |
| | G4 (n=11) | 0,82/0,982 | 7,91 | | |
| Erros de classificação repetida | G1 (n=13) | 2,92/1,44 | 17,77 | 29,000/120,000 | 0,004* |
| | G3 (n=13) | 1,15/1,14 | 9,23 | | |
| | G2 (n=11) | 2,27/1,84 | 12,09 | 54,000/120,000 | 0,664 |
| | G4 (n=11) | 2,09/2,212 | 10,91 | | |
| Total de erros | G1 (n=13) | 3,92/1,80 | 16,38 | 47,000/138,000 | 0,052* |
| | G3 (n=13) | 3,00/3,62 | 10,62 | | |
| | G2 (n=11) | 5,55/3,32 | 14,45 | 28,000/94,000 | 0,031* |
| | G4 (n=11) | 2,91/2,80 | 8,55 | | |
| Total de respostas corretas | G1 (n=13) | 2,92/2,81 | 11,08 | 53,000/144,000 | 0,104 |
| | G3 (n=13) | 4,92/3,45 | 15,92 | | |
| | G2 (n=11) | 2,64/1,85 | 7,64 | 18,000/84,000 | 0,005* |
| | G4 (n=11) | 5,82/2,44 | 15,36 | | |
| Escore combinado (acertos e erros) | G1 (n=13) | 5,08/3,20 | 10,35 | 43,500/134,500 | 0,034* |
| | G3 (n=13) | 8,23/4,45 | 16,65 | | |
| | G2 (n=11) | 4,00/2,19 | 7,09 | 12,000/78,000 | 0,001* |
| | G4 (n=11) | 9,09/3,75 | 15,91 | | |

Nota: DP=Desvio-padrão; G1 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas apenas à neurocirurgia; G2 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal; G3 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G1 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; G4 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G2 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; \tilde{U} = valor de \tilde{U} de Mann-Whitney derivado da análise de dados; W = valor do W de Wilcoxon derivado da análise de dados; p = valor da significância estatística obtida através da comparação entre os grupos, assinalada com asteriscos quando igual ou inferior a 0,05, indicando a rejeição da hipótese nula.

Tabela 15 – Diferenças de desempenho entre G1 e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores derivados do subteste Fluência em Desenhos (FD) da bateria NEPSY-II

| Escore | Grupo | Média/DP | Posição Média | \tilde{U}/W | p |
|---------------|--------------|-----------------|----------------------|---------------------------------|----------|
| Série | G1 (n=13) | 7,15/3,89 | 11,62 | 60,000/151,000 | 0,202 |

| | | | | | |
|-----------------|------------------|------------|-------|----------------|---------------|
| Estruturada | G3 (n=13) | 9,08/3,40 | 15,38 | 31,000/97,000 | 0,051* |
| | G2 (n=11) | 6,36/4,43 | 8,82 | | |
| | G4 (n=11) | 10,00/4,19 | 14,18 | | |
| Série Aleatória | G1 (n=13) | 8,62/3,94 | 11,85 | 63,000/154,000 | 0,266 |
| | G3 (n=13) | 11,00/4,60 | 15,15 | | |
| | G2 (n=11) | 6,18/4,19 | 8,18 | 24,000/90,000 | 0,016* |
| | G4 (n=11) | 11,73/4,29 | 14,82 | | |
| Escore Total | G1 (n=13) | 15,77/7,45 | 11,77 | 62,000/153,000 | 0,247 |
| | G3 (n=13) | 20,08/7,92 | 15,23 | | |
| | G2 (n=11) | 12,55/8,50 | 8,45 | 27,000/93,000 | 0,027* |
| | G4 (n=11) | 21,73/7,95 | 14,55 | | |

Nota: DP=Desvio-padrão; G1 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas apenas à neurocirurgia; G2 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal; G3 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G1 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; G4 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G2 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; \bar{U} = valor de \bar{U} de Mann-Whitney derivado da análise de dados; W = valor do W de Wilcoxon derivado da análise de dados; p = valor da significância estatística obtida através da comparação entre os grupos, assinalada com asteriscos quando igual ou inferior a 0,05, indicando a rejeição da hipótese nula.

Tabela 16 – Diferenças de desempenho entre G1 e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores de Nomeação do subteste Inibindo Respostas (IR) da bateria NEPSY-II

| Escore | Grupo | Média/DP | Posição Média | \bar{U} /W | p |
|--|------------------|------------|---------------|----------------|---------------|
| Erros Não-Corrigidos em Nomeação | G1 (n=13) | 1,00/2,48 | 15,08 | 64,000/155,000 | 0,126 |
| | G3 (n=13) | 0,08/0,277 | 11,92 | | |
| | G2 (n=11) | 1,27/2,68 | 11,27 | 58,000/124,000 | 0,842 |
| | G4 (n=11) | 0,64/1,02 | 11,73 | | |
| Erros Auto-Corrigidos em Nomeação | G1 (n=13) | 1,77/1,87 | 14,54 | 71,000/162,000 | 0,469 |
| | G3 (n=13) | 1,31/1,84 | 12,46 | | |
| | G2 (n=11) | 3,18/4,14 | 12,09 | 54,000/120,000 | 0,663 |
| | G4 (n=11) | 2,18/2,75 | 10,91 | | |
| Total de Erros em Nomeação | G1 (n=13) | 2,77/3,58 | 14,92 | 66,000/157,000 | 0,320 |
| | G3 (n=13) | 1,38/1,85 | 12,08 | | |
| | G2 (n=11) | 4,45/6,72 | 11,50 | 60,500/126,500 | 1,000 |
| | G4 (n=11) | 2,82/3,02 | 11,50 | | |
| Tempo de Realização em Nomeação | G1 (n=13) | 5,32/3,11 | 9,58 | 33,500/124,500 | 0,008* |
| | G3 (n=13) | 8,54/2,33 | 17,42 | | |
| | G2 (n=11) | 3,73/2,53 | 7,18 | 13,000/79,000 | 0,002* |
| | G4 (n=11) | 7,64/2,42 | 15,82 | | |
| Escore Combinado em Nomeação (erros e tempo) | G1 (n=13) | 6,00/4,12 | 10,85 | 50,000/141,000 | 0,075 |
| | G3 (n=13) | 8,77/3,24 | 16,15 | | |
| | G2 (n=11) | 4,73/3,79 | 10,14 | 45,500/11,500 | 0,320 |
| | G4 (n=11) | 5,91/2,91 | 12,86 | | |

Tabela 17 – Diferenças de desempenho entre G1 e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores de Inibição do subteste Inibindo Respostas (IR) da bateria NEPSY-II

| Escore | Grupo | Média/DP | Posição Média | Ü/W | p |
|--|------------------|-------------|---------------|----------------|---------------|
| Erros Não-Corrigidos em Inibição | G1 (n=13) | 4,85/4,33 | 16,04 | 51,500/142,500 | 0,083 |
| | G3 (n=13) | 2,31/3,27 | 10,96 | | |
| | G2 (n=11) | 10,45/8,83 | 14,86 | 23,500/89,500 | 0,014* |
| | G4 (n=11) | 2,55/3,07 | 8,14 | | |
| Erros Auto-Corrigidos em Inibição | G1 (n=13) | 2,62/1,98 | 13,50 | 84,500/175,500 | 1,000 |
| | G3 (n=13) | 3,08/2,78 | 13,50 | | |
| | G2 (n=11) | 5,91/4,46 | 13,82 | 35,000/101,000 | 0,091 |
| | G4 (n=11) | 3,36/4,36 | 9,18 | | |
| Total de Erros em Inibição | G1 (n=13) | 7,46/5,02 | 15,42 | 59,500/150,500 | 0,197 |
| | G3 (n=13) | 5,38/4,85 | 11,58 | | |
| | G2 (n=11) | 16,36/11,03 | 14,68 | 25,500/91,500 | 0,021* |
| | G4 (n=11) | 5,91/5,26 | 8,32 | | |
| Tempo de Realização em Inibição | G1 (n=13) | 6,08/3,42 | 10,38 | 44,000/135,000 | 0,036* |
| | G3 (n=13) | 9,00/2,73 | 16,62 | | |
| | G2 (n=11) | 5,27/3,95 | 9,18 | 35,000/101,000 | 0,090 |
| | G4 (n=11) | 7,36/2,83 | 13,82 | | |
| Escore Combinado em Inibição (erros e tempo) | G1 (n=13) | 5,23/3,19 | 10,81 | 49,500/140,500 | 0,071 |
| | G3 (n=13) | 8,00/3,69 | 16,19 | | |
| | G2 (n=11) | 3,64/3,26 | 8,50 | 27,500/93,500 | 0,028* |
| | G4 (n=11) | 6,64/3,35 | 14,50 | | |

Nota: DP=Desvio-padrão; G1 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas apenas à neurocirurgia; G2 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal; G3 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G1 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; G4 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G2 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; Ü = valor de Ü de Mann-Whitney derivado da análise de dados; W = valor do W de Wilcoxon derivado da análise de dados; p = valor da significância estatística obtida através da comparação entre os grupos, assinalada com asteriscos quando igual ou inferior a 0,05, indicando a rejeição da hipótese nula.

Tabela 18 – Diferenças de desempenho entre G1 e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores de Mudança do subteste Inibindo Respostas (IR) da bateria NEPSY-II

| Escore | Grupo | Média/DP | Posição Média | Ü/W | p |
|----------------------------------|------------------|-------------|---------------|----------------|---------------|
| Erros Não-Corrigidos em Mudança | G1 (n=13) | 14,23/14,22 | 16,35 | 47,500/138,500 | 0,056 |
| | G3 (n=13) | 4,38/6,26 | 10,65 | | |
| | G2 (n=11) | 23,00/16,28 | 15,59 | 15,500/81,500 | 0,003* |
| | G4 (n=11) | 4,27/3,95 | 7,41 | | |
| Erros Auto-Corrigidos em Mudança | G1 (n=13) | 5,00/5,19 | 12,65 | 73,500/164,500 | 0,570 |
| | G3 (n=13) | 5,15/3,97 | 14,35 | | |
| | G2 (n=11) | 3,27/2,10 | 8,68 | 29,500/95,500 | 0,041* |
| | G4 (n=11) | 6,36/3,66 | 14,32 | | |
| Total de Erros em Mudança | G1 (n=13) | 19,23/11,67 | 16,96 | 39,500/130,000 | 0,021* |
| | G3 (n=13) | 9,54/7,41 | 10,04 | | |

| | | | | | |
|---|------------------|-------------|-------|----------------|---------------|
| | G2 (n=11) | 26,27/15,08 | 14,95 | | |
| | G4 (n=11) | 10,64/6,36 | 8,05 | 22,500/88,500 | 0,012* |
| Tempo de Realização em Mudança | G1 (n=13) | 8,38/2,06 | 10,73 | 48,500/139,500 | 0,062 |
| | G3 (n=13) | 9,92/2,49 | 16,27 | | |
| | G2 (n=11) | 6,55/3,67 | 10,45 | | |
| | G4 (n=11) | 7,64/2,94 | 12,55 | | |
| Escore Combinado em Mudança (erros e tempo) | G1 (n=13) | 5,31/2,21 | 9,54 | 33,000/124,000 | 0,008* |
| | G3 (n=13) | 8,62/3,07 | 17,46 | | |
| | G2 (n=11) | 3,91/2,34 | 7,86 | | |
| | G4 (n=11) | 6,73/2,28 | 15,14 | | |

Nota: DP=Desvio-padrão; G1 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas apenas à neurocirurgia; G2 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal; G3 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G1 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; G4 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G2 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; \bar{U} = valor de \bar{U} de Mann-Whitney derivado da análise de dados; W = valor do W de Wilcoxon derivado da análise de dados; p = valor da significância estatística obtida através da comparação entre os grupos, assinalada com asteriscos quando igual ou inferior a 0,05, indicando a rejeição da hipótese nula.

Tabela 19 – Diferenças de desempenho entre G1 e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores gerais derivados do subtteste Inibindo Respostas (IR) da bateria NEPSY-II

| Escore | Grupo | Média/DP | Posição Média | \bar{U} /W | p |
|---|------------------|-------------|---------------|----------------|---------------|
| Total Geral de Erros em Inibindo Respostas | G1 (n=13) | 29,46/17,25 | 16,77 | 42,000/133,00 | 0,029* |
| | G3 (n=13) | 16,23/12,20 | 10,23 | | |
| | G2 (n=11) | 48,00/28,10 | 15,36 | | |
| | G4 (n=11) | 19,36/12,59 | 7,64 | | |
| Escore de contraste entre Nomeação e Inibição | G1 (n=13) | 6,54/3,15 | 11,65 | 60,500/151,500 | 0,216 |
| | G3 (n=13) | 8,46/3,99 | 15,35 | | |
| | G2 (n=11) | 5,91/3,27 | 9,45 | | |
| | G4 (n=11) | 8,18/3,99 | 13,55 | | |
| Escore de contraste entre Inibição e Mudança | G1 (n=13) | 6,77/1,92 | 10,58 | 46,500/137,500 | 0,047* |
| | G3 (n=13) | 9,23/2,92 | 16,42 | | |
| | G2 (n=11) | 5,91/2,42 | 8,86 | | |
| | G4 (n=11) | 8,00/2,28 | 14,14 | | |

Nota: DP=Desvio-padrão; G1 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas apenas à neurocirurgia; G2 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal; G3 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G1 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; G4 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G2 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; \bar{U} = valor de \bar{U} de Mann-Whitney derivado da análise de dados; W = valor do W de Wilcoxon derivado da análise de dados; p = valor da significância estatística obtida através da comparação entre os grupos, assinalada com asteriscos quando igual ou inferior a 0,05, indicando a rejeição da hipótese nula.

Tabela 20 – Diferenças de desempenho entre G1 e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores derivados do subteste Produzindo Palavras (PP) da bateria NEPSY-II e no Teste FAM de fluência verbal

| Escore | Grupo | Média/DP | Posição Média | Ü/W | p |
|-------------------------|------------------|-------------|---------------|----------------|---------------|
| PP Variante Semântica | G1 (n=13) | 23,08/11,27 | 10,85 | 50,000/141,000 | 0,077 |
| | G3 (n=13) | 29,00/9,60 | 16,15 | | |
| | G2 (n=11) | 20,73/7,29 | 9,59 | 39,500/105,500 | 0,167 |
| | G4 (n=11) | 27,73/11,27 | 13,41 | | |
| PP Variante Fonológica | G1 (n=11) | 13,00/8,19 | 11,00 | 55,000/121,000 | 0,716 |
| | G3 (n=11) | 13,27/5,00 | 12,00 | | |
| | G2 (n=7) | 11,57/3,59 | 5,79 | 12,500/40,500 | 0,121 |
| | G4 (n=7) | 15,00/3,46 | 9,21 | | |
| FAM Variante Semântica | G1 (n=12) | 23,50/7,85 | 9,46 | 35,500/113,500 | 0,034* |
| | G3 (n=12) | 27,08/6,82 | 15,54 | | |
| | G2 (n=11) | 20,91/7,71 | 10,05 | 44,500/110,500 | 0,292 |
| | G4 (n=11) | 25,27/6,40 | 12,95 | | |
| FAM Variante Fonológica | G1 (n=10) | 19,50/13,28 | 8,80 | 33,000/88,000 | 0,198 |
| | G3 (n=10) | 24,40/8,56 | 12,20 | | |
| | G2 (n=7) | 22,00/7,09 | 6,43 | 17,000/45,000 | 0,332 |
| | G4 (n=7) | 27,00/9,07 | 8,57 | | |

Nota: DP=Desvio-padrão; G1 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas apenas à neurocirurgia; G2 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal; G3 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G1 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; G4 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G2 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; Ü = valor de Ü de Mann-Whitney derivado da análise de dados; W = valor do W de Wilcoxon derivado da análise de dados; p = valor da significância estatística obtida através da comparação entre os grupos, assinalada com asteriscos quando igual ou inferior a 0,05, indicando a rejeição da hipótese nula.

Tabela 21 – Diferenças de desempenho entre G1 e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores gerais derivados do Teste dos Blocos de Corsi (BC)

| Escore | Grupo | Média/DP | Posição Média | Ü/W | p |
|------------------|-----------|------------|---------------|----------------|-------|
| BC Ordem Direta | G1 (n=13) | 6,54/2,50 | 11,77 | 62,000/153,000 | 0,244 |
| | G3 (n=13) | 8,08/2,46 | 15,23 | | |
| | G2 (n=11) | 6,27/2,00 | 9,64 | 40,000/106,000 | 0,169 |
| | G4 (n=11) | 7,82/2,04 | 13,36 | | |
| BC Ordem Inversa | G1 (n=13) | 6,54/2,93 | 10,65 | 47,500/138,500 | 0,055 |
| | G3 (n=13) | 8,62/2,18 | 16,35 | | |
| | G2 (n=11) | 5,73/2,90 | 9,00 | 33,000/99,000 | 0,068 |
| | G4 (n=11) | 8,09/2,16 | 14,00 | | |
| BC Total | G1 (n=13) | 13,08/5,37 | 11,00 | 52,000/143,000 | 0,094 |
| | G3 (n=13) | 16,69/4,11 | 16,00 | | |
| | G2 (n=11) | 12,00/4,60 | 8,91 | 32,000/98,000 | 0,060 |
| | G4 (n=11) | 15,91/3,70 | 14,09 | | |

Nota: DP=Desvio-padrão; G1 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas apenas à neurocirurgia; G2 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinal; G3 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G1 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; G4 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G2 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; \bar{U} = valor de \bar{U} de Mann-Whitney derivado da análise de dados; W = valor do W de Wilcoxon derivado da análise de dados; p = valor da significância estatística obtida através da comparação entre os grupos, assinalada com asteriscos quando igual ou inferior a 0,05, indicando a rejeição da hipótese nula.

Tabela 22 – Diferenças de desempenho entre G1 e G3, bem como entre G2 e G4 nos escores derivados do Teste das Torres de Londres (TOL)

| Escore | Grupo | Média/DP | Posição Média | \bar{U} /W | p |
|-----------------------------------|------------------|------------|---------------|----------------|---------------|
| Número de acertos na 1ª tentativa | G1 (n=12) | 6,42/1,88 | 9,92 | 41,000/119,000 | 0,067 |
| | G3 (n=12) | 7,67/1,77 | 15,08 | | |
| | G2 (n=11) | 5,45/2,25 | 8,45 | 27,000/93,000 | 0,025* |
| | G4 (n=11) | 7,73/1,48 | 14,55 | | |
| Número de acertos na 2ª tentativa | G1 (n=12) | 1,92/1,24 | 9,42 | 35,000/113,000 | 0,029* |
| | G3 (n=12) | 3,25/1,42 | 15,58 | | |
| | G2 (n=11) | 2,73/1,42 | 13,64 | 37,000/103,000 | 0,115 |
| | G4 (n=11) | 1,82/1,60 | 9,36 | | |
| Número de acertos na 3ª tentativa | G1 (n=12) | 1,25/0,965 | 14,96 | 42,500/120,500 | 0,067 |
| | G3 (n=12) | 0,58/0,51 | 10,04 | | |
| | G2 (n=11) | 1,36/1,36 | 12,09 | 54,000/120,000 | 0,656 |
| | G4 (n=11) | 1,18/1,40 | 10,91 | | |
| Número de itens não concluídos | G1 (n=12) | 2,42/1,37 | 17,29 | 14,500/92,500 | 0,001* |
| | G3 (n=12) | 0,42/0,66 | 7,71 | | |
| | G2 (n=11) | 2,45/3,07 | 12,27 | 52,000/118,000 | 0,566 |
| | G4 (n=11) | 1,27/1,00 | 10,73 | | |
| TOL | G1 (n=12) | 24,33/4,81 | 8,25 | 21,000/99,000 | 0,003* |
| | G3 (n=12) | 30,08/2,71 | 16,75 | | |
| Pontuação total | G2 (n=11) | 23,18/8,17 | 9,27 | 36,000/102,00 | 0,105 |
| | G4 (n=11) | 28,00/3,63 | 13,73 | | |

Nota: DP=Desvio-padrão; G1 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas apenas à neurocirurgia; G2 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinal; G3 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G1 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; G4 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G2 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; \bar{U} = valor de \bar{U} de Mann-Whitney derivado da análise de dados; W = valor do W de Wilcoxon derivado da análise de dados; p = valor da significância estatística obtida através da comparação entre os grupos, assinalada com asteriscos quando igual ou inferior a 0,05, indicando a rejeição da hipótese nula.

5.4. Discussão dos resultados

Apresenta-se aqui a análise interpretativa dos dados fornecidos por dois grupos de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior submetidos à avaliação das funções executivas.

Conforme aludido anteriormente, o córtex pré-frontal é funcionalmente especializado na integração e no planejamento temporal do comportamento e das ações, no controle inibitório das respostas automáticas preponderantes, na regulação das emoções, no direcionamento da atenção e na memória de trabalho. Entretanto, de forma coerente com o paradigma dos sistemas funcionais, hoje se reconhece que conexões recíprocas entre áreas frontais e o cerebelo são fundamentais para a atividade desse importante sistema regulatório, de modo que lesões que promovem a perda da comunicação entre estas estruturas podem ser deletérias ao funcionamento adaptativo, orientado, controlado e direcionado a metas (Koustenis et al., 2016).

É importante salientar que, em situação de desenvolvimento típico, a mielinização de tais circuitos tem início na infância e se prolonga até a adolescência, e a emergência das funções cognitivas relacionadas a estas estruturas ocorre em ritmo paralelo. A atenção, a autorregulação e os mecanismos de inibição se desenvolvem ainda na primeira infância. Já a capacidade de planejamento, a velocidade de processamento, a capacidade de definir objetivos e a flexibilidade se desenvolvem mais tardiamente, ocorrendo em geral ao longo da adolescência.

Com idades entre seis e 16 anos, quando submetida a importantes lesões cerebrais, a população ora estudada é bastante propensa a apresentar alterações nas funções executivas, devido à intensa atividade metabólica conduzida pelos processos de mielinização em regiões sensíveis a tais funções e em períodos críticos de desenvolvimento. Tal conjuntura maturacional se configura em um ambiente neural altamente vulnerável à ação tóxica da radioterapia, prejudicando o adequado desenvolvimento cognitivo em curso e comprometendo aquisições cognitivas futuras.

Visando compreender como tais alterações se manifestam em termos de natureza e extensão, o presente estudo teve como objetivo traçar o perfil de funcionamento executivo em

crianças e adolescentes sobreviventes de tumores cerebelares e expostos a diferentes efeitos lesionais, tentando discriminar a contribuição particular da lesão em si e das abordagens terapêuticas adotadas em cada um destes casos. Para alcançar este objetivo, uma ampla gama de processos inseridos no rol das funções executivas foi avaliada: atenção seletiva e sustentada, inibição, flexibilidade, planejamento, fluência verbal e memória de trabalho. A discussão será conduzida através do agrupamento dos resultados obtidos na avaliação dos domínios cognitivos mencionados.

5.4.1. Memória de Trabalho

A memória de trabalho consiste na habilidade de sustentar e manipular, por tempo limitado, informações necessárias à realização de tarefas, permitindo que o sujeito as mantenha na mente por tempo suficiente para relacioná-las com outras ideias ou informações armazenadas na memória de longo prazo, bem como para manipulá-las e utilizá-las na resolução de um problema em caráter imediato (Seabra et al., 2014).

Devido à sua relevância para o funcionamento social e acadêmico adequado, à sua importante posição no conjunto das funções executivas, bem como ao recorrente registro de alterações neste domínio em crianças com lesões cerebelares, a memória de trabalho foi incluída como um dos componentes investigados junto aos participantes do presente estudo. Com curso de desenvolvimento iniciado tão logo a criança adquire a capacidade de representação mental de elementos ausentes (permanência do objeto), a memória de trabalho cumpre papel protagonista na aprendizagem escolar, notadamente na compreensão da leitura e na competência aritmética (Seabra et al., 2014).

Segundo os resultados obtidos no presente estudo, o desempenho no subteste Dígitos, tanto no escore total como nas ordens direta e inversa, não variou significativamente entre G1 e G3, de modo a indicar que a pontuação geral obtida nesse subteste não diferiu entre crianças

submetidas à neurocirurgia para ressecção de tumor cerebelar e seus pares saudáveis em condições semelhantes de desenvolvimento. Já entre G2 e G4, houve diferença importante de desempenho nos três domínios, demonstrando rebaixamento entre crianças submetidas ao tratamento complementar à neurocirurgia em comparação ao grupo de participantes saudáveis. Este rebaixamento foi maior na tarefa de ordem inversa, a qual contribuiu mais fortemente para o rebaixamento do escore geral, com valores de significância estatística tendentes a zero.

O subteste Sequência de Números e Letras (SNL) diferenciou ambos os grupos clínicos em relação aos respectivos grupos controle. Entre crianças de G1, o rebaixamento situou-se mais próximo ao limiar que circunscreve a possibilidade de aceitação da hipótese nula ($p=0,043$) quando comparado ao rebaixamento entre as crianças de G2, este fortemente significativo e tendente a zero ($p=0,003$). Tal padrão se manteve no cômputo geral do Índice Memória Operacional, no qual os rebaixamentos nos grupos clínicos foram significativos com valores de $p=0,054$ para G1, e $p<0,001$ para G2.

O desempenho dos participantes no Teste dos Blocos de Corsi não gerou diferenças estatisticamente significativas em relação aos respectivos grupos-controle, tanto na ordem direta, quanto na ordem inversa e no escore total. O desempenho dos quatro grupos foi bastante semelhante, resultado que sugere a preservação desse domínio junto aos grupos clínicos e o possível desenvolvimento precoce desta habilidade, dada a sua resistência aos danos produzidos pelo tumor e seu tratamento.

Tal resultado pode ser interpretado na seguinte direção: as crianças e adolescentes submetidos ao protocolo mais agressivo de tratamento, que tem a radioterapia como principal componente de neurotoxicidade, apresentam alterações mais acentuadas e presentes nos componentes cognitivos relativamente mais elementares envolvidos nos escores em questão (processamento auditivo, memória auditiva de curto prazo, atenção, codificação e

aprendizagem por memorização) anteriormente à exigência de processamento cognitivo mais complexo pela tarefa. Quando as tarefas passam a envolver, além destes domínios, a memória de trabalho (como na ordem inversa do subteste Dígitos e no subteste Sequência de Números e Letras), as dificuldades deste grupo se acentuam fortemente, dado que se revela pelo maior distanciamento entre seu desempenho e o desempenho de crianças saudáveis nas mesmas tarefas.

Entre as crianças de G1, cujo tratamento foi exclusivamente neurocirúrgico, o rebaixamento só passa a ser percebido diante da exigência da memória de trabalho e em tarefas mais complexas, como Sequência de Números e Letras, que envolve a retenção temporária, a manipulação mental e o ordenamento simultâneo de duas classes de estímulos. Tal alteração contribuiu para o rebaixamento do Índice Memória Operacional em G1, embora menos acentuado que o rebaixamento de G2 neste domínio.

É importante ressaltar que, embora os dois grupos clínicos compartilhem alterações nos processos cognitivos envolvidos em Sequência de Números e Letras e Índice Memória Operacional, essa alteração é mais acentuada entre participantes de G2, dado que se comprova pela discrepância obtida pela comparação entre o desempenho dos dois grupos clínicos neste domínio. Uma possível explicação para esta diferenciação consiste em admitir que a lesão cerebelar provocada pelo tumor e sua ressecção, por si só, produz alterações na memória de trabalho, de modo que, em crianças cujo tratamento é exclusivamente cirúrgico, essas dificuldades se apresentam em tarefas mais sofisticadas que demandam a atuação desse componente cognitivo. Entretanto, esta alteração funcional parece ser acentuada pela ação da terapia antineoplásica complementar, à qual geralmente são submetidas as crianças e adolescentes com tumores malignos, de modo a envolver até mesmo atividades que empregam mecanismos menos sofisticados de processamento auditivo, memória auditiva de curto prazo, além da memória de trabalho.

Acredita-se que os componentes cognitivos requeridos na ordem direta do subteste Dígitos (manutenção da informação na memória de trabalho) se desenvolvem mais precocemente em relação aos requeridos na ordem inversa do subteste Dígitos e no subteste Sequência de Números e Letras (manutenção da informação associada à sua manipulação com vistas ao sequenciamento ou ordenação) (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012). Em situação de desenvolvimento típico, enquanto os primeiros domínios já apresentam desenvolvimento fortemente consolidado em crianças de sete anos de idade, os últimos têm cursos de desenvolvimento que se prolongam dos oito anos até a adolescência, estando relativamente consolidados por volta dos 13 anos de idade (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012). No que concerne ao presente estudo, os participantes de ambos os grupos, que ao diagnóstico tinham idades entre um e 13 anos, encontravam-se em período crítico de desenvolvimento destas habilidades quando foram acometidos pela lesão cerebelar e submetidos às agressões provocadas pelo tratamento do câncer.

Entre as crianças submetidas apenas à neurocirurgia, aquelas que obtiveram importantes rebaixamentos no subteste Sequência de Números e Letras foram diagnosticadas entre os três e os sete anos de idade. Tal dado sugere que, ao diagnóstico, essas crianças ainda não tinham adquirido a maturidade neurológica necessária para o desenvolvimento dos mecanismos envolvidos tanto no armazenamento quanto no ordenamento de informações verbais através da memória de trabalho. Em tais casos, ao interromper circuitos como aqueles que comunicam o cerebelo e áreas frontais, a lesão tumoral e cirúrgica pode ser responsável pelo comprometimento do próprio desenvolvimento destes processos cognitivos, de modo que, ao atingirem a idade em que se espera certo nível de desenvolvimento neste domínio, as crianças se apresentam defasadas em relação aos seus pares.

Por outro lado, os participantes submetidos apenas à neurocirurgia que apresentaram este domínio preservado foram diagnosticados com oito anos ou mais, sugerindo-se que esse

grupo, por já ter trilhado parte importante do percurso maturacional e já dispor de relevantes substratos cognitivos sobre os quais se fundamenta a memória de trabalho, apresenta maior capacidade de compensação da lesão cerebelar e, portanto, menor comprometimento funcional.

Por sua vez, entre os participantes submetidos à radioterapia, cujo desempenho apresentou-se rebaixado tanto em tarefas mais simples de memória de trabalho quanto em tarefas mais sofisticadas, tais como Sequência de Números e Letras, observa-se que os rebaixamentos se concentram no subgrupo dos participantes diagnosticados e/ou avaliados mais tardiamente. Entretanto, deve ser ressaltado que cinco participantes submetidos à radioterapia foram diagnosticados e avaliados mais tardiamente (após os 10 anos) e apresentaram desempenho em memória de trabalho significativamente inferior para o desenvolvimento típico, tanto nas tarefas mais simples quanto nas mais sofisticadas. Dois participantes submetidos à radioterapia, diagnosticados entre cinco e seis anos e avaliados aos 12 anos, apresentaram alterações apenas nas tarefas que envolvem mecanismos de ordenação e sequenciamento, estando aparentemente intacta a capacidade de manter temporariamente a informação na memória de trabalho. Por fim, dentre os três participantes submetidos à radioterapia que foram diagnosticados e avaliados mais precocemente (antes dos 10 anos), dois apresentam alterações na ordem direta do subteste Dígitos, tarefa mais simples desenvolvida mais precocemente, e nenhum deles apresenta alterações em SNL.

Tais resultados apresentam importante relação com o curso maturacional da memória de trabalho, sugerindo que a lesão tumoral em idade precoce, por si só, justifica as alterações neste domínio, por ocorrer anteriormente à sua aquisição, prejudicando os seus substratos e o seu desenvolvimento, tanto em crianças submetidas apenas à neurocirurgia, quanto em crianças submetidas ao tratamento complementar. Quando: 1) a lesão possui curso clínico mais benigno; 2) o tratamento adjuvante não se faz necessário e; 3) a doença é diagnosticada

em idade mais tardia, o desenvolvimento da memória de trabalho e das áreas associativas terciárias já se encontra mais bem consolidado, de modo que os participantes nessas condições tendem a apresentar uma melhor compensação funcional da lesão no que diz respeito a este domínio. Por outro lado, os dados sugerem que, em crianças e adolescentes com tumor de fossa posterior, a presença da radioterapia no protocolo de tratamento é condição suficiente para emergência de sequelas na memória de trabalho e, independentemente da idade da criança ao diagnóstico, a compensação é por ela prejudicada por desfavorecer a atuação dos mecanismos de plasticidade neural.

Em crianças acometidas mais cedo por tumores malignos, inicialmente a alteração se expressa através de defasagens desenvolvimentais decorrentes da coincidência temporal da lesão com o período sensível de desenvolvimento da memória de trabalho, as quais vão se tornando maiores à medida que aumentam as demandas apresentadas pelo meio e a expectativa quanto ao desenvolvimento deste mecanismo; tal alteração, que já seria importante na ausência de qualquer tratamento complementar, torna-se mais acentuada devido à ação adversa da radioterapia sobre a substância branca, comprometendo a própria capacidade de compensação da criança.

Assim, entre os participantes do presente estudo, aqueles diagnosticados com tumores malignos e avaliados antes dos oito anos de idade já apresentavam alterações na capacidade de armazenamento temporário, enquanto se mantinham dentro dos limites do seu nível de desenvolvimento em atividades de ordenação e sequenciamento através da memória de trabalho (requeridas em SNL). Isso ocorre porque, mesmo no desenvolvimento típico, as crianças dessa faixa etária ainda apresentam imaturidade neste domínio, de modo que, tanto em condição de subdesenvolvimento, quanto em condição de desenvolvimento típico, o desempenho das crianças em tarefas dessa natureza é baixo devido a questões maturacionais, sendo semelhantes em ambas as situações. Entretanto, à medida que o tempo transcorre, o

subdesenvolvimento provocado pela soma da lesão precoce com os prejuízos advindos da radioterapia torna as crianças progressivamente defasadas em relação aos pares.

Em crianças acometidas mais tardiamente por tumores malignos, é possível que a soma da lesão macroestrutural (provocada pelo tumor e pela cirurgia) com a lesão microestrutural (provocada pela ação da radioterapia principalmente sobre a substância branca), resultem em prejuízo à memória de trabalho, mesmo em componentes que já haviam sido desenvolvidos. Um fator adicional de vulnerabilidade para essas crianças diagnosticadas mais tardiamente consiste no fato de que, entre os 11 e 12 anos de idade, ocorre um pico de proliferação de substância branca e de mielinização do córtex pré-frontal, tornando essa região mais suscetível aos efeitos da radioterapia em uma importante etapa de consolidação do desenvolvimento da memória de trabalho (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012). Desse modo, conclui-se que, a depender da natureza da lesão, os efeitos exercidos pela variável *Idade ao diagnóstico* poderão seguir direções opostas no que diz respeito ao desenvolvimento da memória de trabalho.

5.4.2. Atenção

A atenção pode ser considerada um dos componentes das funções executivas, uma vez que é central para o planejamento e o direcionamento do comportamento a metas e seu adequado funcionamento nesse contexto encontra-se intimamente relacionado ao controle exercido pelo chamado executivo central no âmbito da memória de trabalho (Baddeley & Hitch, 1974). Problemas atencionais em pacientes pediátricos sobreviventes de tumores de fossa posterior vêm sendo consistentemente relatados pela literatura e tais achados apresentam confluência com o reconhecido perfil neuropsicológico de caráter pré-frontal secundário a lesões cerebelares. Dada a recorrente presença de sequelas nesse domínio na população estudada e a importante atuação sócio-acadêmica dessa função, faz-se necessária maior

compreensão da natureza e da extensão de tais alterações (Mabbott, Snyder, Penkman & Witol, 2009).

Em sujeitos saudáveis, a atenção sustentada, juntamente com a memória de trabalho, encontra-se fortemente relacionada à presença de substância branca nos pedúnculos cerebelares (Takahashi et al., 2010). Entre crianças sobreviventes de tumores de fossa posterior, a submissão à radioterapia craniana pode acarretar danos mais intensos sobre a substância branca de regiões frontais, e achados nessa direção se correlacionam de modo importante com medidas de atenção sustentada. Além de alterações da substância branca, a presença da síndrome cognitivo-afetiva do cerebelo e a redução da perfusão de áreas do lobo frontal podem estar associadas à emergência de prejuízos atencionais (Reddick et al., 2014; Rueckriegel et al., 2010).

No subtteste Atenção Auditiva da bateria NEPSY-II os participantes diagnosticados com tumores de curso clínico benigno obtiveram resultados compatíveis com o desempenho do seu grupo controle, não tendo havido discrepâncias estatisticamente significativas em nenhum dos escores derivados da tarefa. Este resultado sugere preservação da capacidade de focalização e sustentação da atenção em G1. Já entre os participantes submetidos ao tratamento complementar, o número de respostas corretas obtido foi significativamente mais baixo quando comparado ao desempenho do grupo controle nessa medida ($p=0,033$). Adicionalmente, estes participantes obtiveram número significativamente mais alto de erros de omissão ($p=0,033$) quando comparados com seus pares. Nos demais escores derivados de AA, a saber, o total de erros de ação, inibição e o escore combinado de acertos e erros, o desempenho de G2 foi semelhante ao do seu grupo controle.

Os dois domínios cujo desempenho se apresentou inferior em crianças submetidas à radioterapia sugerem uma análise interpretativa cuidadosa, notadamente através da consideração de que poucos instrumentos de avaliação neuropsicológica são capazes de medir

um construto cognitivo isoladamente. Esta premissa é fortemente verdadeira no que se refere aos instrumentos de avaliação da atenção, uma vez que as funções atencionais frequentemente são medidas no curso da realização de outra atividade cognitiva específica (Lezak et al., 2012). Nesse sentido, ressalta-se que, além dos componentes cognitivos acima mencionados, o subteste Atenção Auditiva requer a preservação das funções motoras necessárias para tocar o estímulo-alvo com uma das mãos, bem como exige do examinando velocidade de processamento que lhe permita tocar o estímulo dentro do tempo designado para tal.

Ao se analisar o perfil do desempenho dos participantes de G2, observa-se que o baixo número de acertos e o alto índice de erros de omissão, ambos em patamar significativo de discrepância, associado a baixos índices de erros de ação e inibição, compatíveis em relação a seus pares, sugere baixa produtividade na tarefa e baixo número de respostas de forma geral, e não somente de respostas corretas. Tal resultado sugere a interferência preponderante da velocidade de processamento no desempenho de G2 em detrimento das funções atencionais.

Sendo a velocidade de processamento um domínio primariamente afetado em crianças submetidas à radioterapia crânio-espinhal, não é possível inferir a presença de alterações em mecanismos atencionais entre as crianças deste grupo através deste subteste. É importante salientar ainda que as alterações atencionais registradas em estudos com sobreviventes de tumores malignos de fossa posterior emergem mais tardiamente, passando a ser percebidas apenas em torno de 3 a 5 anos após o tratamento, de modo que além da interferência da baixa velocidade de processamento, é possível que os efeitos do tratamento sobre este domínio ainda não tenham se manifestado, não sendo possível o estabelecimento de conclusões mais robustas sobre o desenvolvimento desse domínio cognitivo na população de crianças sobreviventes de tumores malignos de fossa posterior (Mabbott, Snyder, Penkman & Witol, 2009).

5.4.3. Inibição

A inibição corresponde a uma das principais funções executivas e assume um papel central devido à sua importância na garantia do controle dos processos cognitivos e comportamentais pelo sujeito, suplantando o controle por fatores externos, emoções ou tendências prévias automáticas. Dessa forma, é um processo cognitivo fundamental para o funcionamento autônomo e adaptativo do sujeito, permitindo o controle de impulsos e a reflexão, realizada anteriormente à emissão de respostas automáticas, prepotentes ou inadequadas, bem como o controle da interferência de estímulos internos ou externos alheios e irrelevantes a uma meta pretendida (nesse âmbito, sobrepõe-se e inclui o domínio da atenção seletiva) (Seabra et al., 2014).

O desenvolvimento do controle inibitório tem início precoce, por volta dos 12 meses de idade, com um pico entre os três e cinco anos, e alcança o máximo desempenho entre nove e 10 anos de idade, quando atinge níveis adultos de funcionamento (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012; Seabra et al., 2014). O córtex pré-frontal ventromedial é a área funcionalmente especializada no controle inibitório, bem como na regulação e manutenção de um contexto ou de um comportamento em curso (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012; Lezak et al., 2012). Assim como as demais áreas pré-frontais, esta realiza conexões recíprocas com diferentes núcleos talâmicos e com outras estruturas corticais e subcorticais, dentre as quais se destaca o cerebelo. Desse modo, lesões que afetem o adequado funcionamento dessa região, atuando diretamente sobre ela ou interrompendo circuitos que a ela se projetam, podem comprometer a capacidade de inibição e o funcionamento adaptativo do sujeito (Miller et al., 2010; Palmer et al., 2010).

Conforme aludido anteriormente, a existência de síndromes cognitivas e afetivas relacionadas a lesões cerebelares focais vem sendo extensivamente documentada. Mais especificamente em relação aos tumores de fossa posterior na infância, aproximadamente um

terço das crianças diagnosticadas com a doença apresenta quadros sintomáticos que aliam alterações executivas e afetivas. Nestes quadros, a desinibição e a impulsividade são apontadas regularmente como domínios de fragilidade, estando os pacientes particularmente vulneráveis ao impacto da lesão e do tratamento sobre o desenvolvimento dessa importante capacidade adaptativa.

No subteste Conjunto de Respostas da bateria NEPSY-II, destaca-se que as crianças e adolescentes submetidos exclusivamente à neurocirurgia apresentaram desempenho médio semelhante ao de seus pares, não tendo havido discrepâncias estatisticamente significativas em nenhum dos escores derivados deste subteste. As crianças tratadas com quimioterapia e radioterapia igualmente apresentaram desempenho semelhante ao de seu grupo-controle, embora o desempenho médio de G2 aponte para um baixo número de respostas corretas e erros de inibição, associado a um alto número de erros de omissão e de ação. Igualmente, tais resultados não devem ser interpretados à luz de dificuldades de inibição, mas como consequência da reduzida velocidade de processamento dos sujeitos. Uma possível hipótese pode advir da constatação de que, mesmo estando engajada e atenta à exposição do estímulo-alvo, a velocidade de processamento e o tempo de reação da criança é mais longo, de modo a atrasar sua resposta em relação ao estímulo-alvo, transformando-a em erro de ação.

Na tarefa de Nomeação do subteste Inibindo Respostas da bateria NEPSY-II, cuja realização impõe a nomeação de estímulos visuais em situação de congruência, ambos os grupos clínicos apresentaram desempenho satisfatório, com exceção do escore ponderado referente ao tempo de realização da atividade, o qual foi significativamente maior tanto para G1 ($p=0,008$) quanto para G2 ($0,002$), quando comparados aos respectivos grupos-controle.

Na tarefa de inibição do subteste Inibindo Respostas da bateria NEPSY-II, a demanda é mais complexa e requer a seleção de uma resposta verbal incongruente com os estímulos visuais observados. Nesta, os participantes de G1 apresentaram desempenho compatível com

os pares no que diz respeito aos erros, porém um escore significativamente mais baixo no que tange ao tempo de realização ($p=0,036$). Já os participantes submetidos à radioterapia de crânio apresentaram número significativamente mais alto de erros não-corrigidos ($p=0,014$), total de erros ($p=0,021$), bem como escore combinado significativamente mais baixo ($p=0,028$).

Os resultados de G1 na tarefa de Mudança do subteste Inibindo Respostas do NEPSY-II revelaram tendência à significância estatística no número de erros não-corrigidos ($p=0,056$), maior para o grupo clínico, número total de erros significativamente mais alto em relação ao grupo controle ($p=0,021$) e escore combinado significativamente mais baixo ($p=0,008$). Já as crianças tratadas com radioterapia apresentaram número significativamente mais alto de erros não-corrigidos ($p=0,003$), associado a número significativamente mais baixo de erros autocorrigidos ($p=0,041$), número total de erros significativamente mais alto ($p=0,012$) e escore combinado significativamente mais baixo ($p=0,008$) quando comparadas com os seus pares. Ambos os grupos clínicos apresentaram número total de erros em IR significativamente superior (para G1, $p=0,029$ e para G2, $p=0,005$). Já no escore de contraste entre as tarefas de inibição e mudança, o grupo G1 apresentou rebaixamento significativo ($p=0,047$), enquanto G2 apresentou rebaixamento que tendeu à significância estatística.

Tais resultados sugerem que o desempenho de G1 foi caracterizado por baixa velocidade de processamento, tendo em vista que, tanto na tarefa de nomeação quanto na tarefa de inibição, o tempo de realização da tarefa foi significativamente maior. Na tarefa de mudança, o desempenho dos participantes de G1 sugere dificuldades inibitórias, tendo em vista um total de erros significativamente mais alto, para os quais contaram predominantemente o número de erros não-corrigidos, que tendeu à significância, enquanto o número de erros autocorrigidos foi baixo e bastante compatível com o desempenho dos pares. Dessa forma, em tarefa mais complexa de inibição (por envolver maior número de regras e

maior demanda sobre a memória operacional) este resultado revela baixa capacidade de inibir respostas automáticas preponderantes, somada à baixa capacidade de monitoramento e regulação do próprio desempenho, reveladas pelo baixo número de erros autocorrigidos e alto número de erros não-corrigidos.

Crianças submetidas à radioterapia, por sua vez, apresentaram esse perfil ainda na tarefa de inibição, considerada mais simples por dispor de menos regras e recrutar menos recursos de memória de trabalho. Assim, tanto na tarefa de inibição quanto na tarefa de mudança, G2 apresentou alto índice de erros não-corrigidos e baixo número de erros autocorrigidos, revelando também dificuldades de inibição e baixa capacidade de monitoramento e autorregulação do desempenho. Adicionalmente, verificou-se, entre participantes de G2, baixa velocidade de processamento apenas na tarefa mais simples de nomeação. É possível que a baixa capacidade de inibir as respostas impulsivas, perceber os erros e regular o próprio comportamento tenha contribuído para redução no seu tempo de desempenho frente aos pares nas tarefas de inibição e mudança.

Conclui-se que ambos os grupos clínicos apresentam dificuldades no domínio da inibição, o que sugere relação da lesão provocada pelo tumor e pela ressecção a prejuízos dessa natureza. Entretanto, participantes submetidos à radioterapia apresentam comprometimento mais acentuado, provavelmente decorrente do somatório entre os efeitos decorrentes da lesão e aqueles causados pela ação neurotóxica da radioterapia.

Uma vez que a inibição tem seu desenvolvimento iniciado na primeira infância e consolidado até o fim da primeira década de vida, as idades que representam os picos de incidência dos tumores de fossa posterior em crianças se sobrepõem ao período maturacional crítico ao desenvolvimento dessa importante função. Assim, a ação da lesão mecânica do tumor e da cirurgia, por si só, acarreta efeitos sobre a capacidade de inibir respostas impulsivas em tarefas mais exigentes em nível de processamento. Em casos de tumor

maligno, a ação da lesão, aliada à ação da radioterapia em momento de intenso desenvolvimento e proliferação de substância branca em regiões críticas, torna a criança ainda mais vulnerável a este tipo de prejuízo, aumentando as chances de repercussão negativa dos déficits sobre sua vida.

5.4.4. *Fluência Verbal*

A fluência verbal é uma função básica de linguagem que designa a capacidade de produzir discurso fluente (Lezak et al., 2012). Suas medidas são largamente desenvolvidas e utilizadas para a avaliação das funções executivas, tendo em vista que o desempenho em tarefas dessa natureza é superior em sujeitos capazes de empregar estratégias de categorização com vistas a evocar um maior número de palavras, bem como é passível de ser prejudicado em pacientes com disfunções executivas (Lezak et al., 2012).

Essa função é bastante utilizada em avaliação neuropsicológica através de medidas baseadas no modelo de Thurstone (Thurstone & Thurstone, 1962, como citado em Lezak et al., 2012). Em geral, tais medidas requerem a habilidade de organizar e produzir respostas espontâneas através de regras para a recuperação da informação verbal diante de limite de tempo, envolvendo os componentes semântico, no qual se solicita que o examinando produza o maior número de palavras numa categoria semântica específica, e fonológico, no qual se solicita a evocação do maior número de palavras com determinada letra inicial.

O subtteste Produzindo Palavras não diferenciou o desempenho dos participantes dos grupos clínicos em nenhuma de suas medidas derivadas, estando o desempenho das crianças bastante próximo do desempenho de seu respectivo grupo-controle. O subtteste FAM, por sua vez, diferenciou o desempenho dos participantes de G1 e grupo controle na sua variante semântica ($p=0,034$), tendo o grupo de crianças com astrocitoma evocado menor número de palavras. O desempenho médio dos grupos controle foi maior que o dos grupos clínicos em

todas as medidas de fluência verbal, à exceção da variante fonológica de Produzindo Palavras para G1, cujo desempenho entre os grupos clínicos e controle foi bastante semelhante. Em relação ao grupo G2, seu desempenho médio esteve abaixo do desempenho do grupo controle em todas as medidas, embora não tenham sido encontradas diferenças estatisticamente significativas. Este dado sugere que as habilidades executivas que estão no cerne de um bom desempenho em tarefas dessa natureza se encontram menos desenvolvidas entre as crianças de G2, inclusive nas variantes semânticas, que por apresentarem uma estruturação categorial prévia ao examinando, exigem a alocação de menos recursos de funcionamento executivo quando comparadas com a variante fonológica. É importante ressaltar que seis crianças do grupo clínico G2 (e, conseqüentemente, seis crianças do grupo controle G4) não realizaram a tarefa de fluência verbal fonológica por ainda não terem adquirido a leitura, fator que enviesa negativamente o desempenho.

5.4.5. Flexibilidade

A flexibilidade cognitiva consiste em um importante componente das funções executivas, que permite a mudança de foco de atenção ou perspectiva em resposta às demandas do ambiente, interpretadas com o suporte da memória de trabalho (informação mantida na mente) e pelo controle inibitório (necessidade de inibir respostas não mais requeridas) (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012).

Essencial ao desenvolvimento cognitivo, ao funcionamento adaptativo e ao desempenho acadêmico, a capacidade de inibir uma estratégia cognitiva ou sequência de ações e gerar uma resposta alternativa se desenvolve de modo gradual na infância e atinge o máximo desempenho por volta dos 12 anos de idade. Assim, a partir dessa idade a criança apresenta capacidade de exercer controle sobre esquemas de ação e pensamento e de gerar novas alternativas para solucionar problemas e melhorar o desempenho cognitivo. O córtex

pré-frontal dorsolateral esquerdo é apontado como a área cortical funcionalmente especializada na flexibilidade, sendo recrutado em atividades dessa natureza pelo menos a partir dos seis anos de idade. Como consequência, a flexibilidade pode ser prejudicada em casos de lesão do lobo frontal (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012; Lezak et al., 2012) ou de suas conexões, como é possível ocorrer junto a pacientes diagnosticados com tumores de fossa posterior (Palmer et al., 2010; Rueckriegel et al., 2010).

A inflexibilidade, enquanto sintoma de disfunção executiva, pode se manifestar em diferentes dimensões. Na dimensão perceptiva, dificuldades em flexibilidade se expressam através de pobreza no rastreamento e incapacidade de realizar facilmente mudanças de contexto perceptivo. Na dimensão conceitual, a inflexibilidade se manifesta a partir da utilização de abordagens rígidas ou concretas de compreensão e resolução de problemas, bem como a partir de um comportamento limitado ao estímulo, de modo que pessoas acometidas por tal disfunção apresentam dificuldades em dissociar suas respostas ou desviar sua atenção para qualquer estímulo que esteja fora de seu campo perceptivo ou de pensamento atuais. A inflexibilidade resulta em um comportamento perseverativo, estereotipado e não adaptativo, bem como em dificuldades na regulação e na modulação dos atos motores. Assim, esse sintoma pode se manifestar como uma incapacidade para reestruturar a organização perceptual, a linha de pensamento ou comportamento em curso em resposta às demandas variadas e dinâmicas do ambiente (Lezak et al., 2012).

No subteste Classificando Animais (CA) da bateria NEPSY-II, as crianças participantes obtiveram resultados que sugerem importantes interpretações. Para G1, grupo composto por crianças submetidas apenas à neurocirurgia, não foram significativas as diferenças de desempenho relativamente ao seu grupo controle no total de erros de classificação original e no total de respostas corretas. Entretanto, esses participantes apresentaram número significativamente maior de erros de classificação repetida ($p=0,004$) e

de total de erros ($p=0,052$), bem como rebaixamento significativo no escore combinado entre acertos e erros ($p=0,034$) em relação ao seu grupo controle. Já G2, cujos participantes foram submetidos à radioterapia, apresentou número significativamente mais alto de erros de classificação original ($p=0,008$) e de total de erros ($p=0,031$), além de número significativamente mais baixo de respostas corretas ($p=0,005$) e rebaixamento significativo no escore combinado de acertos e erros ($p=0,001$).

Tal resultado revela uma importante dissociação no desempenho dos diferentes grupos clínicos. Enquanto G1 não apresenta um índice significativo de erros de classificação original, esse tipo de erro está significativamente presente entre os participantes de G2. Por outro lado, G1 apresenta número significativamente mais alto que o esperado de erros de classificação repetida, fenômeno que não se observa entre os participantes de G2. Ambos os grupos, porém, apresentam total de erros significativamente mais altos que o esperado na tarefa (embora este total tenha sido computado por diferentes tipos de erros para cada grupo clínico) e escore combinado de acertos e erros significativamente mais baixo que o esperado. Por fim, somente G2 apresentou um total de respostas corretas significativamente abaixo do esperado.

A partir dos resultados, pode-se sugerir que G1 apresentou baixo rendimento na tarefa devido ao engajamento em comportamento perseverativo expresso pelo alto índice de erros de classificação repetida. Apesar da satisfatória cooperação com a tarefa, inferida a partir da constatação de um adequado número de classificações corretas, este dado revela que o desempenho desse subgrupo clínico foi marcado pela inflexibilidade em direção à criação de novos e diferentes arranjos na classificação dos cartões, sugerindo dificuldade em criar novas abordagens de solução de problemas. Assim, a díade que conjuga alto número de erros de classificação repetida e número satisfatório de respostas corretas indica que a criança se engajou na tarefa, tentando resolvê-la adequadamente, mas apresenta dificuldades para

flexibilizar suas respostas e monitorar o seu desempenho visando assegurar a criação de diferentes classificações, conforme instrução dada (Korkman, Kirk & Kemp, 2007).

O rebaixamento no desempenho de G2, por sua vez, ocorreu devido a dificuldades de diferente natureza. A combinação de alto número de erros de classificação original e baixo índice de respostas corretas sugere que as crianças desse grupo dedicaram esforço à realização da tarefa, mas apresentaram classificações aleatórias ou imaturas. O inquérito feito pela examinadora a respeito das estratégias de combinação utilizadas pelos examinandos revela: 1) o frequente uso de estratégias singulares e imaturas de conceptualização (ex.: “o peixe está na água, o cachorro sabe nadar e a zebra bebe a água do rio”; “o pássaro come o peixe e o urso parece com o passarinho”; “esse tem árvore e esse tem sol”); 2) respostas aleatórias na ausência de qualquer estratégia (ex.: “porque não têm nada a ver”; “porque eles se parecem mais”; “porque eu botei tudo junto”; “não sei dizer”); 3) classificações obtidas por agrupamentos menores de dois ou três cartões com ou sem correspondência lógica (ex.: “dois têm listras, o gato pega o peixe e o cachorro não gosta do gato”); 4) classificações corretas obtidas aleatoriamente, cujo inquérito revela critério de classificação aleatório e diferente do previsto pelo manual do instrumento (ex.: ao classificar os cartões corretamente segundo o critério Sol/Chuva, o examinando justifica “porque o cachorro se parece com a zebra”) ou; 5) a presença de erros de classificação repetida cujo inquérito revela estratégias particulares e aleatórias de agrupamento.

Tais achados revelam não somente dificuldades no domínio da flexibilidade, mas também apontam para prejuízos no processo de geração de categorias abstratas e formação de conceitos, cujos mecanismos também fazem parte do funcionamento executivo e apresentam relação com os córtices pré-frontal anterior e dorsolateral (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012; Lezak et al., 2012). O desempenho dos participantes de G2 nessa tarefa revela alterações no desenvolvimento da chamada *atitude abstrata*, possivelmente subjacente a

falhas no controle executivo do processamento semântico, cedendo lugar a um concretismo ou a um pensamento imaturo que se atém à análise concreta de situações, objetos e eventos (Lezak et al., 2012).

Pessoas com dificuldades neste domínio podem falhar no reconhecimento de sutis aspectos subjacentes ou intrínsecos a um problema, sendo incapazes de distinguir entre aspectos relevantes ou irrelevantes, essenciais ou não-essenciais, realísticos ou não-realísticos, apropriados ou não-apropriados. Cada evento é tido como novo, como uma experiência isolada composta por regras exclusivas e não generalizáveis, comprometendo os processos de planejamento, tomada de decisão e de regulação eficiente do comportamento (Lezak et al., 2012).

Assim, a categorização visual de objetos a partir da atualização semântica promovida pela busca ativa e pela comparação de características afins entre os estímulos envolve um subtipo importante de processamento executivo (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012), o qual aparentemente se encontra comprometido entre as crianças sobreviventes de tumores de fossa posterior tratadas com radioterapia. Este resultado é plausível, na medida em que a associação entre déficits executivos e de raciocínio abstrato ou conceitual é comum, tendo em vista que ambos são relacionados à atuação do córtex pré-frontal e, em alguns casos, a concretude conceitual e a inflexibilidade mental são consideradas diferentes aspectos de uma mesma alteração (Lezak et al., 2012).

Na execução do subteste Fluência em Desenhos (FD), as crianças de G1 não manifestaram dificuldades, apresentando número de acertos condizente com o esperado, tanto no que se refere à série estruturada, quanto no que tange à série aleatória. Já as crianças e adolescentes submetidos à radiação craniana apresentaram rebaixamentos estatisticamente significativos quando comparados aos seus pares em todos os escores derivados da tarefa. Este resultado apresenta limitações quanto à possibilidade de extrair conclusões confiáveis,

tendo em vista que o limite de tempo imposto para a realização desta tarefa, associada à reconhecida baixa velocidade de processamento nessa população, pode mascarar a investigação da flexibilidade.

Uma vez que, entre as crianças tratadas apenas com neurocirurgia, a inflexibilidade se manifestou em CA, mas não se expressou em FD, admite-se a possibilidade de dissociação entre o componente visual e conceitual. Da mesma forma, a baixa produtividade obtida por G2 na tarefa pode derivar unicamente da lentidão no processamento de informações e no funcionamento psicomotor, não tendo sido possível verificar a integridade da flexibilidade na dimensão visomotora nesta tarefa.

5.4.6. Planejamento

A identificação e a organização dos passos e elementos necessários para realizar uma intenção ou atingir um objetivo constitui a habilidade de planejamento, a qual envolve uma variedade de subcomponentes e se constitui em uma das capacidades mais importantes da cognição humana. O desenvolvimento da capacidade de planejamento tem início por volta dos seis anos e se conclui no início da adolescência, ocorrendo como reflexo dos progressos obtidos pelo córtex pré-frontal dorsolateral na atividade de suporte dos processos de seriação e sequenciamento de passos, bem como pelo córtex pré-frontal anterior na manutenção de submetas (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012; Lezak et al., 2012).

Para exercer adequadamente o planejamento, o sujeito precisa formular uma intenção, conceituar ou antecipar resultados em relação a circunstâncias presentes (“olhar para o futuro”), lidar de forma objetiva com o contexto (exercer a “atitude abstrata”), considerar alternativas, ponderar e fazer escolhas e elencar as ideias sequenciais e hierárquicas necessárias ao desenvolvimento de um quadro conceitual que irá direcionar a execução do plano. Outros componentes executivos que subsidiam o planejamento consistem na

capacidade de inibir impulsos, na memória e na atenção sustentada. Se uma destas habilidades estiver prejudicada, ainda que o sujeito seja capaz de estabelecer metas e iniciar a sua execução, o alcance dos objetivos estará comprometido (Lezak et al., 2012).

O desempenho de G1 neste domínio – avaliado através do Teste das Torres de Londres – ficou abaixo do esperado em relação aos seus pares no que diz respeito ao número de acertos na segunda tentativa ($p=0,029$), no número de itens não concluídos ($p=0,001$) e na pontuação total no teste ($p=0,003$). Já G2 apresentou desempenho aquém ao esperado no que se refere ao número de acertos na primeira tentativa ($p=0,025$) e tendência à significância no número de itens não concluídos.

No que se refere ao grupo G1, observa-se que o número médio de acertos na primeira e na segunda tentativas e a pontuação total obtida ficaram abaixo das médias obtidas pelo grupo-controle, tendo sido significativa a diferença entre os grupos na segunda tentativa e na pontuação total. Assim, aqueles escores de cujo acerto o examinando obtém a primeira e a segunda maior quantidade de pontos foram menores para o grupo de crianças tratadas apenas com neurocirurgia em comparação com o seu grupo-controle. Em contrapartida, na terceira tentativa este resultado se inverte, indicando que o grupo clínico precisa recorrer mais frequentemente à terceira tentativa do que o grupo-controle, o qual concentra seus acertos entre a primeira e a segunda. Crianças e adolescentes de G1 também apresentam número significativamente maior de itens não concluídos ao longo das três tentativas oferecidas, resultando em uma pontuação total significativamente mais baixa, uma vez que a atribuição de pontos decresce de acordo com o número de tentativas necessárias.

Já em G2, o número de acertos na primeira tentativa é significativamente menor, indicando maior probabilidade desse subgrupo em recorrer a duas ou mais tentativas a fim de obter êxito na solução do problema, resultando em uma pontuação total inferior àquela obtida pelo grupo-controle.

Entre os participantes tratados com radioterapia, o baixo número de acertos na primeira tentativa sugere dificuldade inibitória e baixa capacidade de antecipação de resultados com vistas ao controle dos impulsos e do comportamento. Embora tenha apresentado apenas tendência à significância em relação aos pares, o número de itens não concluídos em G2 foi alto, resultado que, aliado à pontuação total mais baixa, sugere prejuízos na capacidade de planejamento, dificuldade de manter e seguir instruções, bem como em agir de modo flexível, concebendo outras possibilidades para a resolução do problema.

Em alguns casos, a perseveração ficou bastante evidente, de modo que foi registrado que, ao passar para a segunda e para a terceira tentativas, o examinando permanecia com a mesma estratégia e com frequência cometia os mesmos erros cometidos imediatamente antes. A ultrapassagem do número de movimentos permitidos em cada problema foi bastante alta, tendo excedido 10 movimentos em muitos casos. Além disso, parcela importante dos participantes de G2 necessitou violar as regras para conseguir realizar a tarefa, apresentando dificuldade em conceber a existência de outras formas de resolver o problema sem infringi-las. As verbalizações emitidas pelos participantes de G2 ao longo da realização desta tarefa também revelam essa inflexibilidade que, por vezes, paralisava-os, bem como a dificuldade em manter as regras: “agora não tem como, porque o azul está embaixo e o vermelho está em cima”; “e agora?”; “no 1 só pode uma bolinha, não é?”; “pode tirar uma e pegar outra?”; “[ao pegar duas bolas ao mesmo tempo] – aí, eu faço como?”; “é muito difícil”; “eu quero pegar duas bolas (de cada vez)”; “como eu tiro o de baixo?”.

As crianças do grupo G1 apresentaram número significativamente mais baixo de acertos na segunda tentativa, aliado a alto número de itens não concluídos e à baixa pontuação total. Aparentemente, as crianças de G1 apresentam menos dificuldades inibitórias quando comparadas a G2, mas dificuldades semelhantes em planejar e agir de modo flexível diante do

problema, uma vez que precisaram recorrer mais que o esperado à terceira tentativa e fracassaram em um alto número de itens.

Os dados revelam que ambos os grupos clínicos apresentam dificuldades para planejar a execução desta tarefa e, ao se deparar com um problema novo e desafiador que requer a constante observância de regras, engajam-se em comportamento impulsivo, perseverativo e marcadamente rígido. Tais achados cognitivos são coerentes com os relatos de outros estudos junto a esta população e se encontram presentes com frequência nos quadros sindrômicos associados a lesões cerebelares.

5.5. Considerações finais

O presente estudo teve como objetivo a investigação das funções executivas em crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior. Embora seja um domínio cognitivo frequentemente apontado pela literatura como um ponto de fragilidade desta população, este é o primeiro estudo brasileiro nessa direção.

Os resultados ora apresentados são consistentes com achados de pesquisadores de diversos países, uma vez que evidenciaram importantes alterações executivas em crianças com tumores de fossa posterior, primariamente associadas à lesão cerebelar e em um segundo momento potencializadas pela toxicidade da radioterapia, cujos efeitos são apontados como mais intensos sobre a substância branca frontal.

Diversos domínios executivos foram investigados, tendo sido demonstrado que as crianças submetidas apenas à neurocirurgia apresentaram alterações na atenção sustentada, na memória de trabalho verbal – quando se exige processamento –, na capacidade de controlar ou inibir impulsos, na flexibilidade, na capacidade de planejamento e na velocidade de processamento. Já crianças e adolescentes tratados com quimioterapia e radioterapia apresentam alterações mais globais e mais acentuadas nestes mesmos domínios, mostram

prejuízos mais intensos sobre a velocidade de processamento, maior imaturidade de pensamento, maior dificuldade em termos de raciocínio abstrato e formação de conceitos, maior rigidez e mais dificuldade em monitorar e regular o próprio comportamento.

Enquanto, em sua maioria, as dificuldades das crianças do G1 neste domínio se concentraram nas funções executivas que exigem mecanismos mais complexos de processamento, as crianças de G2, por sua vez, apresentaram dificuldades mesmo nas tarefas mais elementares e comprometimentos mais acentuados nos componentes mais sofisticados. Por dissociação, sugere-se que as dificuldades adicionais associadas ao meduloblastoma podem ser atribuídas à ação complementar da radioterapia sobre o funcionamento cognitivo.

A conjunção das variáveis clínicas *Idade ao diagnóstico* e *Natureza da lesão* é determinante para a delimitação da natureza e da extensão dos prejuízos sobre tais domínios. A lesão macroestrutural parece acarretar alterações nas funções executivas quando ocorre na primeira década de vida, em especial nos primeiros anos, dado que o sistema funcional imaturo se vê prejudicado na capacidade de desenvolver, neste período sensível, os substratos cognitivos responsáveis por oferecer suporte às funções executivas mais complexas. Já a ação microestrutural provocada pela radioterapia é nociva mesmo às funções já consolidadas, somando-se à lesão macroestrutural na produção de alterações mais graves e mais globais e, ainda, prejudicando a capacidade de reorganização funcional das regiões atingidas.

Dessa forma, o tumor e a submissão à radioterapia na primeira década de vida, período crítico para o desenvolvimento de vários componentes executivos, tornam a criança com lesões dessa natureza essencialmente vulnerável a alterações executivas. Entre as crianças submetidas apenas à ressecção do tumor, apontam novamente para a limitação do uso exclusivo dos escores de QI para identificar suas alterações, dado que alterações em funções neuropsicológicas mais sutis, como as encontradas no domínio executivo, podem ser mascaradas por medidas dessa natureza. Já em relação aos pacientes submetidos à ressecção

acrescida da terapia adjuvante, reforça-se a maior gravidade nas sequelas cognitivas e o seu aspecto mais global.

Por fim, tem-se que o compartilhamento de alterações executivas pelos grupos clínicos reforça o reconhecimento do cerebelo enquanto estrutura que participa de funções cognitivas complexas de caráter pré-frontal. Espera-se que estes dados contribuam para a melhor compreensão destes quadros clínicos, subsidiando a criação de propostas de intervenção que auxiliem os sobreviventes na compensação funcional de tais alterações e possa trazer às crianças e adolescentes maior qualidade de vida após a cura.

6. Estudo 3: Proposição de modelo conceitual para explicar o perfil neuropsicológico de crianças e adolescentes submetidos à radiação craniana

6.1. Introdução

Os tumores de Sistema Nervoso Central (SNC) são as neoplasias sólidas mais frequentes na faixa pediátrica, contabilizando 15% de todos os diagnósticos de câncer na infância (INCA, 2015). Em crianças, tais tumores acometem principalmente a região da fossa posterior, onde ocorrem aproximadamente 60% dos diagnósticos. A principal estrutura acometida nesta região é o cerebelo, embora as neoplasias possam se originar em regiões adjacentes, como IV ventrículo, tronco encefálico ou porções proximais dos nervos cranianos (Chojniak & Leopoldino, 2003; Suzuki, 2003). Esta região vem recebendo bastante atenção nas últimas décadas, uma vez que se acumulam evidências científicas a respeito da participação do cerebelo em funções cognitivas não motoras, como funções superiores de linguagem (planejamento motor e dinâmico da fala, fluência verbal e acesso lexical, processamento sintático expressivo e receptivo, leitura e escrita) e funções executivas e afetivas (Mariën & Beaton, 2014; Miller et al., 2010; Morris et al., 2009).

Na fossa posterior, um dos diagnósticos histopatológicos mais comumente encontrados em crianças é o meduloblastoma, tumor embrionário maligno de linhagem neuroectodérmica, caracterizado por alto grau de celularidade e potencial mitótico, grande potencial de infiltração e forte propensão à disseminação metastática através do líquido e ao longo do neuro-eixo (Schmidt et al., 2010). Os protocolos de tratamento atuais incluem a máxima ressecção cirúrgica segura do tumor, seguida de quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal, acrescida de reforço na fossa posterior ou no leito tumoral em altas doses (as doses convencionais de radioterapia são: 36 Gy no eixo crânio-espinhal, seguido de reforço de 18–20Gy na fossa posterior ou no leito tumoral, totalizando 54 a 56 Gy)

(Massimino et al., 2011). O uso associado de quimioterapia e radioterapia como tratamento complementar tem demonstrado efeitos positivos sobre o tempo de sobrevida de crianças, razão pela qual tal estratégia é a opção de tratamento mais adotada (Mabbot et al., 2008; Massimino et al., 2011; Schmidt et al., 2010; Vaquero et al., 2008).

À medida que a sofisticação das estratégias terapêuticas tem proporcionado a melhoria no prognóstico e nos índices de sobrevida das crianças diagnosticadas com tumores cerebrais, vem se tornando cada vez mais evidente a presença de sequelas em diversos domínios da vida da criança, dentre os quais merecem destaque os comprometimentos cognitivos, sócio-acadêmicos e psicoafetivos (Gudrunardottir et al., 2014). Tais sequelas são decorrentes não somente da lesão provocada pela expansão tumoral e pela ressecção, mas também da elevada neurotoxicidade do tratamento antineoplásico quimioterápico e radioterápico, levando profissionais de saúde a se debruçar sobre a busca do delicado equilíbrio entre a garantia da sobrevida e a minimização do impacto do tratamento sobre o desenvolvimento cognitivo e a aprendizagem (Butler & Haser, 2006; Duffner, 2010; Gudrunardottir et al., 2014; Moxon-Emre et al., 2014; Nathan et al., 2007; Palmer, Reddick & Gajjar, 2007; Rieken et al., 2011).

Em geral, as sequelas decorrentes do meduloblastoma e de seu tratamento são: 1) déficits cognitivos relacionados à localização cerebelar e adjacências, como déficits motores e, mais recentemente reconhecidos, déficits cognitivo-afetivos e executivos (Mariën & Beaton, 2014; Miller et al., 2010; Morris et al., 2009) e; 2) déficits relacionados à administração da terapia antineoplásica complementar – quimioterapia e radioterapia (Levisonh et al., 2000; Palmer et al., 2007; Reddick et al., 2014; Riggs et al., 2014; Riva & Giorgi, 2000; Steinlin et al., 2003). Assim, a terapia complementar intensifica os efeitos lesionais provocados pela expansão tumoral e pela ressecção, e vem sendo apontada como a maior responsável pelos déficits cognitivos e prejuízos à qualidade de vida da população de crianças sobreviventes de meduloblastoma (Gudrunardottir et al., 2014). Diversos estudos

conduzidos nas últimas décadas apontam para alterações no neurodesenvolvimento associadas aos efeitos neurotóxicos dos fármacos e da radiação ionizante, dentre os quais se destacam aqueles inseridos nos domínios da visoespacialidade/visoconstrução, da atenção, da memória e da velocidade de processamento (Reddick et al., 2014; Riggs et al., 2014).

A principal hipótese que fornece explicação para as alterações neuropsicológicas encontradas em crianças sobreviventes de meduloblastoma é a de que danos difusos de substância branca induzidos pelo tratamento antineoplásico direcionado ao SNC produzem prejuízos em funções cognitivas fundamentais para o neurodesenvolvimento. Diversos estudos utilizando dados de neuroimagem quantitativa apontam para a presença de alterações estruturais no cérebro de pacientes sobreviventes, como atrofia devido à perda de substância branca (Aukema et al., 2009; Mabbot et al., 2008; Palmer et al., 2012; Reddick et al., 2014; Riggs et al., 2014).

A quimioterapia tem sido apontada como uma importante fonte de danos ao SNC, notadamente no contexto do neurodesenvolvimento. Em estudos com animais e humanos, acumulam-se evidências de que agentes quimioterapêuticos estão associados a danos estruturais e funcionais ao tecido cerebral, expressos através de redução de volume e prejuízos microestruturais à substância branca (Kaiser, Bledowski & Dietrich, 2014; Morioka et al., 2013). Adicionalmente, os estudos sugerem que a quimioterapia pode estar subjacente a danos a células progenitoras neurais, bem como a alterações no padrão de ativação de redes neurais envolvidas em funções cognitivas superiores (Kaiser et al., 2014).

Embora a quimioterapia intratecal esteja mais fortemente associada a danos ao tecido nervoso, tratamentos sistêmicos endovenosos – os quais estão presentes nos protocolos de tratamento do meduloblastoma – também estão associados a prejuízos importantes, que se expressam cognitivamente no domínio das funções executivas, da memória verbal e das funções motoras (Baron Nelson, 2012; Baron Nelson, Compton, Patel, Jacob & Harper, 2012;

Kaiser et al., 2014), em um padrão sindrômico recentemente batizado como *chemobrain* ou *chemofog syndrome* (ainda sem expressão equivalente em língua portuguesa) (Kaiser et al., 2014).

A radioterapia, por sua vez, se constitui como uma técnica bastante eficaz no tratamento e uma das grandes responsáveis pelo aumento da sobrevida de crianças com tumores malignos de SNC. Entretanto, os déficits mais expressivos apresentados por essa população parecem resultar do seu uso, podendo afetar intensamente o funcionamento cognitivo (Duffner, 2010; Palmer et al., 2007; Reddick et al., 2014; Saury & Emanuelson, 2011; Vaquero et al., 2008). Alguns trabalhos indicam ainda que a associação entre a radioterapia e a quimioterapia pode resultar em danos ainda mais severos ao sistema nervoso em desenvolvimento (Brinkman et al., 2012; Massimino et al., 2012; Watanabe et al., 2011).

6.1.1. Desenvolvimento e vulnerabilidade a agentes neurotóxicos

A infância e a adolescência consistem em períodos de intenso desenvolvimento cognitivo, afetivo e comportamental, condição em que o sistema nervoso se transforma através de sofisticados mecanismos neurobiológicos e socioculturais, promovendo a emergência de sistemas funcionais que abrangem desde as funções elementares até as funções cognitivas mais complexas (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012).

Após a formação inicial do sistema nervoso ainda em etapas intrauterinas, o desenvolvimento se segue através da arborização dendrítica, da sinaptogênese, do desenvolvimento axonal, da mielinização e do desenvolvimento dos sistemas de neurotransmissão. O processo de sinaptogênese é uma etapa bastante importante, por permitir o estabelecimento de conexões sinápticas e a comunicação entre os neurônios. Inicialmente abundantes, com o tempo as sinapses sofrem uma eliminação seletiva, num processo de redução que extingue as conexões em desuso e mantém aquelas que desempenham papel

importante no desenvolvimento funcional. Após esse processo seletivo, as sinapses remanescentes passarão a ter os axônios revestidos por uma camada de substância branca – a bainha de mielina – cujo papel é primordial para o funcionamento cognitivo e para o aumento da velocidade de condução dos impulsos nervosos (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012).

Assim, ao longo do neurodesenvolvimento, o funcionamento cognitivo progride em direção ao refinamento e ao aumento da eficiência e da especialização funcional das diversas áreas em um sentido qualitativo. É importante enfatizar que esse processo não ocorre de forma homogênea no sistema nervoso, de modo que, para cada região específica, os processos maturacionais se cumprem em diferentes momentos, em ritmo próprio e paralelamente ao desenvolvimento funcional a ela associado: a mielinização de áreas sensitivas e motoras ocorre nos primeiros meses após o nascimento, enquanto a mielinização de áreas associativas, como o córtex pré-frontal, continua até a adolescência (Flores Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012).

Esta programação delimita no tempo os chamados períodos críticos de desenvolvimento, ou seja, períodos de acentuada maturação estrutural e funcional das distintas regiões cerebrais, durante os quais é máximo o potencial para o desenvolvimento das diversas funções. Esse complexo processo – resultante de importantes passos evolutivos – é bastante vantajoso em condições favoráveis de desenvolvimento típico, não somente por permitir a emergência de sofisticadas funções cognitivas, mas também por ser flexível e aberto ao atravessamento por diversos fatores não biológicos, dentre os quais o meio sócio-histórico-cultural possui expressão máxima.

Entretanto, ao mesmo tempo em que o neurodesenvolvimento e seu caráter dinâmico e flexível se constituem em vantagem para o desenvolvimento humano, a sofisticação e a complexidade que lhes são inerentes exigem o cumprimento de todas as etapas maturacionais em períodos determinados geneticamente, de modo que qualquer interferência não

programada que exerça impacto sobre tais processos pode produzir alterações decisivas e determinar desvios (positivos ou negativos) na rota empreendida pelo sistema nervoso em maturação.

Em caso de interferências positivas, como estimulação afetiva, boas experiências de aprendizagem, bom desenvolvimento social e alta disponibilidade de oportunidades em nível acadêmico e cultural, a plasticidade neural típica a tais estágios promoverá a incorporação de tais influências favoráveis na rota de desenvolvimento e na estruturação dos sistemas funcionais. Por outro lado, como não há seletividade na incorporação de tais influências, o sistema também é aberto e flexível à incorporação de interferências negativas, que podem advir desde condições de vulnerabilidade, como a violência e a ausência de adequada estimulação afetiva, social, cultural, acadêmica e de aprendizagem, até o advento de uma lesão cerebral na infância. Em tais casos, os processos maturacionais normais são comprometidos e passam a ocorrer simultaneamente a mecanismos de reorganização, nos quais a plasticidade é recrutada a assumir novas rotas, no sentido de promover a retomada da maturação e a estruturação do desenvolvimento neurológico e cognitivo em condições adversas, como o que ocorre em contexto de perda tecidual provocada por uma lesão, numa espécie de reorganização maturacional.

6.1.2. Sequelas associadas ao tratamento radioterápico em crianças com meduloblastoma

O SNC em desenvolvimento é bastante vulnerável à ação da radioterapia, razão pela qual esta estratégia terapêutica acarreta danos significativos ao funcionamento cognitivo. No caso de crianças com meduloblastoma de fossa posterior há, inicialmente, um processo de lesão cerebral mecânica focal que atinge principalmente as estruturas cerebelares. Trata-se de um processo expansivo, comumente associado ao aumento da pressão intracraniana, à

hidrocefalia e a processos inflamatórios, sucedidos por possível perda tecidual e celular provocada pela ressecção tumoral.

Este encadeamento de eventos já exige a atuação de mecanismos de reorganização maturacional e, isoladamente, é capaz de produzir um desvio importante no curso do desenvolvimento. Todavia, diante de um tumor com alto risco de recidiva e alto potencial metastático, o tratamento é complementado com quimioterapia sistêmica e altas doses de radioterapia crânio-espinhal. Esta nova fonte de danos atinge principalmente os mecanismos maturacionais envolvidos na mielogênese/mielinização, havendo numerosas evidências de prejuízos à substância branca em pacientes com meduloblastoma a partir de dados de ressonância magnética quantitativa (Aukema et al., 2009; Hua et al., 2012; Law et al., 2011; Ojemann et al., 2013; Palmer et al., 2012; Reddick et al., 2014; Riggs et al., 2014).

Por essa razão, a já árdua tarefa de reorganização maturacional a ser empreendida pelas estruturas nervosas se torna ainda mais complexa, impondo-lhes um grande desafio em termos de adaptação e plasticidade. Em casos de lesão, a plasticidade atua como um mecanismo de reparação que permite ao cérebro se reorganizar através da remielinização, da reorganização dos circuitos e/ou da compensação neural e funcional (Dennis et al., 2013).

Uma vez que a substância branca cumpre um papel essencial na promoção de novas conexões, tanto no desenvolvimento típico quanto em casos de lesão, as sequelas da radioterapia sobre a substância branca criam um ambiente hostil à atuação da plasticidade neural, de modo que as próprias chances de compensação neural e funcional são reduzidas através da inibição da regeneração axonal e da remielinização (Cantelmi, Schweizer & Cusimano, 2008; Follett, Roth, Follett & Dammann, 2009; Rodgers, Trevino, Zawaski, Gaber & Leasure, 2013). Adicionalmente, tendo em vista que a radioterapia produz um dano cuja distribuição é difusa, por vezes o tecido nervoso saudável preservado é escasso, de modo que

as possibilidades de deslocamento de uma função comprometida para outras regiões corticais via plasticidade pode ser limitada (Anderson, Spencer-Smith & Wood, 2011).

Dessa forma, lesões como as que ocorrem entre os sobreviventes de meduloblastoma acarretam não apenas efeitos imediatos, de curto ou médio prazo, mas ao comprometer a substância branca existente e a sua formação futura, prejudicam a adaptabilidade e o próprio processo de reorganização do sistema nervoso em desenvolvimento, cujos efeitos tardios podem incidir sobre funções que ainda não se desenvolveram (Chapman & McKinnon, 2000).

A substância branca possui alta atividade metabólica e baixa estabilidade nos primeiros estágios maturacionais, de modo que os danos produzidos pela radiação são fortemente mediados pela idade ao diagnóstico e pela dosagem administrada. Estudos afirmam que, quanto mais precoce a submissão à radioterapia de crânio, bem como quanto maiores as dosagens administradas, maiores são as complicações cognitivas resultantes (Anderson & Kunin-Batson, 2009; Moxon-Emre et al., 2014).

Devido ao seu forte impacto sobre o SNC imaturo, atualmente os protocolos de tratamento voltados para crianças menores de três anos ao diagnóstico são estruturados de modo a evitar o uso da radioterapia através da inserção de altas doses de quimioterapia até que a criança atinja uma idade em que o uso da radiação seja mais seguro e menos danoso às estruturas cerebrais em desenvolvimento (Duffner, 2010; Palmer et al., 2007). Adicionalmente, têm-se empreendido esforços em busca da redução das dosagens da radioterapia, notadamente através da redução das margens de administração na fossa posterior e da proteção dos loci de neurogênese, com obtenção de melhores resultados cognitivos (Brodin et al., 2014; Marsh, Giolda, Herskovic & Abrams, 2010; Moxon-Emre et al., 2014; Tiwari, Phansekar, Panta & Huilgol, 2011; Vogelius et al., 2012).

A despeito dos esforços para reduzir a toxicidade da radioterapia, um grande percentual de crianças submetidas à radiação de crânio experimenta atrasos acadêmicos e

dificuldades de aprendizagem. A radiação craniana afeta o ritmo de desenvolvimento cerebral após o tratamento através da interrupção da produção da mielina e das conexões neurais que normalmente acontecem ao longo do crescimento da criança (Law et al., 2015; Palmer et al., 2007; Palmer et al., 2013; Saury & Emanuelson, 2011).

Os déficits cognitivos apresentados por estas crianças, em geral, tendem a se manifestar progressivamente – uma vez que prejudicam os substratos cognitivos que respaldam o desenvolvimento das funções psicológicas superiores – e costumam envolver a capacidade intelectual e o desempenho acadêmico (especialmente a atividade matemática), a memória, a atenção, as funções executivas e a velocidade de processamento (Law et al., 2015; Palmer et al., 2007; Palmer et al., 2013; Saury & Emanuelson, 2011).

Estudos demonstram que a perda de substância branca provocada pela radioterapia é generalizada ao longo de todo o tecido cerebral, com efeitos deletérios em regiões hipocâmpais, reconhecidas pelo seu importante papel enquanto locus primário de neurogênese (Nieman et al., 2015; Rodgers et al., 2013). O impacto do tratamento sobre a mielinização, vascularização e a supressão da proliferação de células parece estar no cerne das alterações cognitivas encontradas em pacientes submetidos à radioterapia de crânio (Brinkman et al., 2012; Duffner, 2010; Palmer et al., 2012; Rieken et al., 2011; Watanabe et al., 2011).

Uma vez que, em condições normais, a função da bainha de mielina é garantir a velocidade na transmissão sináptica, os prejuízos à substância branca provocados pelo uso da radioterapia resultam em declínios importantes na velocidade de processamento (Aukema et al., 2009; Palmer et al., 2012; Reddick et al., 2014). Tal prejuízo resulta no comprometimento da aquisição de novas aprendizagens e habilidades cognitivas em um ritmo semelhante e comparável ao de crianças saudáveis de mesma idade e escolaridade, produzindo contínua defasagem em relação às normas etárias e podendo levar a declínios intelectuais progressivos

(Mabbot et al., 2008; Maddrey et al., 2005; Noggle & Dean, 2013; Palmer et al., 2001; Palmer et al., 2007; Palmer, 2008).

Tendo em vista que atualmente existe consenso a respeito da neurotoxicidade do tratamento antineoplásico direcionado ao SNC, estudos mais recentes têm empreendido esforços em busca da compreensão dos mecanismos neurofisiológicos subjacentes às lesões e às perdas cognitivas decorrentes do câncer e de seu tratamento (Ki Moore, Hockenberry & Krull, 2013). Nessa direção, diversos pesquisadores têm utilizado sofisticadas técnicas de imagem para a investigação de alterações microestruturais na substância branca após o tratamento. A técnica mais utilizada para este fim é a Imagem por Tensor de Difusão (em inglês: Diffusion Tensor Imaging – DTI), que consiste em um método quantitativo de imagem por ressonância magnética que permite a investigação da integridade da substância branca, utilizando como parâmetro as características de difusão da água nos tecidos cerebrais (Hua et al., 2012; Ojemann et al., 2013).

A principal medida derivada do uso da DTI é a Anisotropia Fracionada (AF), que se baseia na premissa de que a difusão da água em tratos de substância branca é normalmente direcional ou anisotrópica, devido à estrutura ordenada dos axônios e bainhas de mielina. Em casos de desenvolvimento típico, a AF aumenta em um padrão não-linear à medida que uma criança se desenvolve, correspondendo à progressiva mielinização axonal e ao consequente desenvolvimento cognitivo (Aukema et al., 2009; Hua et al., 2012; Palmer et al., 2012). Em casos de lesão de substância branca, por outro lado, esse padrão é invertido, cedendo lugar a decréscimos importantes nas medidas de AF (Hua et al., 2012; Ojemann et al., 2013; Palmer et al., 2012).

Nessa direção, Law et al. (2011), baseados em resultados de DTI, verificou que a AF era significativamente menor em pacientes com tumores cerebrais tratados com radioterapia quando comparados com crianças saudáveis e crianças submetidas apenas à cirurgia em

diversas áreas de substância branca, notadamente nas áreas posteriores do cérebro e nos tratos que ligam o hemisfério cerebelar direito e o córtex pré-frontal dorsolateral via tálamo. Esse estudo concluiu ainda que estas alterações reduzem a eficiência na comunicação entre o cerebelo e os lobos frontais – levando a déficits na memória de trabalho – e que a idade ao diagnóstico e o tempo decorrido após o tratamento levam a piores resultados em termos de integridade de substância branca (Law et al., 2011).

Em outra investigação através dos mesmos métodos de imagem, Palmer et al. (2012) exploraram as relações entre a microestrutura da substância branca em tratos adjacentes ao corpo caloso e a velocidade de processamento em pacientes com tumores de fossa posterior. Os pacientes foram avaliados 36 meses após o tratamento quimioterápico e radioterápico e obtiveram medidas de AF significativamente menores em todos os feixes de fibras investigados. Tais medidas apresentaram correlação positiva com a idade da criança ao diagnóstico. Mais especificamente, três feixes de fibras apresentaram medidas de AF em correlação positiva com o escore global de velocidade de processamento: corpo caloso, radiação pós-talâmica e cápsula externa. Assim, os resultados sugerem que, quanto mais baixa a idade ao diagnóstico, maior é o risco de redução de AF no corpo caloso, indicando prejuízos de substância branca em importantes fibras comissurais, perda que se associa intimamente a declínios na velocidade de processamento. Os autores sugerem que os efeitos tóxicos da radiação craniana sobre o corpo caloso podem resultar em danos à mielinização pré-existente, na interrupção da mielinização em curso e na emergência de isquemia e infarto (Palmer et al., 2012).

Estudo conduzido por Riggs et al. (2014) também foi investigado o impacto do tratamento do meduloblastoma sobre funções de memória e aprendizagem – medidas através de instrumentos padronizados – e sua relação com danos à substância branca em estruturas cerebrais associadas à aprendizagem e memória, notadamente o hipocampo e o fascículo

uncinado. Os participantes do grupo clínico apresentaram volumes significativamente menores de substância branca quando comparados com crianças saudáveis. Adicionalmente, verificou-se que os pacientes sobreviventes de meduloblastoma apresentaram AF mais baixa no fascículo uncinado e menores volumes hipocampais quando comparados às crianças saudáveis. Verificou-se ainda que a AF do fascículo uncinado esquerdo e o volume do hipocampo direito apresentou importante correlação positiva com medidas de memória (Riggs et al., 2014).

Os estudos sugerem que os tratos de substância branca dos lobos frontal e parietal, do hipocampo, do corpo caloso e das conexões cerebelo-frontais parecem ser mais suscetíveis a danos causados pelo tratamento antineoplásico, notadamente o tratamento radioterápico (Blomstrand et al., 2012; Palmer et al., 2012). Dado que tais estruturas são essenciais ao adequado funcionamento cognitivo e cumprem papel importante no desenvolvimento e na execução de funções complexas, o seu comprometimento pode resultar em grandes dificuldades intelectuais e de aprendizagem, bem como em prejuízos em nível social e afetivo.

6.1.3. Relações entre o meduloblastoma, o modelo da substância branca e a hipótese do Transtorno Não-Verbal de Aprendizagem (TNVA) adquirido

As evidências acumuladas ao longo das últimas décadas a respeito dos prejuízos à substância branca provocados pela radioterapia, bem como o melhor delineamento do perfil neuropsicológico produzido pelos tumores cerebrais malignos e seu tratamento, vêm endossando profunda discussão a respeito das características sindrômicas apresentadas pelas crianças sobreviventes. Nesse sentido, é válido resgatar o trabalho de Byron Rourke (1939-2011), um dos principais estudiosos dos efeitos de prejuízos à substância branca sobre o neurodesenvolvimento e a aprendizagem.

Rourke desenvolveu o *modelo da substância branca* para explicar um conjunto de alterações neuropsicológicas cujo quadro sindrômico foi por ele intitulado de Transtorno Não-Verbal de Aprendizagem (TNVA). As crianças com TNVA, segundo Rourke, têm habilidades verbais preservadas, em contraste com déficits táteis-visuais que afetam, por consequência, a atenção, a memória, a resolução de problemas e a competência social (Fine, Semrud-Clikeman, Bledsoe & Musielak, 2013; Rourke, 1995).

Rourke dividiu as alterações presentes no TNVA entre primárias, secundárias e terciárias. As alterações primárias afetam domínios mais fundamentais da cognição, como o esquema corporal, a percepção tátil e visual, habilidades psicomotoras complexas, habilidades inferenciais e a capacidade de lidar com situações novas. Tais alterações, por sua vez, levariam a alterações secundárias em mecanismos cognitivos mais complexos, como a atenção visual e tátil e o comportamento exploratório. Estas, por conseguinte, produziriam alterações na memória visual e tátil, na formação de conceitos, na resolução de problemas de natureza não-verbal, nas habilidades de testagem de hipóteses e no raciocínio matemático, culminando em alterações terciárias nas dimensões prosódicas, semânticas e pragmáticas da linguagem e no controle emocional (Moura & Haase, 2010; Rourke, Ahmad, Collins & Warriner, 2002).

Em geral, no perfil neuropsicológico de sujeitos com TNVA coexistem déficits e domínios cognitivos preservados, como as dimensões verbais da percepção, da atenção e da memória, o processamento fonológico, as habilidades motoras simples, a expressão e a recepção verbal, dentre outras, nas quais os sujeitos acometidos tendem a se amparar para solucionar problemas de diversas naturezas (Moura & Haase, 2010; Rourke et al., 2002).

Segundo Rourke, tais alterações produziram um perfil de dificuldades acadêmicas, socioemocionais e adaptativas em um padrão diferente do observado em outros transtornos de aprendizagem. As dificuldades acadêmicas típicas do TNVA incluem déficits nas habilidades

grafomotoras, na compreensão da leitura, nos aspectos procedimentais da matemática, no raciocínio matemático e/ou na abstração (McDonald, 2002). Ressalta-se que as alterações cognitivas presentes em indivíduos com TNVA se traduzem em dificuldades de aprendizagem tanto em contextos formais (ex.: interpretação de textos, matemática e ciências), quanto em contextos informais (ex.: brincadeiras e outras situações sociais). Por outro lado, o perfil de funções linguísticas preservadas leva a facilidades no processo de alfabetização, na leitura de palavras isoladas e na memorização (McDonald, 2002).

No domínio psicossocial, crianças com TNVA podem apresentar dificuldades nas habilidades sociais, em compreender sinais e significados presentes em interações sociais, em se adaptar a situações novas que fogem à rotina, apegando-se a comportamentos estereotipados, problemas comportamentais e de relacionamento interpessoal. No domínio psicoafetivo, costumam apresentar problemas de natureza externalizante em idade precoce e problemas de natureza internalizante e instabilidade emocional no fim da infância até a idade adulta (Moura & Haase, 2010; Rourke et al., 2002).

Inicialmente, acreditava-se que a explicação para a emergência de tais sintomas estaria na disfunção do hemisfério cerebral direito, motivo pelo qual o quadro ficou conhecido como *síndrome do hemisfério direito* (Moura & Haase, 2010). O advento e a disseminação dos métodos de neuroimagem contribuíram para esclarecer que aos sintomas do TNVA subjazem comprometimentos de substância branca, sendo raro que lesões traumáticas do hemisfério direito os produzam (McDonald, 2002; Moura & Haase, 2010). Assim, danos e disfunções à substância branca, confinadas ao hemisfério direito ou mais amplamente distribuídas no cérebro, estariam no cerne do surgimento dos sintomas acima aludidos (McDonald, 2002; Rourke et al., 2002).

Nessa direção, Rourke desenvolveu o modelo da substância branca. A principal hipótese do modelo é a de que o perfil neuropsicológico do TNVA irá se manifestar de acordo

com a extensão em que a substância branca – notadamente aquela que reveste as fibras de longo alcance – encontra-se subdesenvolvida, danificada ou disfuncional (Rourke et al., 2002). Segundo Rourke, o motivo pelo qual lesões difusas de substância branca produzem maiores alterações em funções atribuídas ao hemisfério direito reside no fato de que o hemisfério direito é caracterizado pela maior presença de áreas de associação. Assim, uma vez que sua especialidade funcional consiste na integração intermodal dos estímulos através de fibras longas e ricamente mielinizadas, o seu funcionamento é mais dependente da substância branca (McDonald, 2002; Rourke, 1995).

O hemisfério esquerdo e seu aparato funcional, por sua vez, é composto por fibras de associação curtas que formam sistemas funcionais mais encapsulados em suas estruturas, sendo capaz de realizar integrações intramodais de modo relativamente autônomo, com pouca ou nenhuma participação do hemisfério direito. Dessa forma, a atuação predominantemente unimodal permite que o hemisfério esquerdo consiga funcionar satisfatoriamente mesmo diante de lesões de importantes fibras de projeção, desde que, internamente, suas fibras associativas estejam intactas (Rourke, 1995).

De acordo com o modelo de Rourke, a disfunção do hemisfério direito é uma condição suficiente para a expressão do TNVA, embora alterações de substância branca pareçam ser necessárias para produzir o perfil do transtorno, cujas chances de emergência serão tanto maiores quanto mais substância branca for afetada (Rourke et al., 2002). Lesões ou disfunções no hemisfério direito ou nas vias de substância branca que afetam a efetiva comunicação neuronal inter-hemisférica – como a agenesia do corpo caloso – subjazem ao padrão específico de déficits encontrados em crianças com TNVA, exercendo efeitos mais deletérios sobre as funções cognitivas que requerem processamento sintético e integração intermodal (Buono et al., 1998).

As pesquisas de Rourke inicialmente se focaram numa perspectiva educacional, com vistas a distinguir as crianças com TNVA daquelas com outros transtornos de aprendizagem. Todavia, ao desenvolver uma explicação neurológica para o quadro, Rourke admitiu que o perfil neuropsicológico do TNVA poderia ser adquirido como consequência de lesões ou alterações neurológicas não congênitas, propondo a extensão do perfil clínico do TNVA para pelo menos três diferentes situações: 1) transtorno de Asperger, síndrome velocardiofacial, síndrome de Turner, dentre outros cujo fenótipo neuropsicológico abrange sintomas do TNVA; 2) transtornos não-verbais específicos que não cursam com dificuldades acadêmicas severas e; 3) transtornos não-verbais específicos que cursam com dificuldades severas de aprendizagem (Fine, Semrud-Clikeman, Bledsoe & Musielak, 2013; Mammarella & Cornoldi, 2014; Rourke et al., 2002).

Nos últimos anos, diversos pesquisadores se empenharam na investigação da aplicabilidade do modelo de Rourke como uma ferramenta heurística para entender as potenciais sequelas neuropsicológicas de vários quadros neurológicos e psiquiátricos. O modelo da substância branca tem se mostrado uma ferramenta útil para a conceptualização em torno da etiologia do TNVA, sendo usado para enquadrar os padrões de disfunções cognitivas e comportamentais percebidas em um amplo espectro de distúrbios neurológicos, genéticos e neurodesenvolvimentais (McDonald, 2002). Rourke também inseriu os tumores cerebrais dentre os quadros neurológicos passíveis de produzir os sintomas do transtorno, tendo em vista que o tratamento radioterápico, conforme anteriormente aludido, pode produzir extensas lesões de substância branca (Rourke et al., 2002).

Enquanto muitas pesquisas se debruçam sobre investigações a respeito das alterações cognitivas encontradas em crianças com tumores cerebrais e dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à redução de substância branca provocada pela radiação craniana, pouco ainda se sabe a respeito dos mecanismos através dos quais os déficits emergem e como o curso do

neurodesenvolvimento é afetado por eles. Da mesma forma, não foram encontrados registros de estudos desenvolvidos por Rourke para testar a hipótese do TNVA adquirido junto a crianças sobreviventes de tumores de sistema nervoso central. Todavia, alguns pesquisadores vêm tentando utilizar o modelo em busca de melhor compreensão desse fenômeno (Bonner, Hardy, Willard & Gururangan 2009; Buono et al., 1998; Carey, Barakat, Foley, Gyato & Phillips, 2001).

O estudo de Buono et al. (1998), foi um dos primeiros a explorar o modelo do TNVA junto a 102 crianças com tumor de SNC, das quais 67,6% foram submetidas à radioterapia. Os pesquisadores dividiram a amostra em subgrupos segundo padrões de forças e fraquezas no desempenho em aritmética e leitura, calculadas através das discrepâncias apresentadas no desempenho das crianças em tais medidas. Verificaram que a proporção de crianças com déficits em aritmética (DA) foi 16 vezes maior do que os 2,5% esperados na população geral, totalizando 40% da amostra e correspondendo a três em cada quatro casos da amostra de crianças com alguma dificuldade específica de aprendizagem.

Comparando os subgrupos, os autores observaram que o QI não-verbal contribuiu significativamente para a inclusão nos subgrupos: prejuízos neste domínio estiveram associados a um risco 24 vezes maior de inclusão no grupo DA, enquanto déficits de linguagem representaram um risco quase nulo (0,04) de ser incluído neste grupo, o que evidencia um padrão importante de dissociação. As crianças com DA tenderam a apresentar maiores dificuldades nos domínios da memória visual e no comportamento adaptativo, bem como em tarefas que requerem habilidades visomotoras. Em contraste, tenderam a apresentar menores índices de déficits em tarefas verbais que requeriam habilidades de linguagem receptiva e expressiva e raciocínio verbal, em um padrão contrário ao encontrado em crianças com dificuldades no domínio da leitura (Buono et al., 1998).

Segundo os autores deste estudo, tais resultados se mostraram consistentes com o modelo do TNVA, fornecendo suporte a uma relação significativa entre déficits em aritmética e um conjunto de habilidades neuropsicológicas e adaptativas comprometidas e preservadas associadas ao quadro. Verificaram ainda que o grupo de crianças com DA apresentou maior proporção de tumores subcorticais e de submissão à radioterapia de crânio.

No referido estudo, embora nem todas as características da síndrome tenham sido significativamente discriminativas, tais como déficits em habilidades visomotoras, atenção visual e funcionamento psicossocial e preservação da memória verbal, as crianças que apresentaram dificuldades em aritmética apresentaram semelhança fenotípica com o TNVA. Tais resultados foram atribuídos ao fato de que crianças com tumores de SNC, diferentemente de crianças com a apresentação desenvolvimental do TNVA, apresentam déficits cognitivos e comportamentais adquiridos após um período de desenvolvimento normal, tendo maior probabilidade de terem adquirido os recursos maturacionais e cognitivos sensório-motores que lhes permitiram formar os alicerces funcionais que subjazem à aquisição de funções mais complexas e à aprendizagem.

Adicionalmente, os autores ressaltam que o baixo valor amostral limitou o poder das análises estatísticas. Deve ser ressaltado que a amostra estudada incluiu tanto crianças em tratamento quanto fora de tratamento, o que pode ter subestimado efeitos que ainda estariam por emergir, dado que a manifestação geralmente é tardia. Outro fator que pode ter dificultado o alcance de resultados mais conclusivos neste estudo reside no fato de que os subgrupos de crianças foram estabelecidos com base em escores acadêmicos e não em escores cognitivos subjacentes, que refletiriam mais adequadamente os déficits primários elencados no modelo de Rourke (Bonner et al., 2009; Buono et al., 1998).

Outro estudo que investigou a presença do fenótipo do TNVA entre crianças com tumores de SNC foi o de Carey et al. (2001). Utilizando medidas neuropsicológicas e de

funcionamento social junto a 15 crianças com idades entre oito e 12 anos, os autores verificaram a proeminência de habilidades verbais – em geral condizentes com o esperado – sobre habilidades não-verbais – nas quais houve importantes rebaixamentos, sugerindo dificuldades em funções relacionadas ao hemisfério direito. Adicionalmente, alterações no domínio do funcionamento social e maior tendência a apresentar distúrbios internalizantes foram relatadas por pais, de modo igualmente semelhante ao perfil do TNVA.

Os autores encontraram tendência à correlação positiva entre os escores não-verbais e os resultados no domínio do funcionamento social e concluíram que os pacientes estudados apresentam déficits neuropsicológicos e psicossociais comparáveis àqueles observados em crianças com TNVA, embora devam ser ressaltados os limites estabelecidos pelo reduzido tamanho da amostra no que diz respeito à generalização dos resultados e ao estabelecimento de conclusões definitivas. Acrescentam ainda que as medidas neuropsicológicas utilizadas não avaliam adequadamente todas as dimensões previstas no modelo do TNVA. Por fim, concluem que estudos futuros são necessários com vistas a verificar se o perfil encontrado nas crianças avaliadas poderia ser atribuído a danos de substância branca do hemisfério direito (Carey et al., 2001).

O estudo mais recente a investigar essa relação foi o de Bonner et al. (2009). Avaliando 101 sobreviventes de tumores de SNC, verificaram que os escores nos domínios verbais foram significativamente maiores que os escores no domínio não-verbal, os escores de memória visual foram significativamente mais baixos que os escores de memória verbal, os escores de funcionamento visomotor e velocidade de processamento apresentaram rebaixamentos significativos e a presença de problemas psicossociais e de saúde mental de natureza internalizante foi maior quando comparada à população geral. Houve discrepância significativa entre os resultados de medidas de leitura e de matemática. Aproximadamente 6,9% da amostra apresentou resultados consistentes com transtorno de aprendizagem em

matemática, ultrapassando em sete vezes a prevalência estimada para a população. Após aplicarem modelo de regressão, os autores afirmam adicionalmente que crianças mais novas ao diagnóstico e aquelas que estão há mais tempo fora de tratamento apresentaram risco mais acentuado de desenvolver os sintomas do TNVA (Bonner et al., 2009).

Os autores afirmam que os dados apresentados fornecem suporte adicional à pertinência do modelo do TNVA na caracterização de alguns dos efeitos tardios associados aos tumores de SNC na infância e seus respectivos tratamentos, uma vez que a amostra estudada apresentou um padrão de habilidades comprometidas e preservadas consistente com o quadro descrito por Rourke, tais como proeminência do funcionamento intelectual e mnemônico verbal sobre o não-verbal, de habilidades de leitura sobre as de aritmética, além de comprometimentos nos domínios da integração e velocidade de processamento visomotora.

Por fim, sugerem uma conexão entre os prejuízos de substância branca e os déficits cognitivos característicos da síndrome, com a ressalva de que a relação deveria ser mais bem explorada, tendo em vista as limitações reconhecidas do estudo: 1) a heterogeneidade clínica da amostra no que tange ao diagnóstico, localização e tratamento (tendo incluído crianças não submetidas à quimioterapia e radioterapia); 2) a ausência de critérios estabelecidos e instrumentos de avaliação que possam ser utilizados no diagnóstico do TNVA e; 3) a não abrangência de todos os componentes do modelo na avaliação dos sobreviventes investigados. Entretanto, acrescentam que este fenótipo junto a crianças sobreviventes de tumor de SNC deve ser estudado mais profundamente visando o desenvolvimento de estratégias de intervenção que as beneficiem (Bonner et al., 2009).

Ressalta-se, todavia, que mesmo estudos que não se debruçaram sobre essa comparação apresentam dados que apontam em direção à preservação do domínio verbal em detrimento do não-verbal em crianças sobreviventes de tumores de SNC (Garcia, 2011; Bonner et al., 2008; Hazin et al., 2011; Hazin et al., 2015; Maddrey et al., 2005). O estudo de

Hazin et al. (2011), primeira pesquisa brasileira a investigar o funcionamento cognitivo de crianças diagnosticadas com tumores de fossa posterior, revelou que pacientes com meduloblastoma apresentaram efeitos adversos significativos no domínio do QI de Execução das Escalas Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC-III), enquanto escores do domínio verbal se situaram dentro da faixa esperada. Em todos os subtestes integrantes da Escala de Execução da WISC-III, a maioria das crianças com meduloblastoma obteve resultados correspondentes a dois desvios-padrão abaixo do esperado para a faixa etária (Completar Figuras: 57,1%; Código: 85,7%; Arranjo de Figuras 85,7%; Cubos: 71,4%; Armar Objetos: 71,4% e; Procurar Símbolos: 85,7%). No QI Verbal, à exceção do subteste Informação, esse padrão se inverteu, com a minoria das crianças com meduloblastoma apresentando tais rebaixamentos (Informação: 57,1%; Semelhanças: 28,6%; Aritmética: 14,3%; Vocabulário: 14,3%; Compreensão: 28,6% e; Dígitos: 28,6%).

Quando analisados os dados segundo o tempo em que a criança estava fora de tratamento, observou-se que os escores do domínio não-verbal apresentaram queda mais acentuada quando comparados aos escores verbais e a discrepância entre os dois domínios se manteve. Tais resultados promoveram diferenças estatisticamente significativas entre os escores dos domínios verbal e não-verbal da escala em 90% das crianças com meduloblastoma avaliadas, o que em geral inviabilizou o uso do QI Total como medida representativa da capacidade intelectual global dessa população. Os autores concluem que há uma possível associação de tais resultados com a administração da radioterapia crânio-espinhal, que neste estudo exerceu impacto mais acentuado sobre habilidades inseridas nos domínios não-verbais (Hazin et al., 2011).

É importante salientar que, devido à escassez de estudos explorando o modelo junto a essa população, bem como à discrepância metodológica utilizada na sua descrição e análise, torna-se difícil estabelecer conclusões mais robustas. Ressalta-se também que o TNVA ainda

é fonte de controvérsias, dado que alguns autores questionam a sua existência enquanto entidade nosológica independente em relação a transtornos do espectro do autismo, discalculia, ou transtorno do desenvolvimento da coordenação (Spreen, 2011).

As críticas se referem, em sua maioria, à sobreposição aos sintomas de outros quadros e à carência de especificidade, bem como à inadequação da inclusão do TNVA na categoria de transtornos de aprendizagem e à impertinência do termo “não-verbal” para caracterizar a síndrome – tendo em vista a existência de estudos que apresentam crianças com TNVA com alterações importantes de linguagem. Embora a maioria dos pesquisadores concorde que o perfil do TNVA existe, persiste a discordância quanto à necessidade de uma categoria clínica específica para caracterizá-lo e quanto aos critérios para sua identificação (Spreen, 2011; Mammarella & Cornoldi, 2014).

As controvérsias em torno do quadro e o seu não reconhecimento pela Associação Americana de Psiquiatria (APA) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS), por sua vez, culmina por desestimular pesquisas na área, dificultando o estabelecimento de critérios metodológicos e diagnósticos mais precisos, fragilizando os resultados das pesquisas e a prática profissional, estimativas de prevalência e documentação empírica, o que gera um ciclo vicioso e torna ainda mais distantes as possibilidades de reconhecimento do quadro (Bonner et al., 2009; Mammarella & Cornoldi, 2014; Schoch et al., 2014; Spreen, 2011).

No presente estudo, parte-se da assunção de Rourke de que o TNVA seria uma via sindrômica final compartilhada por vários tipos de doenças ou disfunções neurológicas, descartando assim que o TNVA pudesse ser expresso apenas sob a forma desenvolvimental ou genética (Rourke et al., 2002). Como ele, acreditamos que há variações específicas a cada quadro neurológico, mas todos compartilham alterações de fatores neuropsicológicos sobre os quais se funda a manifestação sintomática da síndrome (Glozman, 2002), com base nas alterações de substância branca que os une. Devido a essa raiz etiológica, autores como Eling

(2007), defenderam que o TNVA deveria ser visto como um transtorno do desenvolvimento e não da aprendizagem (Eling, 2007, como citado em Spreen, 2011).

Assim, as lesões decorrentes de tumores malignos de fossa posterior, como o meduloblastoma, apresentam especificidades que acarretam quadros neuropsicológicos singulares à localização, ao tipo de tumor, às complicações (como hidrocefalia e mutismo cerebelar) e à natureza das intervenções realizadas. Entretanto, compartilham com os demais quadros neurológicos descritos por Rourke as alterações de substância branca decorrentes da toxicidade do tratamento antineoplásico (quimioterápico e radioterápico), bem como suas consequências adversas sobre os sistemas funcionais, notadamente sobre o funcionamento do hemisfério direito.

Na subdivisão dos quadros diagnósticos com fenótipo do TNVA segundo os níveis de manifestação da síndrome, Rourke et al. (2002) consideram as crianças sobreviventes de tumores de SNC como pertencentes a um segundo nível de expressão sintomática do TNVA: para os autores, essa população apresenta uma considerável maioria dos sintomas da síndrome, tanto em termos de funções preservadas, quanto no que tange às funções comprometidas (Rourke et al., 2002).

O modelo de Rourke et al. (2002), apresenta importantes paralelos com modelo conceitual proposto por Palmer (2008) para explicar as alterações encontradas em crianças sobreviventes de meduloblastoma. Uma das grandes pesquisadoras desta área de conhecimento, Palmer propôs um modelo conceitual para ilustrar as prováveis relações entre o tratamento do meduloblastoma, os substratos neuroanatômicos subjacentes, funções cognitivas elementares afetadas e habilidades cognitivas superiores afetadas em caráter secundário (Palmer, 2008).

Tal paradigma se baseia no modelo de desenvolvimento em cascata proposto por Fry e Hale (2000), o qual pretendeu explicar como a capacidade intelectual está relacionada a

funções cognitivas essenciais em sujeitos saudáveis. Através de estudo longitudinal com 214 crianças e adolescentes com idades entre sete e 18 anos, verificou-se que, ao longo dos anos e do desenvolvimento, o aumento da inteligência fluida ocorre como consequência de progressos na velocidade de processamento e na memória de trabalho, as quais juntas se mostraram responsáveis por 80% da variância nas medidas longitudinais de capacidade intelectual (Fry & Hale, 2000). Dentre os participantes, tanto a velocidade de processamento quanto a memória de trabalho progrediram considerável e rapidamente em idade precoce, continuaram se desenvolvendo ao longo da infância e atingiram níveis adultos ao final da adolescência. Esse padrão de sofisticação foi acompanhado pelo ritmo de aquisição de conhecimentos e habilidades, indicando forte relação entre a inteligência fluida¹⁹, a velocidade de processamento e a memória de trabalho (Fry & Hale, 2000; Palmer, 2008).

A emergência do meduloblastoma de fossa posterior no decurso do neurodesenvolvimento acarreta efeito contrário ao esperado para condições típicas. Diversos autores dedicados ao estudo do impacto cognitivo dos tumores malignos de fossa posterior na infância apontam a velocidade de processamento como um déficit primário, decorrente das lesões desmielinizantes provocadas pela radioterapia, consistindo em uma das primeiras alterações a se manifestar após o fim do tratamento (Briere, Scott, McNall-Knapp & Adams, 2008; Hazin et al., 2011; Hazin et al., 2015; Mabbott et al., 2008; Palmer et al., 2013).

O estudo de Hazin et al. (2015) fornece um importante exemplo. Estudando crianças com meduloblastoma, verificaram importante dissociação entre os domínios verbal e manipulativo das Escalas Wechsler entre os participantes, com relativa preservação do primeiro e importante comprometimento do segundo. As autoras sugerem que a alteração de substância branca provocada pela radiação gera déficits na velocidade de processamento e, em

¹⁹ A inteligência fluida é concebida como uma habilidade geral, que se refere à capacidade de raciocinar em situações novas e pouco estruturadas que requerem autonomia intelectual, o reconhecimento e a formação de conceitos, a compreensão de implicações, resolução de problemas, extrapolação, reorganização ou transformação de informações (Flanagan & Ortiz, 2001, como citado em Primi, 2002).

consonância com os achados de Fry e Hale (2000), exerce seus efeitos sobre os escores não-verbais das Escalas Wechsler, os quais se encontram mais fortemente correlacionados à chamada inteligência fluida (Fry & Hale, 2000).

Adicionalmente, explicam a preservação do domínio verbal das Escalas Wechsler a partir do entendimento de que a perda de mielina exerce seus efeitos sobre a aquisição de novas informações num ritmo condizente com o esperado, não havendo perda de aquisições anteriores à doença. Assim, a inteligência cristalizada – predominantemente explorada pelo domínio verbal das Escalas Wechsler e entendida como a habilidade de aplicar definições, métodos e procedimentos de solução de problemas aprendidos previamente – não seria afetada como decorrência de lesões desta natureza (Fry & Hale, 2000; Hazin et al., 2015; Primi, 2002). Tais resultados apontam para pelo menos dois dos critérios diagnósticos apontados por Rourke como típicos do TNVA: discrepâncias entre os domínios verbal e não verbal e dificuldade de lidar com situações ou problemas novos.

Os resultados do estudo de Fry e Hale (2000), somados ao crescente acúmulo de evidências em torno da proeminência das alterações da substância branca como etiologia dos principais efeitos cognitivos observados em crianças com meduloblastoma, notadamente a redução na velocidade de processamento, forneceram os fundamentos sobre os quais o modelo conceitual de Palmer se ampara. Segundo o modelo de Palmer (2008), os déficits intelectuais e acadêmicos apresentados pelas crianças com meduloblastoma seriam marcadores distais secundários a déficits em funções fundamentais, incluindo-se a velocidade de processamento, a atenção e a memória de trabalho sem, contudo, limitar-se a elas. Para a autora, dificuldades no domínio da atenção sustentada seriam originárias da incapacidade de manter temporariamente as representações mentais necessárias para guiar o comportamento, habilidade que se associa à memória de trabalho no âmbito das funções executivas. A

associação entre velocidade de processamento e atenção necessitaria explicações adicionais (Palmer, 2008). A figura 3 apresenta o modelo de Palmer.

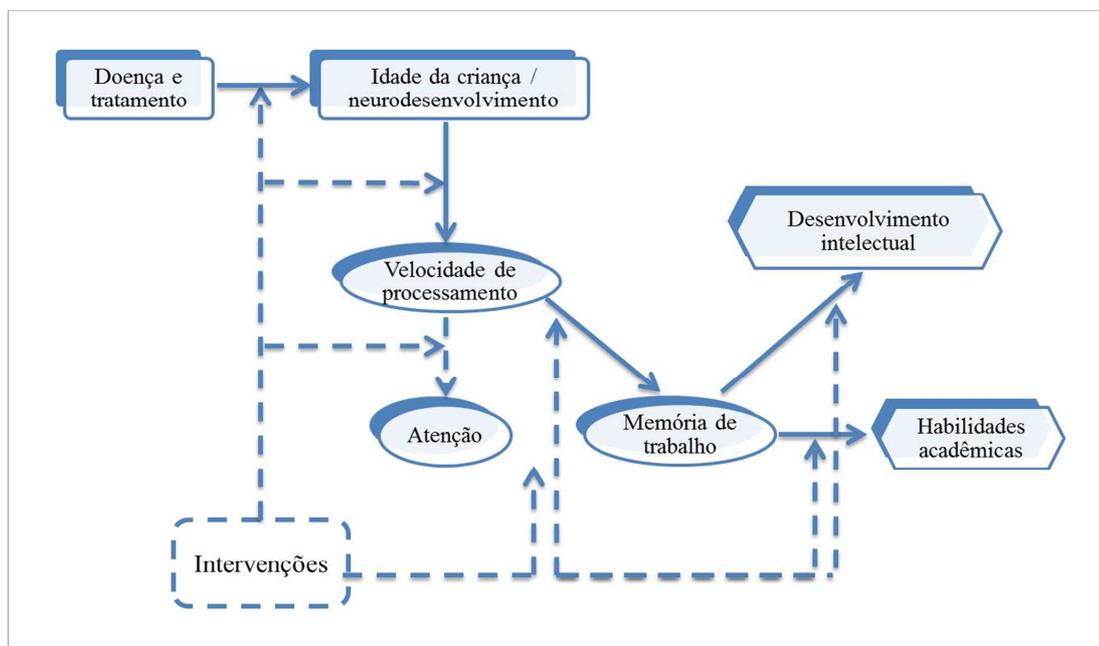


Figura 3 – Modelo conceitual proposto por Palmer (2008)²⁰

Palmer não apresenta o modelo como uma explicação definitiva, mas como um direcionamento para futuras pesquisas, que possam principalmente fornecer dados que expliquem a relação entre os três domínios cognitivos fundamentais apontados e forneça um maior detalhamento das habilidades acadêmicas afetadas (Palmer, 2008). Para a autora, desvendar as relações entre o neurodesenvolvimento e as funções cognitivas correspondentes é fundamental para a caracterização dos mecanismos através dos quais a doença e seu tratamento levam à cascata de déficits cognitivos. O objetivo maior de tais esforços seria o desenvolvimento de intervenções precoces sobre esse encadeamento de alterações cognitivas, visando interferir no curso de reorganização maturacional após a lesão e possibilitar a redução dos riscos de danos cognitivos tardios (Palmer, 2008).

²⁰ Reprodução do modelo conceitual proposto por Palmer (2008) para compreender os impactos neurodesenvolvimentais do diagnóstico e tratamento do meduloblastoma na infância. Linhas sólidas: associações derivadas da revisão de literatura realizada por Palmer (2008); Linhas tracejadas: relações ainda a serem esclarecidas, as quais são sugeridas para pesquisas futuras.

A partir do modelo de Palmer (2008) e de revisão de literatura acerca do impacto da radioterapia crânio-espinhal sobre o desenvolvimento das funções executivas em crianças com tumores de fossa posterior, Wolfe, Madan-Swain e Kana (2012) propuseram um novo modelo conceitual, com caráter mais compreensivo, para explicar a etiologia dos déficits apresentados por essa população. Tal modelo se alinha e se expande em relação ao modelo de Palmer e a modelos anteriores, notadamente através da incorporação das funções executivas e dos resultados de intervenções sobre os mecanismos que precedem a emergência dos déficits.

Este modelo mantém a perda da substância branca como principal fonte de danos e a modulação de seus efeitos pela idade e estágio de neurodesenvolvimento, acrescentando-se o sexo da criança como importante variável. Baseado em dados de estudos diversos, o modelo insere as funções executivas como domínio comprometido pelos prejuízos à substância branca, apontando que há evidências de acometimento da atenção e da velocidade de processamento, e sugerindo a probabilidade de que a memória de trabalho e as funções executivas gerais também sofram danos, as quais deveriam ser submetidas a estudos capazes de confirmar essa hipótese. Por fim, o modelo aponta que o comprometimento das funções executivas básicas leva gradativamente à defasagem no desenvolvimento intelectual e acadêmico da criança em relação aos pares (Wolfe et al., 2012).

O modelo proposto por Wolfe et al. (2012) avança em relação ao modelo proposto por Palmer (2008) na medida em que traz novos conhecimentos a respeito do impacto da doença e do tratamento, mas principalmente por propor, em substituição à analogia da cascata, um enfoque mais compreensivo. Nesse modelo, as alterações presentes no perfil neuropsicológico de crianças com meduloblastoma seriam produzidas de forma simultânea e complexa, gerando um perfil qualitativamente singular, em substituição ao caráter de causalidade linear e de processamento modular subjacente ao modelo de Palmer (2008).

Este modelo se aproxima da perspectiva sistêmica ao considerar que qualquer ponto do sistema funcional afetado pela substância branca pode acarretar déficits sobre o funcionamento cognitivo global, produzindo os marcadores distais representados pela capacidade intelectual e pelo desempenho acadêmico. O modelo de Wolfe et al. (2012) é apresentado na figura 4:

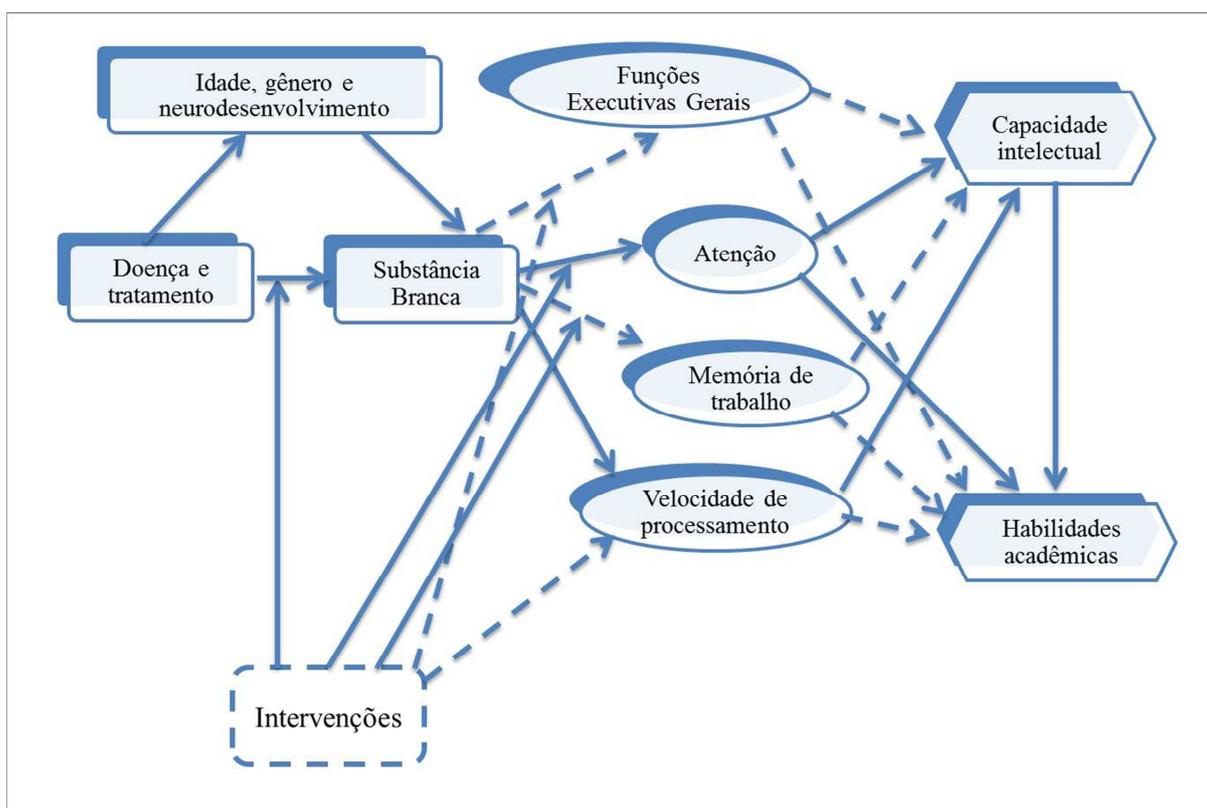


Figura 4 – Modelo conceitual proposto por Wolfe et al. (2012)²¹

Acreditamos que os modelos de Rourke et al. (2002), Palmer (2008) e Wolfe et al. (2012) se complementam. Defende-se aqui que o elo entre as alterações de substância branca e os sintomas clínicos do TNVA descritos por Rourke estaria na velocidade de processamento, de modo que se sugere que no modelo do TNVA esta habilidade seja inserida enquanto uma das habilidades primárias a serem afetadas pela desmielinização e o

²¹ Reprodução do modelo conceitual proposto por Wolfe et al. (2012) a partir do modelo de Palmer (2008) e de revisão de literatura acerca do impacto do diagnóstico e tratamento do meduloblastoma na infância sobre o desenvolvimento das funções executivas. Linhas sólidas: associações derivadas da revisão de literatura; Linhas tracejadas: relações ainda a serem esclarecidas, as quais são sugeridas para pesquisas futuras.

consequente comprometimento da conectividade, gerando uma reorganização neurodesenvolvimental que impactaria sobre todo o sistema funcional, culminando na expressão fenotípica do TNVA (Lussier & Flessas, 2009).

Com as evidências de validade do modelo do TNVA e a sua compatibilidade com os modelos acerca do impacto do meduloblastoma sobre o funcionamento cognitivo de crianças e adolescentes, tem-se um importante arcabouço conceitual para compreender os efeitos tardios da radioterapia crânio-espinhal enquanto tratamento antineoplásico. Tendo em vista tal relevância, somada à escassez – em nível mundial – de estudos que investiguem essa associação e as limitações metodológicas apontadas em estudos anteriores, este estudo tem como objetivo investigar a presença do perfil do TNVA em crianças e adolescentes sobreviventes de meduloblastoma e desenvolver um modelo conceitual sistêmico para explicar o perfil neuropsicológico apresentado por crianças e adolescentes submetidos à radioterapia craniana.

6.2. Método

6.2.1. Instituições participantes

O presente estudo foi realizado em hospitais públicos de referência em oncologia pediátrica nas cidades de Natal/RN – Hospital Infantil Varela Santiago e Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer – e João Pessoa/PB – Complexo de Pediatria Arlinda Marques e Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2014 e 2016. Em consonância com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano, o estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética da Universidade Federal do Rio Grande do Norte e da Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer²², bem como teve anuência concedida pelas quatro instituições para a sua realização.

²² CAAE 31266814.6.0000.5537, parecer nº 810.767, de 03/09/2014 e CAAE 31266814.6.3001.5293, parecer nº 861.284, de 03/11/2014.

6.2.2. Participantes

O levantamento bibliográfico realizado revelou que os três principais estudos conduzidos para investigar a aplicabilidade do modelo do TNVA como hipótese explicativa do perfil neuropsicológico de pacientes sobreviventes de tumores de SNC apresentavam participantes com perfis clínicos heterogêneos no que tange ao diagnóstico histopatológico, localização tumoral e estratégias terapêuticas adotadas (Bonner et al., 2009; Buono et al., 1998; Carey et al., 2001). Visando garantir minimamente o controle de variáveis clínicas concernentes à localização do tumor, bem como ao tipo de tratamento utilizado, e contemplando a participação de pacientes submetidos às terapias antineoplásicas comumente associadas à desmielinização, optou-se por utilizar como grupo experimental um grupo clínico homogêneo, composto por crianças e adolescentes diagnosticados com tumores de fossa posterior submetidos à neurocirurgia e ao tratamento complementar e, como grupos-controle, crianças submetidas a tratamento exclusivamente neurocirúrgico para o tratamento dessa neoplasia, bem como crianças e adolescentes saudáveis, a partir dos quais foram constituídos mais dois grupos de participantes.

O primeiro grupo foi composto por crianças e adolescentes submetidos à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal (G1); o segundo grupo, na função de grupo-controle, foi composto por sujeitos sobreviventes de tumores de fossa posterior submetidos apenas à neurocirurgia (G2); o terceiro e o quarto grupo (G3 e G4), também com função de grupos-controle, foram compostos por crianças e adolescentes saudáveis, sem histórico de transtornos ou dificuldades de aprendizagem e alterações neurológicas ou psiquiátricas, pareados com os grupos clínicos na proporção de 1:1, sendo G3 pareado com G1 e G4 pareado com G2 segundo o perfil de sexo, idade, nível socioeconômico e tipo de escola.

A participação das crianças e adolescentes submetidos exclusivamente à neurocirurgia na forma de grupo-controle se justifica pela tentativa de se obter a dissociação entre o perfil neurocognitivo resultante da lesão expansiva cerebelar e da cirurgia de ressecção, por um lado, e o perfil resultante de lesões desmielinizantes atribuíveis ao tratamento antineoplásico quimioterápico e radioterápico, por outro. Assim, tal desenho metodológico teria potencial para permitir a circunscrição das sequelas atribuíveis à radioterapia e aos consequentes prejuízos de substância branca na emergência do perfil neuropsicológico de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior, bem como a investigação da adequabilidade do modelo do TNVA para explicá-lo.

A partir do exposto, os critérios para inclusão nos grupos G1 e G2 do estudo foram: 1) diagnóstico de tumor de fossa posterior localizado no cerebelo ou no IV ventrículo; 2) submissão a protocolo de tratamento padrão para esta patologia, a saber, neurocirurgia exclusiva para pacientes com tumores de curso clínico predominantemente benigno e neurocirurgia seguida de quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal com reforço em fossa posterior ou em leito tumoral (dose total de 54-56 Gy) para participantes com tumores de alto risco de curso clínico maligno, como o meduloblastoma; 3) idades entre seis e 16 anos no momento do recrutamento e; 4) consentimento da participação das crianças e adolescentes, a partir da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por parte de pais ou responsáveis. Como critérios de inclusão para os grupos-controle G3 e G4, foram adotados os critérios 3 e 4, acrescidos do critério 5) sexo, idade e nível socioeconômico condizentes com o perfil de um dos participantes de G1 ou de G2 para viabilizar o pareamento.

Como critérios de exclusão, foram adotados: 1) diagnóstico de tumor de fossa posterior em outras localidades infratentoriais; 2) presença de sequelas neurológicas que inviabilizaram a submissão aos instrumentos de avaliação psicológica e neuropsicológica; 3)

idade inferior a seis anos ou superior a 17 anos no momento da avaliação; 4) presença de problemas de visão ou audição não corrigidos; 5) presença de outros quadros neurológicos, transtornos psiquiátricos ou de aprendizagem e; 6) o não consentimento da participação da criança por parte de pais ou responsáveis, ou a recusa por parte da própria criança. Como critérios de exclusão para os grupos-controle G3 e G4, foram adotados os critérios 3 a 6, acrescidos do critério 7) sexo, idade e nível socioeconômico incompatíveis com o perfil de um dos participantes de G1 ou de G2, inviabilizando o pareamento e a composição de grupos-controle espelhados.

A partir de consulta a prontuários e de recrutamento ambulatorial, foram selecionadas 20 crianças e adolescentes segundo os critérios mencionados, com idades entre seis e 16 anos, sendo 11 pacientes submetidos à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal (G1) e nove pacientes submetidos exclusivamente à neurocirurgia (G2). Ressalta-se que o baixo efetivo de participantes se justifica por: 1) gravidade dos quadros na recepção pelos serviços de saúde e altas taxas de mortalidade associadas; 2) elevada presença de sequelas neurológicas que inviabilizaram a inclusão de todas as crianças sobreviventes; 3) dificuldade em estabelecer contato com os responsáveis devido à desatualização do cadastro junto aos hospitais e; 4) significativo número de crianças residentes em municípios interioranos, fator que, somado à desatualização cadastral, inviabilizou o recrutamento de número maior de participantes. A tabela 23 apresenta o perfil clínico e sociodemográfico dos grupos clínicos participantes:

Tabela 23 – Caracterização da amostra de crianças e adolescentes participantes dos grupos clínicos

| | Variáveis | G1 NC, QT e RT (n=11; 55%) | G2 NC (n=09; 45%) |
|--------------------|------------------------------|---|----------------------------------|
| Diagnóstico | Meduloblastoma (n=10) | 10 | 0 |
| | Astrocitoma (n=10) | 1 | 9 |

| Sexo | Masculino (n=14) | 7 | 7 |
|------------------------------------|------------------|------------|------------|
| | Feminino (n=6) | 4 | 2 |
| Idade ao diagnóstico (anos) | Faixa | 1-13 | 2-12 |
| | Média/DP | 7,45/4,59 | 6,78/2,99 |
| Idade na avaliação (anos) | Faixa | 7-16 | 9-15 |
| | Média/DP | 12,27/3,28 | 11,89/2,14 |
| Tempo diagnóstico-avaliação (anos) | Faixa | 1-11 | 1-10 |
| | Média/DP | 4,81/2,92 | 5,11/3,17 |

Nota: DP=Desvio-padrão; NC=neurocirurgia; QT=quimioterapia; RT=radioterapia.

6.2.3. Procedimentos de coleta de dados

Os participantes foram submetidos a extensa bateria de avaliação neuropsicológica, em sessões realizadas na instituição de saúde ou escolar com as quais mantinham vínculo, visando abranger a investigação da presença do perfil do TNVA nas crianças participantes a partir dos critérios definidos por Rourke et al. (2002) e revisados por Lussier e Flessas (2009) como sendo os mais discriminativos da população com TNVA, quais sejam: 1) discrepância significativa entre as habilidades verbais e as não-verbais, em favor das primeiras; 2) déficits na atenção visual; 3) déficits na organização visoperceptual e; 4) alterações no comportamento social. Adicionalmente, foram realizadas investigações clínico-qualitativas acerca de aspectos socioafetivos. Os instrumentos utilizados estão descritos na tabela 24:

Tabela 24 – Instrumentos utilizados para a avaliação dos participantes²³

| Domínio | Instrumento |
|---|---|
| Verbal | Índice de Compreensão Verbal (ICV) – WISC-IV |
| | Compreensão – WISC-IV |
| | Leitura de Palavras e Pseudopalavras – PROLEC (Cuetos, Rodrigues & Ruano, 2012) |
| Não-Verbal | Índice de Organização Perceptual (IOP) – WISC-IV |
| | Índice de Velocidade de Processamento (IVP) – WISC-IV |
| | Subteste Cubos – WISC-IV |
| | Subteste Aritmética – WISC-IV (com lápis e papel) |
| | Teste das Figuras Complexas de Rey- Osterrieth |
| | Teste dos Blocos de Corsi |
| | Prova de Aritmética de Capovilla, Montiel e Capovilla (2006) |
| Teste de Atenção por Cancelamento (TAC) de Montiel e Capovilla (2007) | |
| Sócio- | Técnica do Desenho-Estória (Trinca, 1972) |

²³ Os instrumentos utilizados para a coleta de dados estão descritos nos apêndices I e IV.

| | |
|---|---|
| afetividade e habilidades acadêmicas | Child's Behavior Check List – CBCL |
| | Entrevista semi-estruturada de anamnese (pais e responsáveis) |
| | Prontuários médicos |

Nota: ICV=Índice Compreensão Verbal da WISC-IV; IOP=Índice Organização Perceptual da WISC-IV; IVP=Índice Velocidade de Processamento da WISC-IV; PROLEC=Provas de Avaliação dos Processos de Leitura.

6.2.4. Procedimentos de análise de dados

O estudo ora apresentado inicialmente buscou identificar as semelhanças e diferenças no que concerne ao funcionamento nos domínios verbal e não-verbal em dois grupos clínicos (G1 e G2) e dois grupos-controle de crianças e adolescentes saudáveis pareadas com ambos os grupos clínicos (G3 e G4). Os dados oriundos do desempenho dos participantes nos instrumentos supracitados foram analisados através de ferramentas estatísticas inferenciais não paramétricas, adotando-se $p \leq 0,05$ para rejeição da hipótese nula. Adicionalmente, os dados foram submetidos à análise interpretativa clínico-qualitativa.

Tais análises foram realizadas em cinco etapas: 1) comparação entre os participantes do grupo G1 (11 pacientes com tumor de fossa posterior submetidos à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal) e G3 (11 crianças e adolescentes saudáveis com mesmo perfil etário e sociodemográfico na proporção de 1:1 em relação ao G1); 2) comparação entre os participantes de G2 (pacientes com tumor de fossa posterior submetidos apenas à neurocirurgia) e G4 (crianças e adolescentes saudáveis com mesmo perfil etário e sociodemográfico na proporção de 1:1 em relação a G2); 3) comparação entre os participantes de G1 e G2, visando circunscrever os diferentes perfis resultantes das duas condições clínicas; 4) comparação entre G1 e G2 e seus respectivos grupos-controle de forma independente no que tange ao desempenho dos subtestes que compõem ICV, IOP e IVP da WISC-IV; 5) comparação entre G1 e G2 no que diz respeito ao desempenho nos subtestes que compõem ICV, IOP e IVP da WISC-IV e; 6) análise clínico-qualitativa dos resultados

apresentados pelas crianças de G1 em instrumentos de rastreio da presença de alterações psicoafetivas.

O método escolhido para a discussão dos dados foi o da construção da explanação, buscando explicar o fenômeno apresentado a partir de um conjunto presumido de elos causais, refletindo as proposições teóricas adotadas (Yin, 2005).

6.3. Resultados

As etapas de análises 1, 2 e 3 foram conduzidas por meio do Teste \ddot{U} de Mann-Whitney, em que os resultados obtidos pelos participantes das duas populações clínicas (G1 e G2) foram comparados com os dados oriundos do desempenho dos respectivos grupos-controle (G3 e G4), bem como entre si, conforme apresentado nas tabelas 25 a 29.

Tabela 25 – Diferenças de desempenho entre G1 e G3, bem como entre G2 e G4 no domínio verbal

| Escore | Etapas de análise | Grupos | Média/DP | Posição Média | \ddot{U}/W | p |
|--|-------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|---------|
| ICV WISC-IV | G1 x G3 | G1 (n=11) | 78,91(14,55) | 6,45 | 5/71 | <0,001* |
| | | G3 (n=11) | 103,73(6,48) | 16,55 | | |
| | G2 x G4 | G2 (n=09) | 96,89(11,37) | 6,33 | 12/57 | 0,011* |
| | | G4 (n=09) | 110,33(9,12) | 12,67 | | |
| Subteste Compreensão WISC-IV | G1 x G2 | G1 (n=11) | 78,91(14,55) | 7,45 | 16/82 | 0,010* |
| | | G2 (n=09) | 96,89(11,37) | 14,22 | | |
| | G1 x G3 | G1 (n=11) | 7,18(2,31) | 7,41 | 15,5/81,5 | 0,002* |
| | | G3 (n=11) | 10,09(1,75) | 15,59 | | |
| G2 x G4 | G2 (n=09) | 9,56(2,40) | 7,72 | 24,5/69,5 | 0,151 | |
| | G4 (n=09) | 11,00(1,41) | 11,28 | | | |
| Subteste de Leitura de Palavras e Pseudopalavras PROLEC | G1 x G2 | G1 (n=11) | 7,18(2,31) | 8,14 | 23,5/89,5 | 0,045* |
| | | G2 (n=09) | 9,56(2,40) | 13,39 | | |
| | G1 x G3 | G1 (n=11) | 51,14(3,89) | 4,79 | 5,5/33,5 | 0,011* |
| | | G3 (n=11) | 56,57(2,37) | 10,21 | | |
| G2 x G4 | G2 (n=09) | 56,00 (2,44) | 8,13 | 29/65 | 0,747 | |
| | G4 (n=09) | 56,71(1,89) | 8,88 | | | |

Nota: DP=Desvio-padrão; G1 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal; G2 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas apenas à neurocirurgia; G3 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G1 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; G4 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G2 em número, sexo, idade,

tipo de escola e nível socioeconômico; \bar{U} = valor de \bar{U} de Mann-Whitney derivado da análise de dados; W = valor de W de Wilcoxon derivado da análise de dados; p = valor da significância estatística obtida através da comparação entre os grupos, assinalada com asteriscos quando igual ou inferior a 0,05, indicando a rejeição da hipótese nula. Destaca-se que na tarefa de Leitura de Palavras e Pseudopalavras do PROLEC não foi realizada a análise estatística inferencial entre os dois grupos clínicos, uma vez que não se dispõe de normas padronizadas para a referida atividade.

Tabela 26 – Diferenças de desempenho entre G1 e G3, bem como entre G2 e G4 no domínio não-verbal

| Escore | Etapas de análise | Grupos | Média/DP | Posição Média | \bar{U} /W | p |
|---|-------------------|-----------|---------------|---------------|--------------|---------|
| IOP WISC-IV | G1 x G3 | G1 (n=11) | 78,45(11,63) | 6,68 | 7,5/73,5 | <0,001* |
| | | G3 (n=11) | 101,82(11,81) | 16,32 | | |
| | G2 x G4 | G2 (n=09) | 97,78(13,36) | 8,33 | 30/75 | 0,349 |
| | | G4 (n=09) | 105,78(8,74) | 10,67 | | |
| | G1 x G2 | G1 (n=11) | 78,45(11,63) | 7,36 | 15/81 | 0,007* |
| | | G2 (n=09) | 97,78(13,36) | 14,33 | | |
| IVP WISC-IV | G1 x G3 | G1 (n=11) | 71,18(17,44) | 6,91 | 10/76 | <0,001* |
| | | G3 (n=11) | 98,55(12,24) | 16,09 | | |
| | G2 x G4 | G2 (n=09) | 88,00(11,05) | 6,11 | 10/55 | 0,006* |
| | | G4 (n=09) | 104,44(9,16) | 12,89 | | |
| | G1 x G2 | G1 (n=11) | 71,18(17,44) | 8,00 | 22/88 | 0,036* |
| | | G2 (n=09) | 88,00(11,05) | 13,56 | | |
| Subteste Cubos WISC-IV | G1 x G3 | G1 (n=11) | 5,45(2,20) | 6,77 | 8/74,5 | <0,001* |
| | | G3 (n=11) | 10,18(2,52) | 16,23 | | |
| | G2 x G4 | G2 (n=09) | 9,67(3,12) | 9,50 | 40,5/85,5 | 1,000 |
| | | G4 (n=09) | 10,44(2,12) | 9,50 | | |
| | G1 x G2 | G1 (n=11) | 5,45(2,20) | 7,23 | 13,5/79,5 | 0,004* |
| | | G2 (n=09) | 9,67(3,12) | 14,50 | | |
| Subteste Aritmética WISC-IV (com lápis e papel) | G1 x G3 | G1 (n=11) | 4,83(2,99) | 3,67 | 1/22 | 0,004* |
| | | G3 (n=11) | 10,00(1,67) | 9,33 | | |
| | G2 x G4 | G2 (n=09) | 10,33(2,50) | 4,67 | 7/28 | 0,071 |
| | | G4 (n=09) | 12,83(1,72) | 8,33 | | |
| | G1 x G2 | G1 (n=11) | 4,83(2,99) | 3,83 | 2/23 | 0,009* |
| | | G2 (n=09) | 10,33(2,50) | 9,17 | | |
| Figuras Complexas de Rey-Osterrieth (CÓPIA) | G1 x G3 | G1 (n=11) | 81,82(18,56) | 7,32 | 14,5/80,5 | 0,001* |
| | | G3 (n=11) | 100,91(7,91) | 15,68 | | |
| | G2 x G4 | G2 (n=09) | 97,89(18,33) | 9,83 | 37,5/82,5 | 0,791 |
| | | G4 (n=09) | 96,56(14,51) | 9,17 | | |
| | G1 x G2 | G1 (n=11) | 81,82(18,56) | 8,09 | 23/89 | 0,044* |
| | | G2 (n=09) | 97,89(18,33) | 13,44 | | |
| Figuras Complexas de Rey-Osterrieth (MEMÓRIA) | G1 x G3 | G1 (n=11) | 96,73(11,12) | 8,86 | 31,3/97,5 | 0,056 |
| | | G3 (n=11) | 105,91(10,44) | 14,14 | | |
| | G2 x G4 | G2 (n=09) | 105,44(15,07) | 8,89 | 35/80 | 0,625 |
| | | G4 (n=09) | 107,22(8,94) | 10,11 | | |
| | G1 x G2 | G1 (n=11) | 96,73(11,12) | 12,22 | 34/100 | 0,238 |

| | | | | | | |
|--|---------|-----------|---------------|-------|-----------|---------------|
| | | G2 (n=09) | 105,44(15,07) | 9,09 | | |
| Teste dos Blocos de Corsi (Ordem Direta) | G1 x G3 | G1 (n=11) | 6,27(2,00) | 9,55 | 39/105 | 0,150 |
| | | G3 (n=11) | 7,82(1,44) | 13,45 | | |
| | G2 x G4 | G2 (n=09) | 7,89(1,45) | 8,33 | 30/75 | 0,349 |
| | | G4 (n=09) | 9,00(2,44) | 10,67 | | |
| Teste dos Blocos de Corsi (Ordem Inversa) | G1 x G3 | G1 (n=11) | 5,73(2,90) | 8,41 | 26,5/92,5 | 0,023* |
| | | G3 (n=11) | 8,73(2,19) | 14,59 | | |
| | G2 x G4 | G2 (n=09) | 8,00(1,80) | 6,28 | 11,5/56,5 | 0,008* |
| | | G4 (n=09) | 10,00(1,00) | 12,72 | | |
| Teste dos Blocos de Corsi (Escore Total) | G1 x G3 | G1 (n=11) | 12,00(4,60) | 8,36 | 26/92 | 0,023* |
| | | G3 (n=11) | 16,55(3,47) | 14,64 | | |
| | G2 x G4 | G2 (n=09) | 15,89(3,14) | 7,06 | 18,5/63,5 | 0,050* |
| | | G4 (n=09) | 19,00(2,73) | 11,94 | | |
| Prova de Aritmética de Capovilla, Montiel e Capovilla (2006) | G1 x G3 | G1 (n=11) | 37,29(8,20) | 4,14 | 1/29 | 0,001* |
| | | G3 (n=11) | 50,86(4,14) | 10,86 | | |
| | G2 x G4 | G2 (n=09) | 51,14(7,51) | 6,71 | 19/47 | 0,481 |
| | | G4 (n=09) | 54,57(5,41) | 8,29 | | |
| TAC de Montiel e Capovilla (2007) Pontuação Parte 1 | G1 x G3 | G1 (n=11) | 23,00(14,79) | 8,27 | 25/91 | 0,019* |
| | | G3 (n=11) | 38,55(10,13) | 14,73 | | |
| | G2 x G4 | G2 (n=09) | 39,11(12,66) | 8,56 | 32/77 | 0,441 |
| | | G4 (n=09) | 42,56(9,43) | 10,44 | | |
| TAC de Montiel e Capovilla (2007) Pontuação Parte 3 | G1 x G3 | G1 (n=11) | 25,00(8,19) | 6,95 | 14,5/69,5 | 0,007* |
| | | G3 (n=11) | 37,50(7,24) | 14,05 | | |
| | G2 x G4 | G2 (n=09) | 30,67(5,83) | 6,72 | 15,5/60,5 | 0,027* |
| | | G4 (n=09) | 38,44(6,00) | 12,28 | | |

Nota: DP=Desvio-padrão; G1 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal; G2 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas apenas à neurocirurgia; G3 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G1 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; G4 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G2 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; \bar{U} = valor de \bar{U} de Mann-Whitney derivado da análise de dados; W = valor de W de Wilcoxon derivado da análise de dados; p = valor da significância estatística obtida através da comparação entre os grupos, assinalada com asteriscos quando igual ou inferior a 0,05, indicando a rejeição da hipótese nula. Destaca-se que nas tarefas Blocos de Corsi (ordem direta, ordem inversa e total), na Prova de Aritmética de Capovilla, Montiel e Capovilla (2006) e no Teste de Atenção por Cancelamento de Montiel e Capovilla (2007) não foi realizada a análise estatística inferencial entre os dois grupos clínicos, uma vez que não se dispõe de normas padronizadas para a referida atividade.

Tabela 27 – Diferenças de desempenho entre G1 e G3, bem como entre G2 e G4 nos subtestes que compõem ICV na WISC-IV

| Escore | Etapa de análise | Grupos | Média/DP | Posição Média | \bar{U} /W | p |
|------------------------------|------------------|-----------|-------------|---------------|--------------|-----------------|
| Subteste Semelhanças WISC-IV | G1 x G3 | G1 (n=11) | 5,55(2,80) | 6,73 | 8/74 | < 0,001* |
| | | G3 (n=11) | 10,27(1,67) | 16,27 | | |
| | G2 x G4 | G2 (n=09) | 7,67(2,34) | 6,00 | 9/54 | 0,004* |
| | | G4 (n=09) | 11,44(2,12) | 13,00 | | |

| | | | | | | |
|------------------------------------|-----------|-------------|-------------|-----------|-----------|---------|
| Subteste Vocabulário WISC-IV | G1 x G2 | G1 (n=11) | 5,55(2,80) | 8,55 | 28/94 | 0,101 |
| | | G2 (n=09) | 7,67(2,34) | 12,89 | | |
| | G1 x G3 | G1 (n=11) | 6,73(2,72) | 6,50 | 5,5/71,5 | <0,001* |
| | | G3 (n=11) | 11,36(1,12) | 16,50 | | |
| G2 x G4 | G2 (n=09) | 11,00(2,39) | 7,78 | 25/70 | 0,168 | |
| | G4 (n=09) | 12,78(2,38) | 11,22 | | | |
| Subteste Compreensão WISC-IV | G1 x G2 | G1 (n=11) | 6,73(2,72) | 7,14 | 12,5/78,5 | 0,003* |
| | | G2 (n=09) | 11,00(2,39) | 14,61 | | |
| | G1 x G3 | G1 (n=11) | 7,18(2,31) | 7,41 | 15,5/81,5 | 0,002* |
| | | G3 (n=11) | 10,09(1,75) | 15,59 | | |
| G2 x G4 | G2 (n=09) | 9,56(2,40) | 7,72 | 24,5/69,5 | 0,151 | |
| | G4 (n=09) | 11,00(1,41) | 11,28 | | | |
| G1 x G2 | G1 (n=11) | 7,18(2,31) | 8,14 | 23,5/89,5 | 0,045* | |
| | G2 (n=09) | 9,56(2,40) | 13,39 | | | |

Nota: DP=Desvio-padrão; G1 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinal; G2 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas apenas à neurocirurgia; G3 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G1 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; G4 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G2 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; \bar{U} = valor de \bar{U} de Mann-Whitney derivado da análise de dados; W = valor de W de Wilcoxon derivado da análise de dados; p = valor da significância estatística obtida através da comparação entre os grupos, assinalada com asteriscos quando igual ou inferior a 0,05, indicando a rejeição da hipótese nula.

Tabela 28 – Diferenças de desempenho entre G1 e G3, bem como entre G2 e G4 nos subtestes que compõem IVP na WISC-IV

| Escore | Etapas de análise | Grupos | Média/DP | Posição Média | \bar{U} /W | p |
|--|-------------------|-------------|-------------|---------------|--------------|---------|
| Subteste Código WISC-IV | G1 x G3 | G1 (n=11) | 4,45(3,29) | 6,86 | 9,5/75,5 | <0,001* |
| | | G3 (n=11) | 10,09(2,66) | 16,14 | | |
| | G2 x G4 | G2 (n=09) | 7,67(2,06) | 6,67 | 15/60 | 0,023* |
| | | G4 (n=09) | 10,44(2,35) | 12,33 | | |
| Subteste Procurar Símbolos WISC-IV | G1 x G2 | G1 (n=11) | 4,45(3,29) | 8,05 | 22,5/88,5 | 0,038* |
| | | G2 (n=09) | 7,67(2,06) | 13,50 | | |
| | G1 x G3 | G1 (n=11) | 5,82(2,71) | 7,41 | 15,5/81,5 | 0,002* |
| | | G3 (n=11) | 9,73(2,14) | 15,59 | | |
| G2 x G4 | G2 (n=09) | 8,11(2,08) | 6,11 | 10/55 | 0,006* | |
| | G4 (n=09) | 11,11(1,69) | 12,89 | | | |
| G1 x G2 | G1 (n=11) | 5,82(2,71) | 8,36 | 26/92 | 0,071 | |
| | G2 (n=09) | 8,11(2,08) | 13,11 | | | |

Nota: DP=Desvio-padrão; G1 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinal; G2 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas apenas à neurocirurgia; G3 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G1 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; G4 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G2 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; \bar{U} = valor de \bar{U} de Mann-Whitney derivado da análise de dados; W = valor de W de Wilcoxon derivado da análise de dados; p = valor da significância estatística obtida através da comparação entre os grupos, assinalada com asteriscos quando igual ou inferior a 0,05, indicando a rejeição da hipótese nula.

Tabela 29 – Diferenças de desempenho entre G1 e G3, bem como entre G2 e G4 nos subtestes que compõem IOP na WISC-IV

| Escore | Etapa de análise | Grupos | Média/DP | Posição Média | Ü/W | p |
|--|------------------|-----------|-------------|---------------|-----------|---------|
| Subteste Cubos WISC-IV | G1 x G3 | G1 (n=11) | 5,45(2,20) | 6,77 | 8/74,5 | <0,001* |
| | | G3 (n=11) | 10,18(2,52) | 16,23 | | |
| | G2 x G4 | G2 (n=09) | 9,67(3,12) | 9,50 | 40,5/85,5 | 1,000 |
| | | G4 (n=09) | 10,44(2,12) | 9,50 | | |
| | G1 x G2 | G1 (n=11) | 5,45(2,20) | 7,23 | 13,5/79,5 | 0,004* |
| | | G2 (n=09) | 9,67(3,12) | 14,50 | | |
| Subteste Conceitos Figurativos WISC-IV | G1 x G3 | G1 (n=11) | 7,45(2,50) | 6,82 | 9/75 | <0,001* |
| | | G3 (n=11) | 10,91(1,49) | 16,18 | | |
| | G2 x G4 | G2 (n=09) | 10,00(3,16) | 8,67 | 33/78 | 0,502 |
| | | G4 (n=09) | 11,11(2,20) | 10,33 | | |
| | G1 x G2 | G1 (n=11) | 7,45(2,50) | 8,14 | 23,5/89,5 | 0,046* |
| | | G2 (n=09) | 10,00(3,16) | 13,39 | | |
| Subteste Raciocínio Matricial WISC-IV | G1 x G3 | G1 (n=11) | 6,64(2,20) | 8,00 | 22/88 | 0,010* |
| | | G3 (n=11) | 9,73(2,68) | 15,00 | | |
| | G2 x G4 | G2 (n=09) | 9,33(3,24) | 8,00 | 27/72 | 0,228 |
| | | G4 (n=09) | 11,33(1,32) | 11,00 | | |
| | G1 x G2 | G1 (n=11) | 6,64(2,20) | 8,50 | 27,5/93,5 | 0,091 |
| | | G2 (n=09) | 9,33(3,24) | 12,94 | | |

Nota: DP=Desvio-padrão; G1 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas à neurocirurgia, quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal; G2 = crianças e adolescentes do grupo clínico submetidas apenas à neurocirurgia; G3 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G1 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; G4 = crianças e adolescentes saudáveis pareados com G2 em número, sexo, idade, tipo de escola e nível socioeconômico; Ü = valor de Ü de Mann-Whitney derivado da análise de dados; W = valor de W de Wilcoxon derivado da análise de dados; p = valor da significância estatística obtida através da comparação entre os grupos, assinalada com asteriscos quando igual ou inferior a 0,05, indicando a rejeição da hipótese nula.

6.4. Discussão dos resultados

Os dados ora obtidos sugerem importantes direções conceituais a respeito do perfil apresentado por crianças com tumor de fossa posterior submetidas à radioterapia crânio-espinhal.

Inicialmente, é importante salientar que o domínio verbal se configurou como um domínio de fragilidade tanto entre as crianças submetidas apenas à neurocirurgia quanto entre as crianças submetidas ao protocolo de tratamento completo, tendo sido verificadas diferenças importantes entre os dois subgrupos clínicos e o seus respectivos grupos-controle no Índice

Compreensão Verbal da WISC-IV ($p=0,011$ e $p<0,001$). Todavia, foram verificadas diferenças importantes entre os dois grupos clínicos nesse domínio, com resultados que sugerem que as crianças e adolescentes submetidos à quimioterapia e radioterapia apresentam prejuízos mais acentuados ($p=0,010$).

O subteste Compreensão – que avalia primordialmente o julgamento e a maturidade social, o conhecimento de normas socioculturais, o raciocínio prático, a capacidade para avaliar experiências passadas e o pensamento abstrato (Cunha, 2000) – diferenciou o desempenho dos participantes tratados com protocolo completo em relação aos seus pares ($p=0,002$), demonstrando maior dificuldade desse grupo clínico nas habilidades mencionadas. As crianças e adolescentes submetidos a tratamento exclusivamente neurocirúrgico não apresentaram dificuldades nessa dimensão, tendo apresentado resultados semelhantes aos resultados obtidos pelo grupo controle, ao mesmo tempo em que demonstraram diferenças significativas relativamente ao grupo de crianças submetidas à quimioterapia e à radioterapia ($p=0,045$).

No que concerne aos processos de leitura, o padrão observado no subteste Compreensão se manteve. As crianças submetidas ao protocolo completo apresentaram dificuldades em relação ao seu grupo controle ($p=0,011$), enquanto as crianças tratadas com neurocirurgia apresentaram desempenho condizente com o que se espera para seu nível de desenvolvimento.

O grupo de crianças e adolescentes submetidos ao tratamento complementar concentrou a maior parte dos resultados desfavoráveis no domínio não-verbal quando comparado ao grupo de crianças e adolescentes saudáveis e ao grupo de crianças e adolescentes submetidos apenas à neurocirurgia. No índice Organização Perceptual ($p<0,001$), subteste Cubos ($p<0,001$), subteste Aritmética ($p=0,004$), Teste de cópia das Figuras Complexas de Rey ($p=0,001$), Prova de Aritmética de Capovilla, Montiel e Capovilla

(2006) ($p=0,001$) e na parte 1 do Teste de Atenção por Cancelamento de Montiel e Capovilla (2007) ($p=0,019$), as crianças submetidas à radioterapia crânio-espinhal obtiveram resultados significativamente inferiores aos do grupo controle de crianças saudáveis. Em IOP ($p=0,007$), IVP ($p=0,036$), Cubos ($p=0,004$), Aritmética ($p=0,009$) e no Teste de Cópia das Figuras Complexas de Rey ($p=0,044$), houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos clínicos em favor das crianças que foram submetidas apenas à neurocirurgia. Na tarefa de reprodução por memória do Teste das Figuras Complexas de Rey, entretanto, não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas em nenhuma das três análises realizadas.

Em quatro domínios, todavia, houve rebaixamento no desempenho de ambos os grupos clínicos em relação aos respectivos grupos-controle: Índice Velocidade de Processamento ($p<0,001$; $p=0,006$), Blocos de Corsi – Escore Total ($p=0,023$; $p=0,050$), Blocos de Corsi – ordem inversa ($p=0,023$; $p=0,008$), e na parte 3 do Teste de Atenção por Cancelamento de Montiel e Capovilla (2007) ($p=0,007$; $p=0,027$). Em IVP, entretanto, o desempenho das crianças e adolescentes de G1 foi significativamente inferior ao de crianças tratadas com neurocirurgia, indicando maiores prejuízos de participantes submetidos à radioterapia nesse domínio.

No escore total dos Blocos de Corsi, que avalia a memória visual e a memória de trabalho visoespacial, este padrão se manteve, com os dois grupos clínicos apresentando-se significativamente discrepantes entre si e o pior desempenho obtido pelas crianças e adolescentes submetidos à radioterapia ($p=0,043$). Analisando-se os resultados na ordem direta e inversa, subtarefas que compõem o teste e avaliam diferentes domínios mnemônicos, observa-se que na ordem direta os participantes dos grupos clínicos não apresentaram rebaixamentos significativos em relação aos respectivos grupos-controle ($p=0,150$; $p=0,349$).

Este resultado sugere que os dois grupos de crianças e adolescentes diagnosticados com tumores de fossa posterior compartilham alterações executivas no domínio da memória

de trabalho visual, reforçando a relevância do cerebelo para o domínio executivo e, mais precisamente, para a memória de trabalho. Entretanto, no que diz respeito à memória visual mais básica, que não demanda fortemente processos executivos para sua realização, as crianças submetidas à radioterapia obtiveram resultado significativamente inferior ($p=0,053$). Tal dado é consistente com o reconhecimento de que o princípio da lateralidade e assincronia hemisférica também se aplica ao sistema de memória do lobo temporal medial, de forma que à esquerda, essa estrutura participa da memória para material verbal e, à direita, participa da memória para material não-verbal (Lezak et al., 2012). Uma vez que se acredita que apenas a radioterapia interfira no funcionamento do hemisfério direito, as discrepâncias entre os dois grupos clínicos nesse domínio se justifica.

Já na parte 3 do TAC de Montiel e Capovilla (2007), que avalia a atenção alternada, ambos os grupos clínicos se diferenciaram em relação aos respectivos grupos-controle. É importante ressaltar que as dificuldades na velocidade de processamento podem ter contribuído para o rebaixamento neste instrumento, de modo a não ser possível inferir a presença de alteração nos sistemas atencionais com base neste resultado.

Em síntese, os resultados demonstram que as crianças e adolescentes tratados apenas pela via cirúrgica e aqueles pacientes tratados com neurocirurgia, quimioterapia e radioterapia crânio-espinhal compartilharam alterações em ICV, IVP, Blocos de Corsi (ordem inversa e escore total) e parte 3 do TAC de Montiel e Capovilla (2007). Os demais domínios, tanto verbais quanto não-verbais, configuraram-se como pontos de fragilidade apenas entre os participantes submetidos à radiação craniana.

Visando melhor compreender as diferenças e semelhanças entre os dois grupos clínicos no que se refere aos domínios em que ambos apresentaram rebaixamentos, realizou-se uma análise complementar envolvendo os subtestes que compõem ICV, IOP e IVP.

Em ICV, observou-se que o rebaixamento do grupo de crianças e adolescentes diagnosticados com tumores de curso clínico benigno se deveu a um baixo desempenho no subteste Semelhanças quando comparados aos seus pares ($p=0,004$), enquanto para crianças com meduloblastoma este rebaixamento associou-se a baixo desempenho nos três subtestes que compõem o índice: Semelhanças ($p<0,001$), Vocabulário ($p<0,001$) e Compreensão ($p=0,002$). Ressalta-se ainda que os grupos clínicos não se diferenciaram entre si no que tange ao subteste Semelhanças, indicando que ambos apresentam alterações importantes na conceptualização e no pensamento abstrato, bem como na distinção entre aspectos essenciais de não-essenciais, capacidades envolvidas na realização dessa tarefa (Cunha, 2000).

Por outro lado, observou-se que em Vocabulário ($p=0,003$) e Compreensão ($p=0,045$), houve diferenças importantes no desempenho dos grupos clínicos, o qual, para crianças e adolescentes tratados pela via cirúrgica, esteve dentro do esperado em relação aos pares e, para crianças e adolescentes submetidos ao tratamento completo, apresentou-se significativamente rebaixado. Este dado sugere que, além das mencionadas dificuldades no âmbito do julgamento e maturidade social, habilidades exigidas no subteste Compreensão, as crianças submetidas à radioterapia aparentam apresentar dificuldades no conhecimento semântico, no desenvolvimento da linguagem, na formação de conceitos verbais ou na memória de longo prazo (Cunha, 2000; Rueda, Noronha, Sisto, Santos & Castro, 2013).

As habilidades verbais exigidas no subteste Vocabulário são apontadas como vulneráveis à presença de lesão cerebral. Assim como outras medidas verbais, Vocabulário é relativamente sensível a lesões no hemisfério esquerdo; pacientes com lesões no hemisfério direito, por sua vez, podem tender a fornecer definições mais prolixas e, não raramente, restritivas e de baixo nível de generalização e abstração (Lezak et al., 2012).

Todavia, é importante ressaltar que, em caso de dano cerebral bilateral ou difuso, como as lesões provocadas pela radioterapia, Vocabulário se encontra entre os subtestes

menos afetados das escalas Wechsler. Adicionalmente, é importante destacar que, em contexto de desenvolvimento típico, o desempenho nesse domínio sofre forte influência educacional e, principalmente, sociocultural, sendo o seu desenvolvimento intensamente relacionado às experiências precoces de socialização (Lezak et al., 2012).

Sendo assim, diante da ausência de uma avaliação prévia à doença e ao tratamento, da reconhecida influência sociocultural sobre tais habilidades e da situação de vulnerabilidade socioeconômica em que se encontram muitas das crianças e adolescentes participantes, deve haver cautela em se atribuir unicamente à lesão e ao tratamento as dificuldades apresentadas por crianças com meduloblastoma nesse domínio. Por outro lado, não se descarta a possibilidade de que as duas influências se somem na produção de tais alterações, de modo que uma possível defasagem semântico-verbal prévia seja acentuada pelos efeitos neurotóxicos da terapia antineoplásica.

No índice Velocidade de Processamento, segundo domínio de fragilidade compartilhado entre os dois grupos de crianças e adolescentes com tumores de fossa posterior, o perfil obtido por ambos na análise dos subtestes foi semelhante. Tanto em Código quanto em Procurar Símbolos, o desempenho dos grupos clínicos apresentou-se significativamente discrepante dos pares ($p < 0,001$ e $0,023$ para Código, e $p = 0,002$ e $0,006$ para Procurar Símbolos). No que concerne à comparação dos dois grupos clínicos entre si, observa-se que Procurar Símbolos não resultou em diferenças importantes, ao passo que em Código o desempenho das crianças submetidas à radioterapia foi significativamente mais baixo que o de crianças com astrocitoma ($p = 0,038$).

Código consiste no subteste mais consistentemente sensível a dano cerebral, independentemente do local atingido. Além da velocidade de processamento, esse instrumento mensura a memória de curto prazo, a percepção visual, a coordenação visual e motora, a amplitude visual, a flexibilidade cognitiva, a atenção e a motivação, bem como o

processamento visual e sequencial, a persistência motora e a atenção sustentada (Lezak et al., 2012; Rueda et al., 2013).

O subteste Procurar Símbolos, por sua vez, mede a velocidade de processamento, a organização perceptual e espacial, a atenção, a inspeção e a discriminação visual, a memória de curto prazo, a flexibilidade cognitiva, a coordenação visomotora e a acurácia (Cunha, 2000). Embora somente Código tenha resultado em discrepâncias significativas entre os dois grupos clínicos, salienta-se que em Procurar Símbolos o desempenho dos participantes com meduloblastoma foi mais baixo, tendendo à significância.

Ambos os subtestes que compõem o índice Velocidade de Processamento envolvem habilidades que podem estar comprometidas em crianças com tumores de fossa posterior de uma forma geral. Por atingir com frequência o cerebelo, alterações motoras transitórias ou mais duradouras são comuns entre os sobreviventes, aspecto que isoladamente pode resultar em dificuldades em ambas as tarefas, uma vez que são de natureza grafomotora e, no caso de Código, acrescenta-se a natureza visoconstrutiva. Dessa forma, as alterações motoras associadas à lesão cerebelar focal podem ser o elo que une as alterações de ambos os grupos nesse domínio.

Por outro lado, deve ser ressaltado que ambos os subtestes apresentam forte exigência de velocidade de processamento, tanto mental quanto motora. Alterações na velocidade de processamento são mais frequentemente atribuídas ao tratamento radioterápico, por sua relação direta com lesões à substância branca, mas alguns estudos têm relatado que é possível haver degeneração axonal e perda de substância branca supratentorial após lesão cerebelar focal, tanto devido à pressão intraventricular e à hidrocefalia (capaz de causar redução da perfusão e edema tecidual, com efeitos tóxicos sobre a substância branca periventricular), quanto por prejuízos causados pela lesão focal à extremidade cerebelar das conexões cerebelo-corticais (que pode levar a uma degeneração axonal supratentorial e à redução na

substância branca, especialmente na região parietal – que serve às funções motoras com participação do cerebelo – e frontal – responsável por funções cognitivas complexas cuja participação cerebelar vem sendo amplamente reconhecida) (Rueckriegel, Bruhn, Thomale & Hernáiz Driever, 2015; Rueckriegel et al., 2010).

No que diz respeito ao Índice Organização Perceptual, a análise de subtestes revelou rebaixamentos significativos apenas entre os participantes submetidos à quimioterapia e radioterapia. Em Cubos, subteste reconhecido como a melhor medida de organização visoespacial das Escalas Wechsler (Lezak et al., 2012), os participantes de G1 obtiveram importante rebaixamento em comparação tanto com o seu grupo controle (G3) ($p < 0,001$), quanto com crianças e adolescentes de G2 ($p = 0,004$).

O desempenho nessa tarefa tende a cair na presença de lesões cerebrais de qualquer natureza, dado que sugere a influência de múltiplos fatores. Sabe-se, contudo, que o desempenho nessa tarefa está associado à atuação do hemisfério direito, notadamente do lobo parietal posterior. Lesões extensivas no hemisfério direito (que incluam o lobo parietal), danos severos ao córtex pré-frontal, ou perda neuronal severa provocada por doenças como o Alzheimer produzem dificuldades na realização dessa tarefa, as quais possuem distinta manifestação em cada caso particular (Lezak et al., 2012). A desmielinização global provocada pela radioterapia de crânio, cujo impacto é mais severo sobre a atuação do hemisfério direito (Rourke, 1995; Rourke et al., 2002), provavelmente está subjacente às dificuldades visoespaciais apresentadas pelas crianças submetidas à radioterapia.

O subteste Conceitos Figurativos mensura o nível de abstração e a habilidade de raciocinar e realizar categorizações com base em estímulos visuais (Rueda et al., 2013). Sua inclusão nessa escala se justifica por permitir, ao ser comparado com o desempenho do examinando em Semelhanças, uma dissociação entre os processos verbais e não-verbais de formação de conceitos (Lezak et al., 2012). Nessa tarefa, o grupo clínico de participantes

submetidos à quimioterapia e radioterapia apresentou desempenho significativamente inferior ao esperado relativamente ao grupo-controle de crianças saudáveis ($p < 0,001$), bem como em relação ao grupo de crianças submetidas exclusivamente à neurocirurgia ($p = 0,046$).

O desempenho dos grupos clínicos em Conceitos Figurativos revela uma importante dissociação: enquanto ambos apresentaram rebaixamentos significativos no subteste Semelhanças, que avalia o raciocínio abstrato e a formação de conceitos em sua variante verbal, somente as crianças submetidas à radioterapia apresentaram alterações em Conceitos Figurativos, que avalia o correlato da medida de abstração em sua variante visual.

A partir destes resultados, é possível levantar a hipótese de que as alterações nos processos de conceptualização verbal estejam relacionadas à lesão tumoral e neurocirúrgica sobre o cerebelo, enquanto as alterações na formação de conceitos não-verbais estariam mais fortemente associadas à ação do tratamento adjuvante. A perda de substância branca é referida como responsável pelo comprometimento na comunicação inter-hemisférica, afetando de forma decisiva as fibras comissurais presentes no corpo caloso, responsáveis pela integração inter-hemisférica (Rueckriegel et al., 2010). Tais prejuízos, por terem o potencial de causar falhas na comunicação visual-verbal promovida pelas fibras de associação inter-hemisféricas, podem estar no cerne dessa dificuldade, assim como se observa em pacientes com agenesia de corpo caloso (Chiappedi & Bejor, 2010; Paul et al., 2007).

O subteste Raciocínio Matricial é um instrumento não-verbal que avalia a inteligência fluida e a capacidade de conceptualização acerca das relações espaciais, de padrão e numéricas em estímulos visuais apresentados, desde uma abordagem mais concreta até uma abordagem mais complexa e abstrata (Lezak et al., 2012). Somente as crianças com meduloblastoma apresentaram dificuldades significativas nesse domínio ($p = 0,010$), enquanto as crianças com astrocitoma parecem manter intactas as habilidades requeridas por essa tarefa.

Testes baseados no paradigma matricial são fortemente dependentes da atuação do hemisfério direito em itens baseados em habilidades visoperceptivas (figuras incompletas em que o examinando deve apontar, dentre várias alternativas, aquela que apresenta correspondência visual com a parte ausente). Entretanto, na medida em que o teste avança, os itens passam a requerer do examinando o raciocínio analógico e abstrato, de modo a exigir mais fortemente a atuação do hemisfério esquerdo (Lezak et al., 2012).

Dessa forma, os itens mais complexos e abstratos, mesmo apresentados visualmente, exigem a atuação de mecanismos que não se restringem ao domínio não-verbal, de forma que testes baseados nesse paradigma não são suficientemente discriminativos dos efeitos de lesões unilaterais. Entretanto, em quadros de desconexão, como alguns casos de agenesia do corpo caloso, o desempenho em tais instrumentos é bastante inferior (Paul et al., 2007).

Dessa forma, as alterações apresentadas por crianças de G1 nesse domínio também podem estar associadas a prejuízos na comunicação inter-hemisférica, dificultando o estabelecimento de relações lógico-abstratas a partir de estímulos visuais. Adicionalmente, as dificuldades executivas no domínio da flexibilidade cognitiva, comumente reportadas em pacientes com lesões neoplásicas cerebelares, pode igualmente contribuir com a dificuldade apresentada nesse instrumento, na medida em que, para extrair inferências e relações a partir dos estímulos visuais, é preciso que o examinando os analise a partir de diferentes perspectivas e considere as diversas possibilidades subjacentes ao padrão apresentado.

6.4.1. Meduloblastoma de fossa posterior e hipótese do TNVA adquirido

Os dados ora apresentados revelaram que as crianças e adolescentes com tumores de fossa posterior submetidos a tratamento quimioterápico e radioterápico apresentam importantes desvios nos processos maturacionais e alterações no contexto de emergência das funções cognitivas e afetivas. A inserção de dois grupos controle no estudo possibilitou a

constatação de que o perfil resultante desse processo patológico incide tanto sobre funções mais confinadas à atuação do cerebelo, quanto sobre funções complexas e mais amplamente distribuídas, em decorrência dos danos difusos provocados pela radiação. Os dados revelaram um padrão dissociativo possivelmente resultante da discriminação das duas fontes de dano presentes nos dois grupos clínicos, cuja síntese pode ser observada na figura 5:

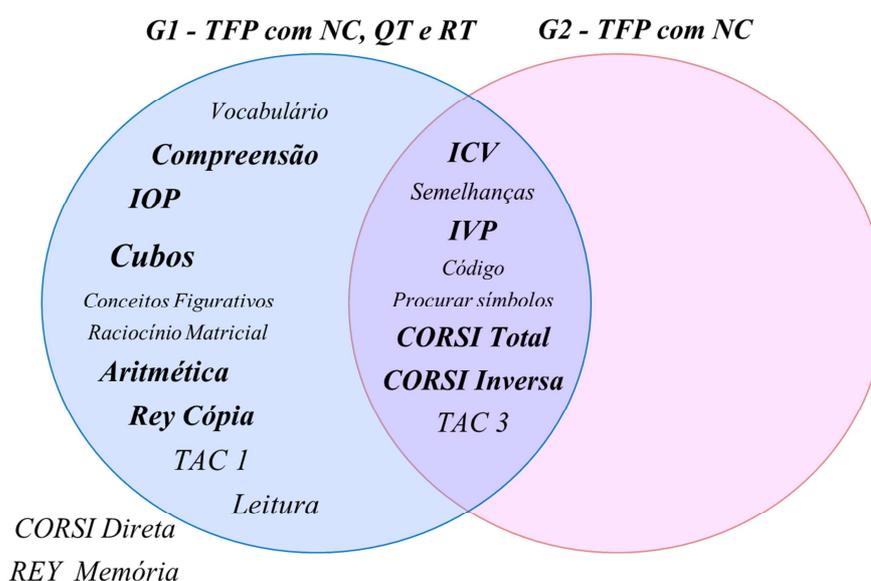


Figura 5 – Diagrama com o perfil obtido pelas crianças participantes a partir dos domínios utilizados para a identificação do TNVA²⁴

²⁴ Dentro dos círculos são apresentados os instrumentos em que o desempenho obtido foi inferior ao esperado. A parte central indica a interseção entre os grupos submetidos à radiação e apenas à neurocirurgia. TFP com NC=grupo de crianças e adolescentes submetidos apenas à neurocirurgia; TFP com NC, QT e RXT=grupo de crianças e adolescentes submetidos ao protocolo completo. Na área correspondente aos domínios afetados exclusivamente em G1 – em azul: Vocabulário=subteste Vocabulário da WISC-IV; Compreensão=subteste Compreensão da WISC-IV; IOP=Índice Organização Perceptual da WISC-IV; Cubos=subteste Cubos da WISC-IV; Conceitos Figurativos=subteste Conceitos Figurativos da WISC-IV; Raciocínio Matricial=subteste Raciocínio Matricial da WISC-IV; Aritmética=subteste Aritmética da WISC-IV e Prova de Aritmética de Capovilla, Montiel e Capovilla (2006); Rey Cópia=Teste de Cópia das Figuras Complexas de Rey; TAC 1=parte 1 do Teste de Atenção por Cancelamento de Montiel e Capovilla (2007); Leitura=subteste de Leitura de Palavras e Pseudopalavras das Provas de Avaliação dos Processos de Leitura – PROLEC. Na área correspondente à interseção entre ambos os grupos clínicos, apontando para rebaixamentos compartilhados para ambos os grupos clínicos: ICV=Índice Compreensão Verbal da WISC-IV; Semelhanças=subteste Semelhanças da WISC-IV; IVP=Índice Velocidade de Processamento da WISC-IV; Código=subteste Código da WISC-IV; Procurar Símbolos=subteste Procurar Símbolos da WISC-IV; CORSI Total=escore total no Teste dos Blocos de Corsi; CORSI Inversa=Teste dos Blocos de Corsi (ordem inversa); TAC 3=parte 3 do Teste de Atenção por Cancelamento de Montiel e Capovilla (2007); CORSI Direta=Teste dos Blocos de Corsi (ordem direta) e; Rey Memória=Teste de Memória das Figuras Complexas de Rey.

Tais achados revelam que as crianças e adolescentes de ambos os grupos de tumores de fossa posterior apresentaram alterações em comum no domínio verbal, na velocidade de processamento, na memória de trabalho visual e na alternância atencional. Entretanto, alterações em diferentes processos cognitivos aparentemente subjazeram a tais dificuldades, conforme a análise dos subtestes da WISC-IV evidenciou.

Com relação ao domínio verbal, foi possível observar que apenas alterações no raciocínio verbal abstrato e na formulação de conceitos verbais foram compartilhadas por ambos os grupos clínicos. Já no que tange à velocidade de processamento e coordenação visomotora, ambos os grupos clínicos experimentaram dificuldades.

Tendo em vista que esses foram os únicos domínios compartilhados pelos dois grupos, os quais têm em comum a presença de uma lesão expansiva cerebelar, sugere-se que estas alterações estejam atreladas primariamente ao impacto focal do tumor sobre o funcionamento cognitivo. Essa hipótese é reforçada pela presença de processos cognitivos de possível participação cerebelar nas alterações mencionadas.

Por ser um processo complexo e por envolver a atuação de diversos componentes cognitivos para funcionar adequadamente, o domínio da abstração e da formação de conceitos é sensível a alterações resultantes de lesões de diversas naturezas e localizações. A preservação da chamada “atitude abstrata” requer: 1) um sistema de organização perceptual intacto; 2) um estoque farto e acessível de material verbal/não-verbal aprendido e armazenado; 3) a integridade de interconexões corticais e subcorticais e dos padrões de interação que subjazem ao “pensamento”; 4) a capacidade de processar dois ou mais eventos mentais simultaneamente e, em caso de ser requerida a tradução da atividade cognitiva em comportamento; 5) sistemas de resposta motora suficientemente integrados à atividade cortical central, de modo a permitir a transformação da experiência conceitual em comportamento manifesto e; 6) um sistema de feedback de resposta em adequado

funcionamento, que permita o monitoramento e a modulação continuamente à ação (Lezak et al., 2012).

Segundo Lezak et al. (2012), muitos aspectos envolvidos no raciocínio conceitual incorporam domínios executivos, como o planejamento, e muitos aspectos do funcionamento executivo se beneficiam na presença de habilidades conceituais bem desenvolvidas. Assim, considerando essas confluências cognitivas, e tendo em vista que muitos desses componentes têm sua atuação mediada pelo córtex pré-frontal, é comum encontrar alterações executivas e de conceptualização em um mesmo perfil cognitivo pós-lesão.

Aparentemente, este processo igualmente ocorre em crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior, em que são encontradas alterações executivas decorrentes da interrupção de circuitos cerebelo-frontais associadas a importantes alterações no domínio da abstração. Levanta-se então a hipótese de que as alterações conceituais também teriam como origem prejuízos executivos, sendo a lesão cerebelar o elo que une os dois grupos clínicos no que diz respeito à manifestação de alterações nesse domínio.

No que concerne à velocidade de processamento, os instrumentos utilizados exigem tanto rapidez mental quanto motora (grafomotora)²⁵. Sabe-se que tanto a lesão cerebelar focal quanto a lesão provocada pela radioterapia são potenciais disparadoras de alterações sobre esse domínio. Em crianças com tumores de curso benigno, dificuldades podem tanto ocorrer pela perda tecidual confinada ao cerebelo e o consequente comprometimento de funções motoras, quanto por possível degeneração axonal de tratos cerebelo-corticais igualmente relevantes a tais funções.

Em crianças com tumores de alto risco, aos efeitos da lesão cerebelar focal são acrescidos os efeitos neurotóxicos da radioterapia, levando a alterações mais severas nesse

²⁵ Os resultados obtidos a partir da administração do Teste de Atenção por Cancelamento de Capovilla e Montiel (2007) foram incluídos na discussão deste domínio, uma vez que consideramos que as alterações na velocidade de processamento influenciaram mais fortemente o desempenho dos participantes do que os mecanismos atencionais, tendo em vista a associação de baixo número de acertos e baixo número de erros e omissões.

domínio. Sendo assim, as alterações na velocidade de processamento manifestas nos dois grupos têm duas origens, cerebelar e de substância branca, sendo a primeira modalidade aquela que os une. Dessa forma, acredita-se que as alterações na velocidade de processamento compartilhadas por crianças e adolescentes com tumores de fossa posterior de curso benigno e maligno são mediadas pela lesão cerebelar.

No domínio da memória visual e memória de trabalho visual, ambos os grupos se diferenciaram em relação aos respectivos grupos-controle e entre si. Este resultado revela que existem alterações no domínio da memória visual e memória de trabalho visual associadas às duas fontes de dano. Contudo, a diferença obtida entre ambos os grupos clínicos em favor dos participantes não submetidos à radioterapia crânio-espinhal revela que a radioterapia acentua os prejuízos nesse domínio.

Por outro lado, para além dos domínios cujo comprometimento está associado ao funcionamento cerebelar, os domínios nos quais as alterações se circunscreveram ao perfil de crianças e adolescentes submetidos à radioterapia dão origem a um quadro fortemente semelhante àquele apresentado por crianças com TNVA.

Crianças e adolescentes com tumores de alto risco apresentaram alterações não-verbais importantes, em se destacando a visoespacialidade e visoconstrução e a atividade matemática. Alterações mais severas na velocidade de processamento mental e psicomotora, prejuízos ao domínio do julgamento e da maturidade social, à habilidade de resolver problemas novos que requerem o estabelecimento de relações e inferências, ao raciocínio abstrato visoespacial, associado ao frequente relato de pais e responsáveis a respeito de alterações psicoafetivas complementam o quadro sintomático e reforçam a semelhança com o transtorno descrito por Rourke et al. (2002).

De modo coerente com o modelo teorizado por Rourke, a presença de alterações de substância branca em crianças e adolescentes submetidos à radioterapia de crânio corresponde

a uma condição necessária para a emergência do fenótipo do TNVA. Embora a radioterapia não produza alterações confinadas a regiões corticais e subcorticais específicas, seu impacto é mais intenso sobre as habilidades regidas pelo hemisfério direito, cujo funcionamento é mais dependente da mielina presente em suas abundantes fibras longas de atuação inter-hemisférica.

O impacto diferenciado da radiação sobre o hemisfério direito se configura em condição suficiente para a emergência dos sintomas típicos ao quadro. O TNVA, portanto, seria a via sindrômica final compartilhada pelos tumores de fossa posterior tratados com neurocirurgia, quimioterapia e radioterapia e outras doenças ou disfunções neurológicas que afetam o funcionamento do hemisfério direito através de alterações na substância branca (Rourke et al., 2002).

Embora haja variações específicas a cada quadro neurológico e - no caso das crianças com meduloblastoma de fossa posterior submetidas à radioterapia, essas variações consistem no resultado da lesão cerebelar - os quadros associados ao TNVA compartilham alterações em fatores neuropsicológicos sobre os quais se funda a manifestação sintomática da síndrome (Glozman, 2002), baseados nas alterações de substância branca que os unem. Os danos à substância branca seriam, então, a raiz etiológica do TNVA, de modo que o perfil do transtorno estaria no cerne das diferenças encontradas entre o perfil das crianças e adolescentes com tumores de curso benigno e o perfil das crianças e adolescentes com quadros de alto risco, razão pela qual unificá-las em um mesmo grupo consiste em um importante erro metodológico.

Como as crianças e adolescentes submetidas ao tratamento completo são vítimas de duas fontes de dano cerebral, o perfil neuropsicológico resultante consiste na confluência entre os danos cerebelares localizados e os graves danos difusos provocados pela radiação, e da interação destes com o contexto maturacional do sistema nervoso. Por essa razão, essa

população tende a apresentar alterações mais globais, não se verificando as discrepâncias entre os domínios verbal e não-verbal típicas do TNVA de origem desenvolvimental.

O hemisfério direito tem como especialidade funcional o processamento de informações de natureza não-verbal, como padrões visuais complexos ou sinais auditivos não codificados em formato verbal (como música instrumental), localização geográfica visoespacial, o mapeamento cortical dos estados emocionais (reconhecimento dos padrões de sensações corporais associados a emoções, como raiva ou medo), a percepção corporal no espaço, apreciação do contexto em que se dão as informações verbais, a acurácia do processamento e a adequação da linguagem usada. Em síntese, o funcionamento do hemisfério direito está associado ao processamento *configuracional*, como relações espaciais tridimensionais, enquanto o hemisfério esquerdo é estruturado para o processamento *linear* de estímulos apresentados sequencialmente, como afirmações verbais, proposições matemáticas e a programação de sequências motoras (Lezak et al., 2012).

Uma vez que a especialidade funcional do hemisfério direito consiste na integração intermodal dos estímulos através de fibras longas e ricamente mielinizadas, e que a radioterapia provoca, dentre outras, alterações importantes nas fibras comissurais do corpo caloso (Blomstrand et al., 2012; Palmer et al., 2012), os sintomas apresentados por crianças e adolescentes de G1 irão refletir aspectos semelhantes a quadros de desconexão, bem como a disfunções no processamento configuracional, sintético e integrativo conduzido primordialmente pelo hemisfério direito (McDonald, 2002; Rourke, 1995).

Na próxima seção serão apresentadas, através de exemplos ilustrativos, as características associadas ao funcionamento do hemisfério direito e ao perfil do TNVA presentes no perfil neuropsicológico das crianças com meduloblastoma participantes do presente estudo.

6.4.2. Perfil do TNVA em crianças e adolescentes sobreviventes de meduloblastoma

a) Alterações no domínio da visoespacialidade

A habilidade visoespacial envolve componentes perceptivos visuais e espaciais e a capacidade visoconstrutiva envolve a associação destas a uma resposta motora. Pacientes com disfunções no hemisfério direito tendem a realizar atividades visoespaciais e visoconstrutivas através de abordagem fragmentada e caracterizada pela dificuldade na articulação entre os elementos da figura, devido à perda da configuração global do estímulo visoespacial a ser reproduzido. Com frequência, as produções visoconstrutivas em desenho se caracterizam pela ausência de importantes componentes do estímulo, por rotações, distorções de proporção e perspectiva e caráter repetitivo e detalhista, por focar na reprodução de elementos menores em detrimento da consideração da configuração global por eles formada (Lezak et al., 2012).

O desempenho dos participantes submetidos à radioterapia nesse domínio apresentou características semelhantes às supramencionadas, bem como caracterizadas por rebaixamentos significativos quando comparados aos grupos controle, conforme ilustrado nas figuras 6 e 7.

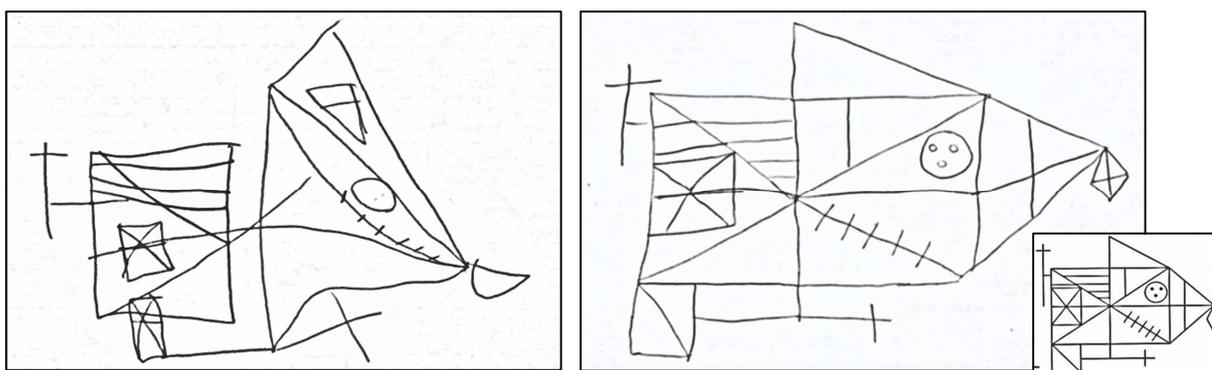


Figura 6 – Reprodução da tarefa de cópia do Teste das Figuras Complexas de Rey por dois participantes do estudo²⁶

²⁶ A figura à esquerda corresponde ao desempenho de criança de 12 anos, sexo feminino, diagnosticada com meduloblastoma de fossa posterior na primeira infância; e a figura à direita corresponde ao desempenho de criança de 12 anos saudável, com perfil socioeconômico correspondente ao perfil da criança do grupo clínico. A

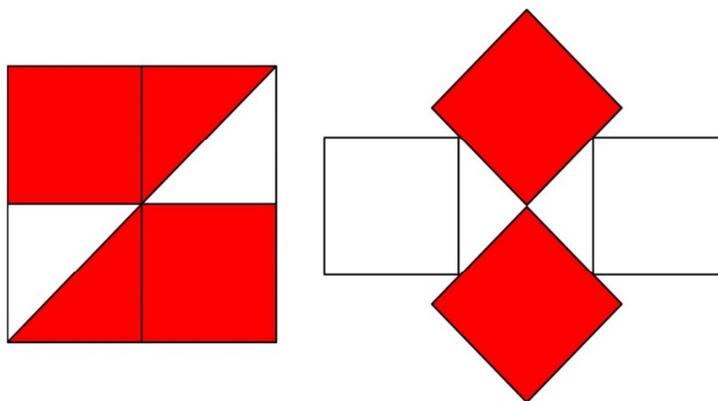


Figura 7 – Item número 8 do subteste Cubos da WISC-IV²⁷

O desempenho dos participantes de G1 foi caracterizado ainda, em alguns casos, por negligência do campo visual esquerdo, como aponta a figura 8 – possivelmente decorrente do acometimento do hemisfério direito, embora não se possa descartar a possibilidade de alterações nas habilidades de planejamento ou decorrentes de imaturidade.

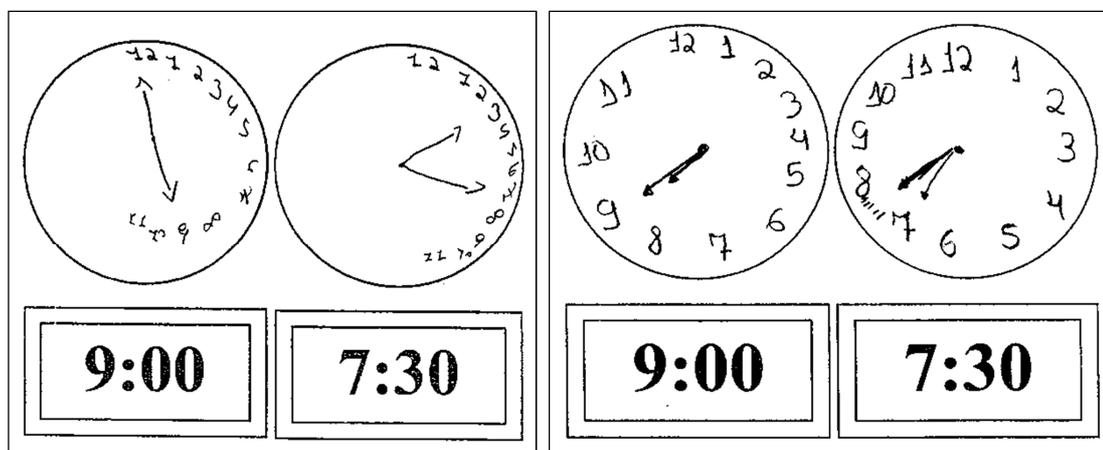


Figura 8 – Tarefa de desenho de um relógio²⁸

figura em detalhe ao lado direito, por sua vez, corresponde ao estímulo original no qual o examinando baseia sua reprodução.

²⁷ A figura à esquerda corresponde ao estímulo original no qual o examinando baseia sua reprodução. A figura à direita corresponde ao desempenho de criança de 12 anos diagnosticada com meduloblastoma de fossa posterior na primeira infância na reprodução visoconstrutiva do estímulo visual através dos cubos.

²⁸ Desempenho de adolescentes de 12 anos na tarefa de desenho de um relógio. À esquerda, participante de G1, 12 anos, sexo feminino. À direita, adolescente de 12 anos, sexo feminino, saudável e pareada com a participante de G1 em idade, sexo, tipo de escola e nível socioeconômico.

Dessa forma, observa-se a presença de dificuldades em ambos os domínios, visoespacialidade e visoconstrução, cujo aspecto obtido aproxima o perfil das crianças com tumores de fossa posterior de alto risco ao perfil característico de disfunção no hemisfério direito e, conseqüentemente, do perfil do TNVA.

b) Alterações visoespaciais e impacto na atividade matemática

Como mencionado anteriormente, muitos aspectos envolvidos no cálculo matemático são atribuídos à atuação do hemisfério direito, como a organização espacial dos elementos envolvidos em um problema, notadamente pela via escrita, ordenação, organização e construção de sentido acerca de estímulos complexos, raciocínio abstrato com apoio de estímulos visuais, dentre outros.

É sabido que a visoespacialidade consiste em uma habilidade de importância crucial ao desenvolvimento dos processos cognitivos envolvidos na atividade matemática. Para Luria (1966), nos primeiros estágios de desenvolvimento da atividade matemática, as operações matemáticas são baseadas nas relações visoespaciais expressas sob forma tridimensional na análise e na mensuração. Somente ao longo do desenvolvimento a atividade matemática ganha contorno abstrato e passa a envolver processos simbólicos. Apesar de tal progresso, mesmo em etapas avançadas de desenvolvimento da matemática, os mecanismos complexos envolvidos nessa atividade continuam mantendo importante conexão com as operações espaciais que a fundamentam desde estágios precoces de desenvolvimento (Luria, 1966).

Assim, a noção de número sempre se baseia, em maior ou menor grau, em algum sistema de coordenadas espaciais, que pode ser linear ou tabular. Nessa matriz espacial, o complexo sistema de relações determinadas pelo sistema decimal é erguido e, portanto, proporciona a base do conceito de número e das operações matemáticas realizadas através de números. Assim, a visoespacialidade não somente permite a adequada organização visoespacial requerida na resolução escrita de cálculos aritméticos, mas participa fortemente

da estruturação do conceito de número e das operações que o envolvem, fornecendo as bases para o cálculo mental. Portanto, a visoespacialidade consiste em uma característica fundamental a ser investigada na análise das operações matemáticas (Luria, 1966).

A importância da visoespacialidade enquanto fator neuropsicológico fundamental para o desenvolvimento e a realização de operações matemáticas implica que alterações visoespaciais poderão comprometer todo o sistema funcional envolvido na execução dessa função psicológica complexa e, em se tratando de crianças, podem comprometer as aquisições cognitivas que são erguidas com base nessa habilidade. As crianças e adolescentes submetidos à radioterapia apresentaram importantes dificuldades neste domínio, as quais resultaram no comprometimento da capacidade de resolver, de forma eficaz, cálculos numéricos envolvidos nas operações básicas. As figuras 9 a 12 apresentam amostras do desempenho dos participantes em tarefas dessa natureza.

| | | | |
|--|--|--|--|
| $\begin{array}{r} 65 \\ - 77 \\ \hline 12 \end{array}$ | $\begin{array}{r} 48 \\ + 21 \\ \hline 69 \end{array}$ | $\begin{array}{r} 65 \\ - 17 \\ \hline 82 \end{array}$ | $\begin{array}{r} 46 \\ + 21 \\ \hline 67 \end{array}$ |
|--|--|--|--|

Figura 9 – Resolução de cálculos numéricos²⁹

²⁹ As duas primeiras figuras da esquerda para a direita correspondem ao desempenho de adolescente de 12 anos, sexo feminino, integrante de G1. A terceira e a quarta figuras, da esquerda para a direita, correspondem ao desempenho nos mesmos cálculos de participante do grupo-controle, saudável, 12 anos, sexo feminino, pareada em termos de tipo de escola e nível socioeconômico.

$$\begin{array}{r} 36 \\ - 2 \\ \hline 14 \end{array}$$

$$\begin{array}{r} 4 \\ 18 \\ + 5 \\ \hline 500 \end{array}$$

$$\begin{array}{r} 36 \overline{) 2} \\ 18 \\ \hline 0 \end{array}$$

$$\begin{array}{r} 18 \\ \times 5 \\ \hline 90 \end{array}$$

Figura 10 – Resolução de cálculos numéricos³⁰

$$\begin{array}{r} 2 \\ + 3 \\ \hline 30 \end{array}$$

$$\begin{array}{r} 12 \\ + 3 \\ \hline 15 \end{array}$$

$$\begin{array}{r} 4 \\ + 3 \\ \hline 7 \end{array}$$

$$\begin{array}{r} 423 \\ - 342 \\ \hline 105 \end{array}$$

$$\begin{array}{r} 105 \\ \overline{) 8} \\ 12.5 \end{array}$$

Figura 11 – Resolução de cálculos numéricos³¹

³⁰ As duas primeiras figuras, da esquerda para a direita, correspondem ao desempenho de adolescente de 12 anos, sexo feminino, integrante de G1. A terceira e a quarta figuras, da esquerda para a direita, correspondem ao desempenho nos mesmos cálculos de participante do grupo-controle, saudável, 12 anos, sexo feminino, pareada em termos de tipo de escola e nível socioeconômico.

³¹ À esquerda a folha de rascunho para a resolução de cálculos matemáticos de adolescente de 12 anos, sexo feminino, integrante de G1. À direita folha de rascunho para a mesma atividade de participante do grupo-controle, saudável, 12 anos, sexo feminino, pareada em termos de tipo de escola e nível socioeconômico.

The figure consists of four separate boxes, each containing a handwritten arithmetic problem. The first box shows the multiplication of 21 by 4, resulting in 44. The second box shows the multiplication of 18 by 5, resulting in 546. The third box shows the multiplication of 21 by 4, resulting in 84. The fourth box shows the multiplication of 18 by 5, resulting in 90.

Figura 12 – Resolução de cálculos numéricos³²

Os resultados apresentados nas figuras acima evidenciam dificuldades típicas de alterações no hemisfério direito, uma vez que foram observados prejuízos na organização visoespacial dos algarismos e nos aspectos procedimentais derivados desta relação. A chamada *discaculia* do hemisfério direito se manifesta na resolução de cálculos escritos, como uma inabilidade em manipular os números dispostos em relações espaciais, fazendo uso de casas decimais e o posicionamento dos resultados adequadamente, associada à preservação dos conceitos matemáticos e à habilidade de realizar cálculos mentais.

Ressalta-se, entretanto, que os participantes submetidos à radioterapia apresentaram dificuldades em armazenar ou evocar conceitos e fatos aritméticos básicos, desde os mais simples até os mais complexos. A quase totalidade dos participantes fez uso de suporte concreto (dedos, tracinhos no papel, bolinhas etc.) para a realização dos cálculos, conforme exposto na figura 11, estratégia que evidencia a dificuldade em realizar cálculos mentais, a qual pode ser derivada de alterações visoespaciais, conforme sugerido por Luria (1966).

³² As duas primeiras figuras da esquerda para a direita correspondem ao desempenho de adolescente de 16 anos, sexo masculino, integrante de G1. A terceira e a quarta figuras, da esquerda para a direita, correspondem ao desempenho nos mesmos cálculos de participante do grupo-controle, saudável, 16 anos, sexo masculino pareado em termos de tipo de escola e nível socioeconômico.

c) *Alterações nas habilidades grafomotoras*

As habilidades visoconstrutivas e grafomotoras são consideradas habilidades psicomotoras complexas, por associarem a coordenação da motricidade fina com a percepção e organização visoespacial (coordenação visomotora). Pacientes com lesão no hemisfério direito tendem a realizar produções gráficas de forma fragmentada e imprecisa, caracterizadas por rotações, distorções, desproporções, sobreposições, simplificações, fragmentações, perseverações, dificuldades de fechamento, dificuldades com ângulos, incoordenação motora e linhas trêmulas e imprecisas (Groth-Marnat, 2003). Tais processos, que se encontram consolidados em termos desenvolvimentais em torno dos nove anos de idade, são apontados como um domínio de fragilidade entre crianças e adolescentes diagnosticados com TNVA, e estiveram presentes no desempenho das crianças com meduloblastoma participantes deste estudo, conforme apontam as figuras 13, 14 e 15:

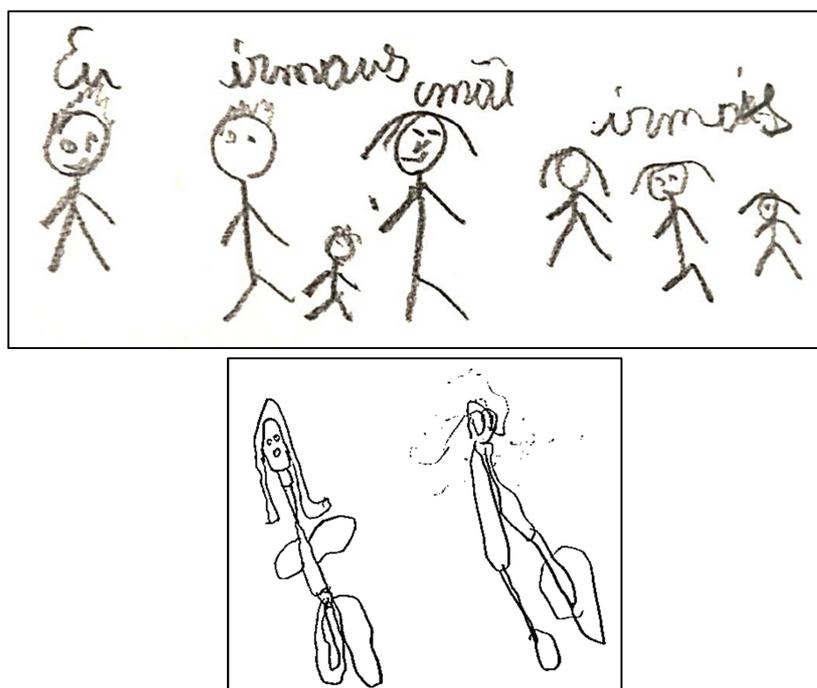


Figura 13 – Desempenho de 2 participantes de G1 em tarefa de desenho da família³³

³³ À esquerda, adolescente de 13 anos, sexo masculino e à direita, criança de 8 anos, sexo masculino.

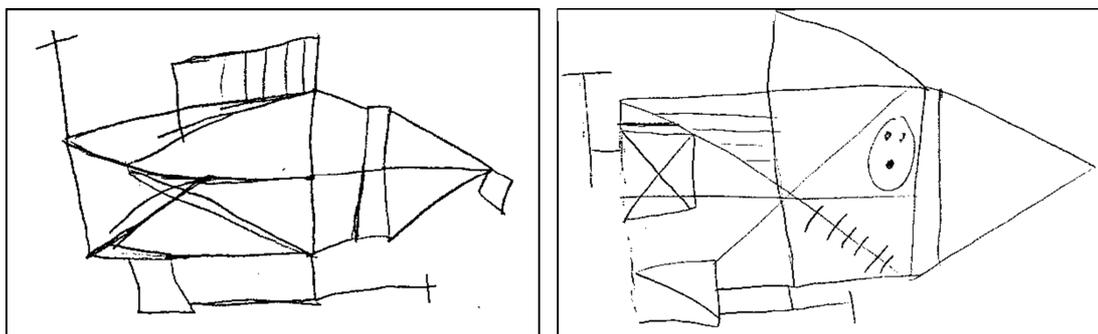


Figura 14 – Reprodução por memória do Teste das Figuras Complexas de Rey-Osterrieth³⁴

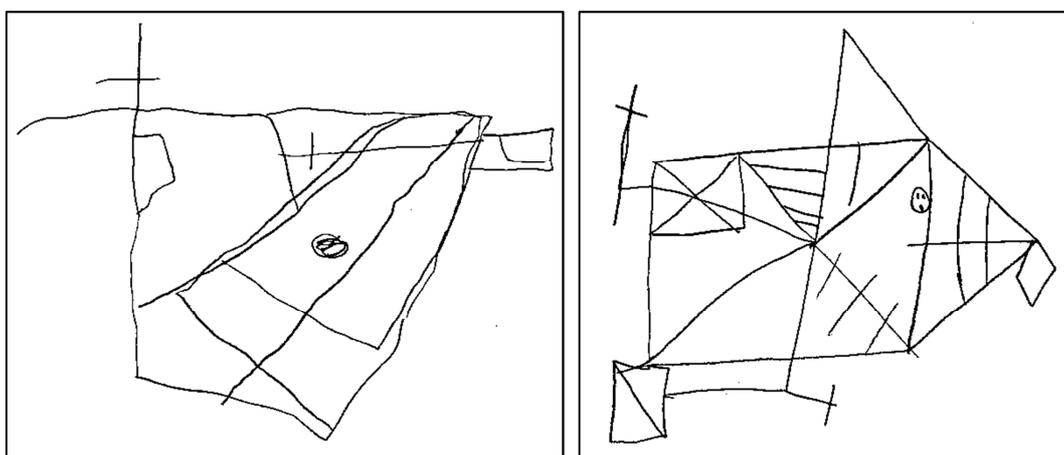


Figura 15 – Cópia do Teste das Figuras Complexas de Rey-Osterrieth³⁵

O desempenho dos participantes de G1 foi marcado por traçado impreciso e trêmulo. A qualidade do traçado e o tipo de erros cometidos levam à sugestão de que as dificuldades desses participantes não se restringem ao domínio da visoespacialidade, embora dificuldades visoespaciais contribuam para o baixo desempenho. Alterações psicomotoras são bastante

³⁴ À esquerda, desempenho de adolescente de 16 anos, sexo masculino, integrante de G1, em tarefa de reprodução por memória do Teste das Figuras Complexas de Rey. À direita, desempenho de adolescente de 16 anos, sexo masculino, saudável, pareado com o participante da esquerda em termos de idade, sexo, tipo de escola e nível socioeconômico.

³⁵ Desempenho de crianças de 8 anos na tarefa de cópia do Teste das Figuras Complexas de Rey. À esquerda, participante de G1, 8 anos, sexo masculino. À direita, criança de 8, sexo masculino, saudável e pareado com o sujeito de G1 em idade, sexo, tipo de escola e nível socioeconômico.

evidentes e possivelmente não têm relação apenas com lesão cerebelar, visto que o grupo de crianças submetidas exclusivamente à neurocirurgia não apresentou alterações nesse domínio em mesmo grau de severidade. Tais características contribuem para a caracterização do quadro de sintomatologia psicomotora inerente ao TNVA em crianças e adolescentes sobreviventes de meduloblastoma.

d) Alterações nas habilidades inferenciais e na capacidade de lidar com situações novas

A capacidade de raciocinar em situações novas e pouco estruturadas – cuja habilidade geral é conhecida como inteligência fluida – requer ao sujeito autonomia, o reconhecimento e a formação de conceitos, compreensão de relações e implicações, capacidade de generalização e extrapolação, reorganização, transformação de informações e habilidades de resolução de problemas (Lezak et al., 2012).

Todos esses processos são apontados por Rourke como áreas de fragilidade em crianças e adolescentes com TNVA e podem ser investigados através de instrumentos baseados no paradigma das matrizes, que em nível primário exigem do sujeito a capacidade de formar conceitos acerca das relações espaciais, de configuração e numéricas, a partir da combinação de padrões visuais e problemas de analogia, que partem desde relações mais óbvias até relações analógicas e abstratas mais complexas (Lezak et al., 2012).

Pacientes com prejuízos em nível de hemisfério direito, como as crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior de alto risco, geralmente enfrentam dificuldades em tarefas dessa natureza, tanto no que diz respeito aos itens predominantemente visoespaciais quanto naqueles itens que exigem, além da visoespacialidade, o raciocínio abstrato e conceitual. Estas dificuldades podem ser percebidas nas figuras 16 e 17:

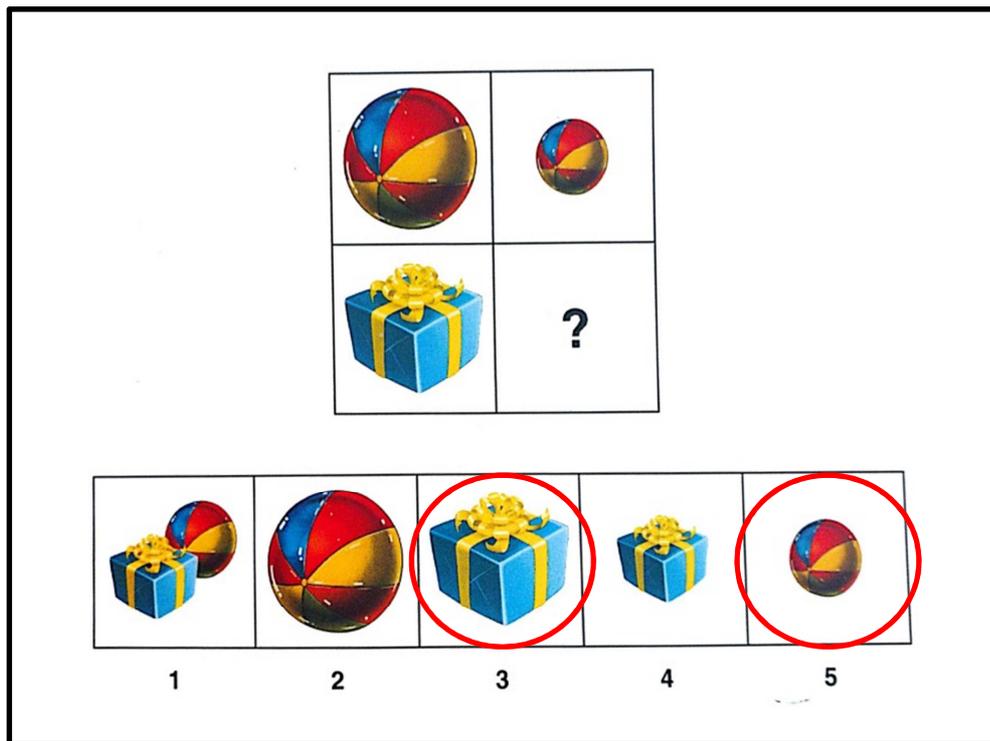


Figura 16 – Item número 13 do subtteste Raciocínio Matricial da WISC-IV³⁶

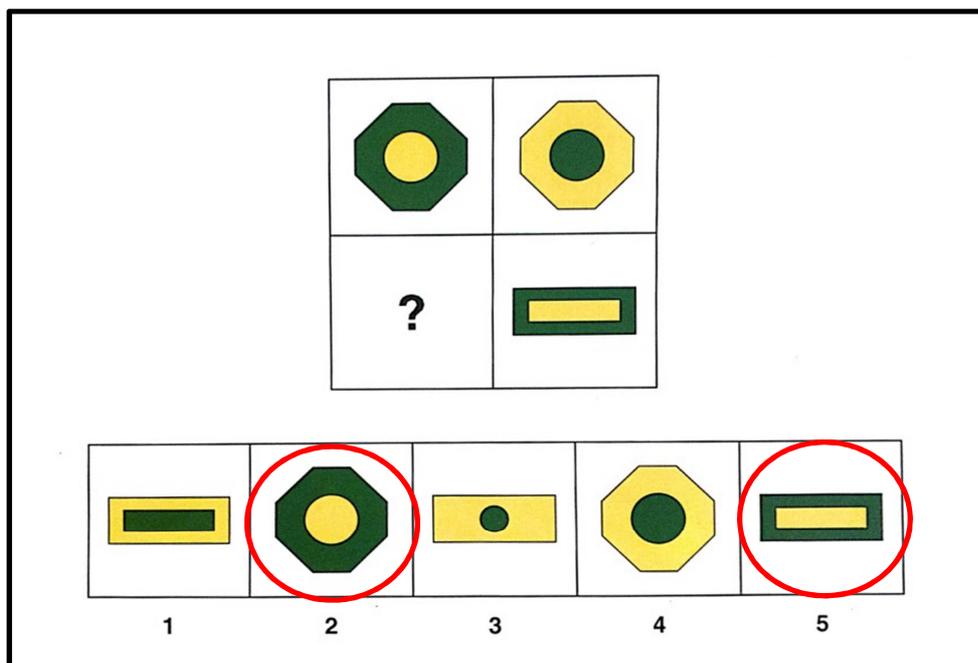


Figura 17 – Item número 15 do subtteste Raciocínio Matricial da WISC-IV³⁷

³⁶ Os círculos em vermelho indicam a resposta emitida por 9 participantes de G1 (7 apontaram o item 3 e 2 apontaram o item 5).

Observando-se atentamente o padrão de respostas emitidas pelas crianças e adolescentes de G1, é possível verificar que, em sua maioria, estas foram dadas com base na relação de igualdade entre os estímulos dispostos na mesma linha ou coluna em relação ao espaço vazio, em detrimento das relações globais estabelecidas pelos estímulos.

Segundo Lezak et al. (2012), este é um padrão de erro típico de pessoas com disfunção no hemisfério direito, no qual a negligência do examinando no que diz respeito aos problemas analógico-conceituais apresentados fica bastante evidente, uma vez que emitem respostas fixadas na parte e não no todo. Ao fornecer respostas que refletem apenas a repetição de parte da matriz, o examinando realiza uma abstração bastante simplificada, atentando apenas para uma dimensão dos padrões que envolvem tanto as progressões verticais quanto horizontais, bem como perseverando em torno dessa dimensão para responder vários itens (Lezak et al., 2012).

Esse padrão de resposta revela, além de dificuldades em estabelecer relações através da inferência conceitual, também dificuldades em resolver problemas novos e o comprometimento da flexibilidade, expressa na inabilidade em perceber outras possíveis relações subjacentes às configurações visuais dos estímulos. Assim, alterações dessa natureza igualmente aproximam o perfil das crianças e adolescentes com tumores de fossa posterior tratados com quimioterapia e radioterapia do perfil do TNVA.

e) Alterações na maturidade, julgamento social e raciocínio pragmático

Nesse domínio estão envolvidas as habilidades de maturidade, julgamento e consciência social, adesão aos padrões sociais convencionais e utilização das experiências anteriores para embasar o comportamento. A tarefa em que se demandaram tais habilidades exigia que o examinando fornecesse uma resposta adaptativa e eficiente para lidar com uma

³⁷ Os círculos em vermelho indicam a resposta emitida por 7 participantes de G1 (5 apontaram o item 5 e 2 apontaram o item 2).

situação prática de resolução de problemas ou tomada de decisão, bem como que demonstrasse compreensão a respeito da origem de determinadas convenções, normas ou regras sociais.

Na avaliação desse domínio, os participantes submetidos à radioterapia obtiveram resultados significativamente abaixo do esperado em comparação aos grupos-controle. Alguns exemplos de respostas por eles emitidas nesse domínio podem ser encontrados na tabela 30 abaixo:

Tabela 30 – Respostas emitidas pelos participantes com meduloblastoma na tarefa de avaliação da maturidade e do julgamento social (subteste Compreensão – WISC-IV)

| Sujeito | Questão | Resposta |
|------------------------------|---|--|
| 13 anos sexo masculino | Por que é importante que os autores tenham os direitos autorais dos seus livros e os inventores tenham as patentes de suas invenções? | “Porque inventou, né? Os inventores só inventam, né?” |
| | Por que é importante cumprir uma promessa? | “Se você não cumprir, você vai se dar mal. Se for por um caminho e você vai por outro, você erra.” |
| 8 anos sexo masculino | Por que a polícia deve usar uniforme? | “Porque tem que usar.” |
| | O que você deveria fazer se um menino ou uma menina bem menor começasse a brigar com você? | “Eu ia lutar karatê.” |
| 16 anos sexo masculino | Diga alguns motivos para você apagar as luzes quando ninguém estiver usando. | “Porque tá escuro. Porque tem medo.” |
| | Por que os médicos precisam fazer outros cursos depois de praticar a medicina por algum tempo? | “Porque, né? Pra procurar outra profissão?” |
| 15 anos sexo feminino | Por que é importante cumprir uma promessa? | “Tem que cumprir. Porque sou obrigado, a pessoa tem que fazer.” |
| | Por que é importante não deixar uma única empresa ter todos os jornais e estações de rádio e de televisão de uma mesma cidade? | “Porque tem outras pessoas que querem fazer a mesma coisa.” |
| 12 anos sexo masculino | O que você deveria fazer se encontrasse a carteira ou a bolsa de alguém em uma “loja?” | “Deixava lá. |
| | Por que é importante que os autores tenham os direitos autorais dos seus livros e os inventores tenham as patentes de suas | “Porque são inventadas. Porque é melhor escrever do que inventar.” |

invenções?

As respostas apresentadas pelos participantes com meduloblastoma revelam habilidades de julgamento empobrecidas, dificuldades no julgamento da realidade e na observância das normas sociais convencionais. Essa dificuldade, apontada por Rourke como um importante ponto de fragilidade entre crianças com TNVA, compromete a habilidade de interpretar e extrair significado de situações mediante informações verbais e de desenvolver significados alternativos que permitam autonomia em relação às interpretações literais. Estando comprometida essa habilidade entre crianças com meduloblastoma, reforça-se a tese da aplicabilidade do modelo a este subgrupo clínico.

f) Alterações na memória visual

A memória visual é um indicador particularmente sensível a danos cerebrais. Exige não somente a evocação das características dos itens apresentados, mas também a sua localização no espaço apresentado.

Tendo em vista que as crianças com TNVA em geral apresentam alterações no domínio da visoespacialidade, e que a desorganização visoespacial interfere na manutenção e/ou no armazenamento da informação, é comum que alterações na memória visual também aconteçam como consequência do registro precário dessa informação. O desempenho das crianças e adolescentes com meduloblastoma em tarefa de memória visoespacial e visoconstrutiva é bastante revelador de dificuldades nesse domínio, conforme pode ser visto nas figuras 18 e 19 abaixo:

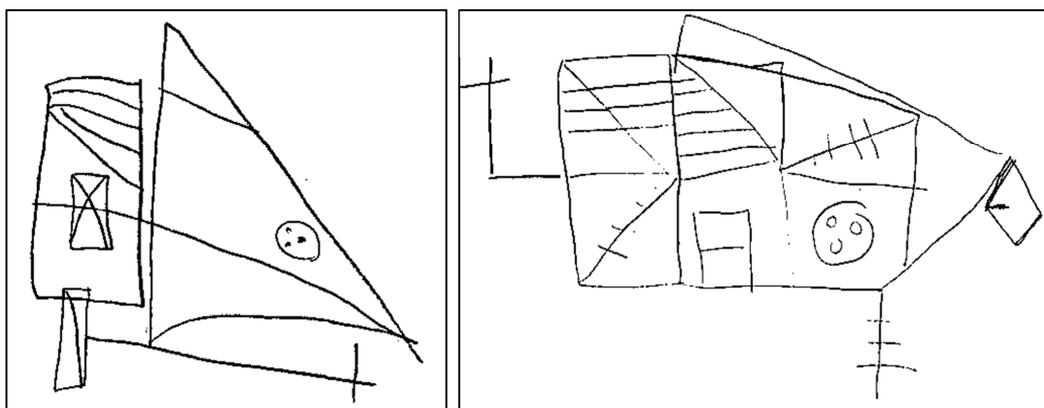


Figura 18 – Tarefa de memória do Teste das Figuras Complexas de Rey-Osterrieth³⁸

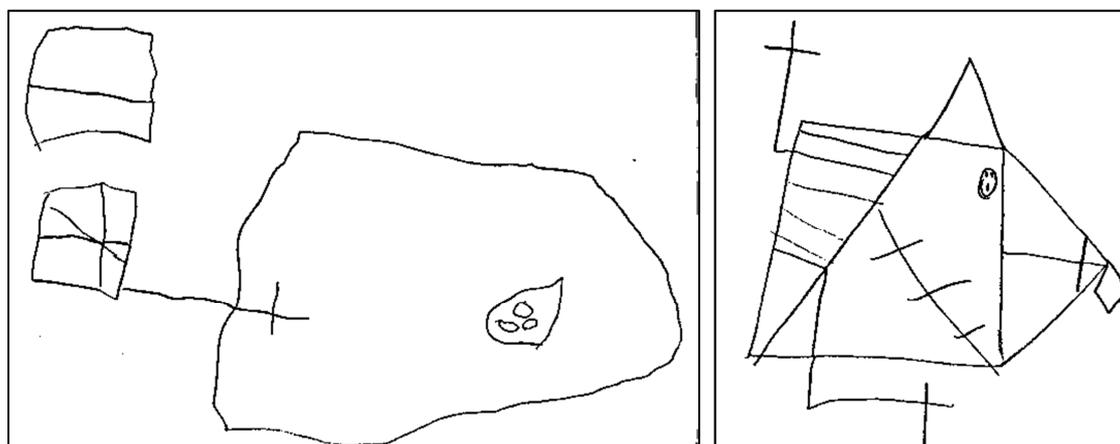


Figura 19 – Tarefa de memória do Teste das Figuras Complexas de Rey-Osterrieth³⁹

Observa-se que a pobreza na organização visoespacial obtida pelas crianças e adolescentes de G1 na tarefa de cópia, se reflete também na evocação desses estímulos visuais a organização, ou seja, a cópia prediz fortemente a evocação da memória. Os resultados obtidos no teste dos Blocos de Corsi também reforçam alterações nesse domínio. Tais

³⁸ Desempenho de adolescentes de 12 anos, sexo feminino, na tarefa de memória do Teste das Figuras Complexas de Rey-Osterrieth. À esquerda, participante de G1, 12 anos, sexo feminino. À direita, adolescente de 12 anos, sexo feminino, saudável e pareada com o sujeito de G1 em idade, sexo, tipo de escola e nível socioeconômico.

³⁹ Desempenho de crianças de 8 anos na tarefa de memória do Teste das Figuras Complexas de Rey-Osterrieth. À esquerda, participante de G1, 8 anos, sexo masculino. À direita, criança de 8 anos, sexo masculino, saudável e pareada com o sujeito de G1 em idade, sexo, tipo de escola e nível socioeconômico.

alterações também são semelhantes às aquelas apresentadas por crianças diagnosticadas com a variante desenvolvimental do TNVA, reforçando a aplicabilidade do modelo para a compreensão dos déficits apresentados por crianças com tumores de fossa posterior submetidas à radioterapia.

g) Alterações psicoafetivas

Disfunções no hemisfério direito encontram-se associadas a alterações no domínio emocional, tais como indiferença, respostas emocionais inapropriadas, alterações na capacidade de estabelecer empatia para com os sentimentos de terceiros, dificuldades em realizar autocrítica, na capacidade de mapear os próprios estados emocionais e em empreender alterações construtivas nas atitudes e comportamentos (Lezak et al., 2012).

No âmbito socioafetivo, o processamento configuracional global do hemisfério direito é recrutado especificamente diante da necessidade de lidar com estímulos multidimensionais que conferem a tonalidade emocional, como expressões faciais e a voz. Assim, pessoas com danos nessa região tendem a apresentar dificuldades em discernir as características emocionais de um estímulo visual ou auditivo, ao que se segue uma consequente redução de sua responsividade emocional e a manifestação de entonação afetiva inapropriada aos contextos (Lezak et al., 2012).

Dentre as crianças e adolescentes de G1, ressalta-se que o relato de pais e responsáveis, avaliados tanto através de entrevistas semiestruturadas como de instrumentos capazes de investigar aspectos comportamentais e acadêmicos, foi bastante revelador de dificuldades em nível socioafetivo.

Dentre as 11 crianças submetidas à radioterapia, 10 foram apontadas pelos responsáveis como agressivas e facilmente irritáveis, bem como bastante dependentes. Os pais de nove crianças ou adolescentes relataram a presença de importantes sintomas ansiosos e

rebaixamentos de humor, acompanhados de tristeza e sentimentos de inferioridade e menos-valia. Os pais de seis crianças ou adolescentes apontaram a presença de sintomas psicossomáticos e 10 deles se referiram à presença de timidez ou ansiedade social. Três crianças foram apontadas pelos pais pelo fato de urinarem na cama, duas foram apontadas como hiperativas e cinco foram definidas como impulsivas. Oito pais relataram um comportamento inseguro e imaturo por parte das crianças e adolescentes, além de importantes dificuldades escolares, as quais foram apontadas para 10 participantes. As figuras 20 e 21 apresentam as produções de dois adolescentes de G2 na técnica projetiva Desenho-Estória e a tabela 31 destaca a fala de pais ou responsáveis acerca dessa dimensão de déficits entre as crianças e adolescentes participantes:

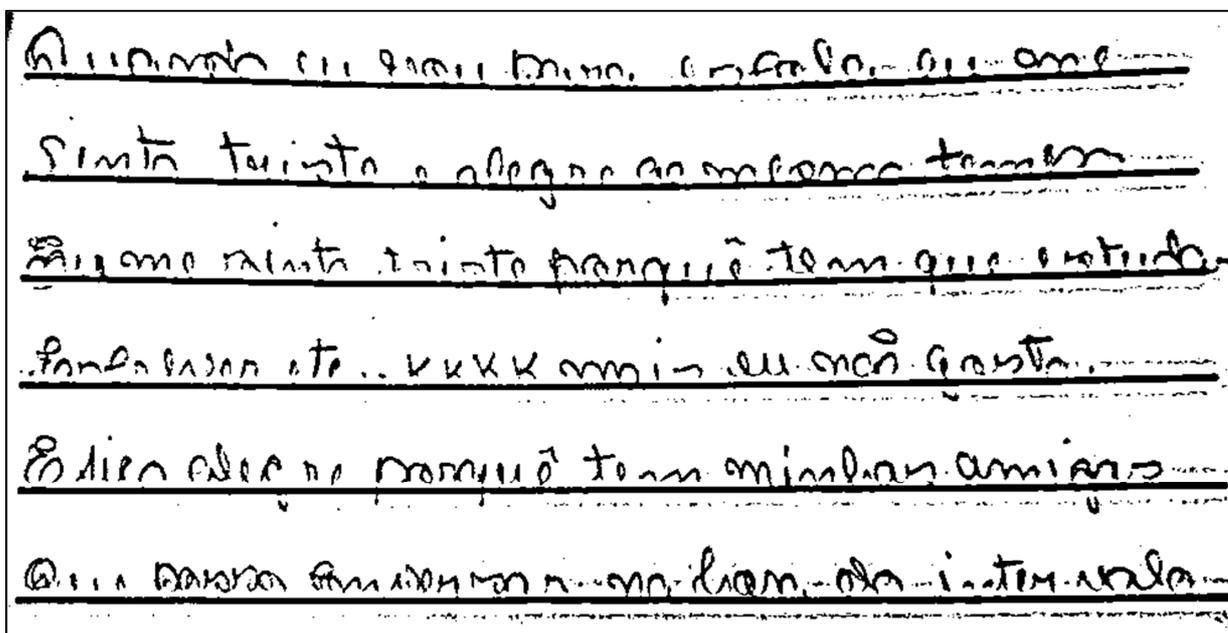


Figura 20 – Produção de participante na técnica Desenho-Estória⁴⁰

⁴⁰ Produção de adolescente de 15 anos, sexo feminino, participante de G1 na técnica Desenho-Estória. O texto acima foi produzido a partir do tema “Eu e minha escola”. Transcrição: “quando eu vou para a escola eu me sinto triste e alegre ao mesmo tempo. Eu me sinto triste porque tem que estudar, escrever etc., mas eu não gosto. E fico alegre porque tem minhas amigas que posso conversar na hora do intervalo.”

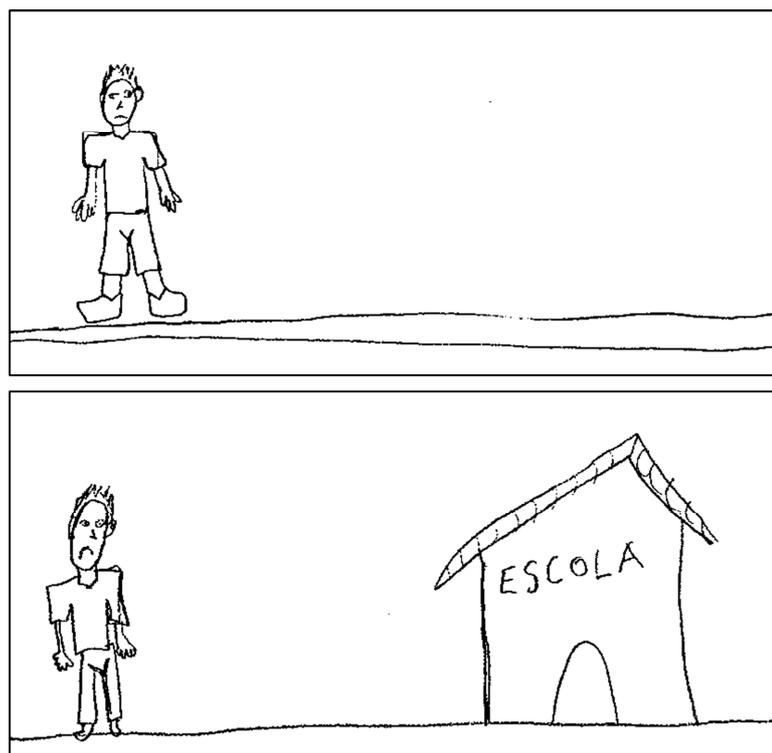


Figura 21 – Produção de participante na técnica Desenho-Estória⁴¹

Tabela 31 – Relato de mães a respeito de alterações psicoafetivas presentes nos participantes após a doença e o tratamento

| Sujeito | Relato |
|--|--|
| Mãe de adolescente de 15 anos, sexo feminino, participante de G1 | <p>“Meu maior receio é que o tumor volte e que ela não volte a ser como ela era antes. Ela era tão meiga, e hoje está mais agressiva. Depois da doença ela ficou muito estressada com os pais, se estressa com facilidade.”</p> <p>“Ela diz que não arranja um namorado devido ao andar.”</p> <p>“Ela tem insônia. Dorme bastante tarde”</p> |
| Mãe de adolescente de 15 anos, sexo feminino, participante de G1 | <p>“Eu acho que depois do tratamento e das sequelas ela tem se isolado mais. Ela sofreu <i>bullying</i> devido à</p> |

⁴¹ Produção de adolescente de 16 anos participante de G1 na técnica Desenho-Estória. O desenho superior foi produzido a partir do tema “Eu e meus amigos” e o desenho inferior foi produzido a partir do tema “Eu e minha escola”.

paralisia facial.”

“Ela me disse outro dia: “tem dias que eu fico triste...”

Mãe de adolescente de 12 anos,
sexo feminino, participante de
G1

“Minha maior preocupação é que ela continue sendo excluída pelas outras crianças. Ela se sente sozinha, não tem amigos, é muito calada. As colegas não a chamam pra fazer trabalho. Existe muito preconceito na escola.”

“Ela chora bastante, e está mais agressiva do que antes.”
“Ela é bem sozinha. Eu acho que ela é ‘depressiva.’”

“Ela ficou com trauma do tratamento. Se fala em injeção, ela já começa a chorar.”

“Ela era mais alegre. Hoje ela se sente diferente”

Mãe de criança de 7 anos, sexo
masculino, participante de G1

“Mãe, eu não quero mais estudar, deixa eu ser um burro”

“Após a cirurgia ele parecia um louco, ficou muito agressivo.”

“Hoje ele chora com muita facilidade. Tem mais dificuldade de aceitar o ‘não’. Antes do tratamento ele aceitava melhor.”

“Ele passou muito tempo sem brincar.”

Mãe de adolescente de 13 anos,
sexo masculino, participante de
G1

“Ele é muito impaciente, está mais rebelde, sem paciência.”

“A minha maior preocupação é a ‘ignorância’ dele. Se ele não fosse tão ignorante ele era uma pessoa tão amável...”

“Outro dia ele não estava conseguindo fazer a atividade da escola e rasgou a folha, com raiva. Ele bate nas pessoas.”

“Ele destrói as coisas quando está com raiva. Já jogou o celular.”

Mãe de criança de 8 anos, sexo
masculino, participante de G1

“Ele não gosta de ser contrariado, se for ele age com agressividade, em casa e na escola.”

“Ele fica ‘nervosinho’ com situações novas.”

“Ele morde, me belisca, puxa meus cabelos. Está melhor do que antes, mas às vezes isso ainda acontece.”

“Ele só ‘fala brabo’ com as pessoas.”

“Ele se estressa muito na escola. Quer derrubar a escola.”

“Antes de adoecer ele era calmo, uma criança normal. Hoje ele se estressa com tudo.”

“Ele ameaça me bater, jogar as coisas em mim”

Mãe de adolescente de 16 anos,
sexo masculino, participante de
G1

“Ele diz: ‘eu era alegre. Hoje eu sou uma pessoa triste. Minha mente não é boa, eu não consigo aprender’”.

“Às vezes, ele fica agressivo quando é contrariado. Ele joga o controle da TV no chão quando mexem no canal.”

“Depois da doença ele ficou muito agressivo”

Mãe de adolescente de 12 anos,
sexo masculino, participante de
G1

“Ele ficou mais grosso, mais agressivo. Hoje ele é menos obediente do que antes.”

Dessa forma, embora esses dados não tenham sido submetidos à análise estatística, a presença de alterações afetivas entre os participantes com meduloblastoma é evidente e não deve ser negligenciada, por ser integrante do padrão sindrômico apresentado após os danos ao sistema nervoso. Sugere-se aqui que o perfil resultante de alterações não-verbais associadas ao funcionamento do hemisfério direito e de alterações socioafetivas contribui para a caracterização do quadro sintomático como TNVA adquirido.

6.4.3. Um modelo conceitual para compreender o perfil neuropsicológico de crianças e adolescentes submetidas à radiação craniana

Conforme discutido em seções anteriores, as crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior submetidos à radioterapia apresentam um perfil neuropsicológico que resulta do somatório de duas fontes de dano ao SNC: a lesão cerebelar focal causada pelo tumor e sua ressecção e a lesão cortical e subcortical difusa provocada pelo tratamento antineoplásico complementar, notadamente pela radioterapia.

Ao incidir sobre o orquestrado processo de maturação do sistema nervoso, exercendo seus efeitos tóxicos para além de seus efeitos terapêuticos, a radioterapia provoca a emergência de processos de reorganização maturacional, de modo que o neurodesenvolvimento tem continuidade diante de uma nova e adversa condição, a partir do desafio imposto não só pela interrupção mecânica de circuitos cerebelares, mas pelo efeito necrótico difuso exercido pela radiação sobre a substância branca. Esse último efeito compromete tanto os processos de mielinização em curso e por ocorrer, quanto as possibilidades de reorganização do processo maturacional, por inibir a regeneração axonal e a remielinização.

Em termos funcionais, o primeiro efeito a ser exercido pela radioterapia é causado por uma inversão maturacional. O progressivo aumento da substância branca, inerente às condições de desenvolvimento típico, dá lugar à paulatina redução, e o progressivo aumento na velocidade de processamento, típico de crianças saudáveis, é desviado de sua rota e transformado em gradual redução.

Segundo o modelo de Palmer (2008), os déficits na velocidade de processamento irão se refletir em dificuldades na memória de trabalho e na atenção, tendo como resultado a emergência de decréscimos importantes na habilidade de adquirir informações em ritmo apropriado ao nível de desenvolvimento, processo que culmina na progressiva defasagem da

criança em relação aos pares. Dado que a inteligência fluida, capacidade intelectual global que permite o raciocínio autônomo diante de situações novas, tem seu desenvolvimento subsidiado pelos progressos na velocidade de processamento e na memória de trabalho, o impacto sobre as habilidades não-verbais será marcante no desenvolvimento da criança.

A mais recente proposição de modelo conceitual para explicar a emergência do perfil neuropsicológico de crianças submetidas à radioterapia crânio-espinhal foi conduzida por Wolfe et al. (2012), a partir da inclusão de achados mais recentes a respeito dos domínios cognitivos afetados – em que se destacam as funções executivas – e da adoção de um enfoque compreensivo e não-linear que se aproxima das premissas da neuropsicologia sistêmica.

O modelo de Rourke, por sua vez, parte da premissa de que a desmielinização compromete mais intensamente o pleno funcionamento do hemisfério direito, tendo em vista que este possui maior dependência da atuação das fibras mielinizadas e da integração inter-hemisférica por elas conduzida (Rourke et al., 2002). Uma vez que se acredita que esses modelos se complementam, é possível afirmar que os decréscimos na inteligência fluida apontados no modelo de Palmer (2008) e no aprimoramento conduzido por Wolfe et al. (2012) seriam uma aproximação das consequências do acometimento das funções não-verbais atribuídas ao hemisfério direito no modelo de Rourke et al. (2002), que resultam na expressão do perfil do TNVA.

Tomando como ponto de partida o modelo de Wolfe et al. (2012), que por sua vez é fundamentado no modelo de Palmer (2008), e acrescentando a estas contribuições o modelo de Rourke et al. (2002) e os resultados oriundos do presente estudo, propõe-se aqui a integração entre os três modelos teóricos para explicar a emergência do perfil neuropsicológico de crianças e adolescentes submetidas à radiação craniana para tratamento de meduloblastoma de fossa posterior. Tal modelo é apresentado na figura 22.

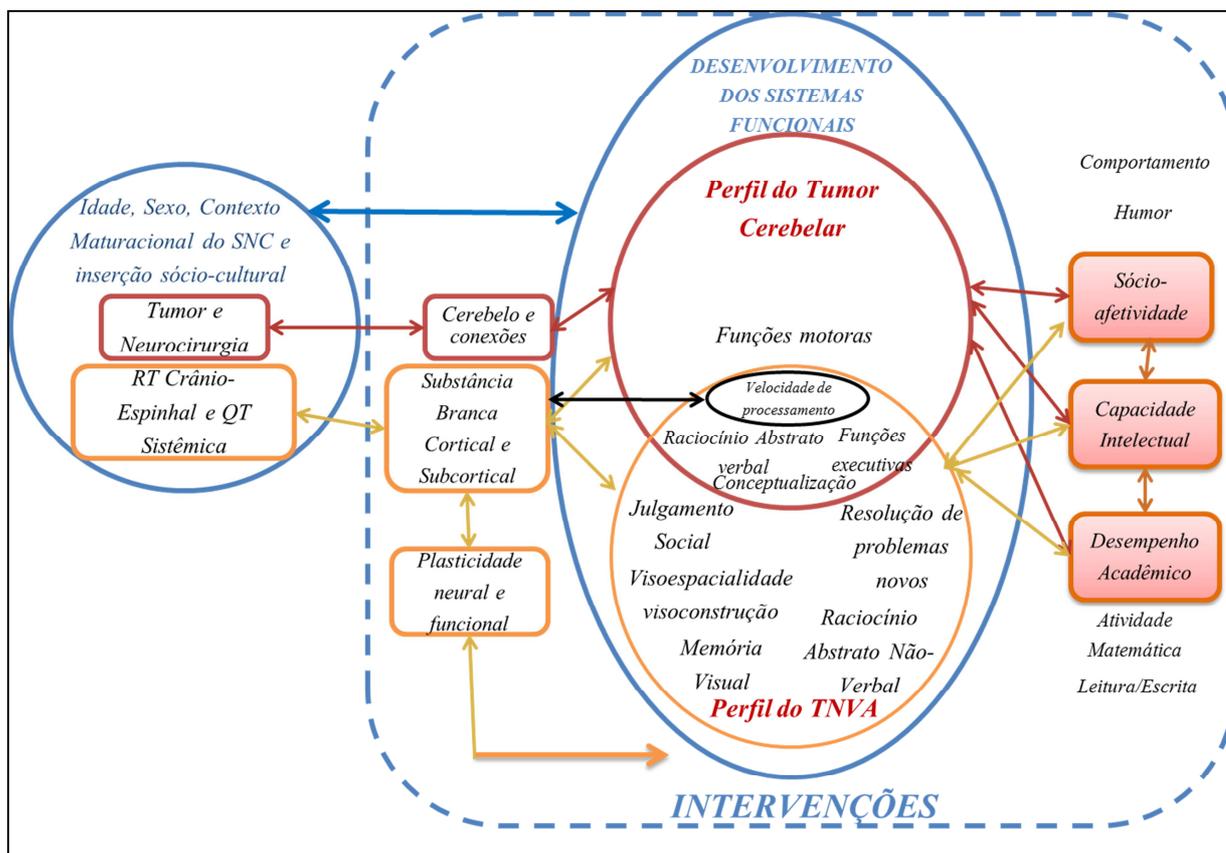


Figura 22 – Proposta de modelo conceitual compreensivo e sistêmico para explicar a emergência do perfil neuropsicológico de crianças e adolescentes com tumores de fossa posterior submetidos à quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinal.

A partir desse modelo, propomos duas origens distintas dos comprometimentos cognitivos observados em crianças com tumores de fossa posterior submetidas à radioterapia crânio-espinal: uma de origem focal, mais relacionada à atuação do cerebello e de suas projeções corticais e; uma de origem difusa, correspondente aos efeitos desmielinizantes da radiação sobre extensas regiões do sistema nervoso central, notadamente o hemisfério cerebral direito. Essas duas fontes de dano atravessam o fecundo ambiente maturacional neural da criança e, na interação com os estágios em curso, variantes em função da idade, do sexo e aspectos socioculturais, produzirão profunda alteração na programação

neurodesenvolvimental, que passa a ocorrer diante de condições adversas incorporadas em seus mecanismos.

O tumor e o tratamento, dessa forma, comumente cruzam o ambiente neural da criança em um momento de intensa atividade maturacional, correspondente aos períodos críticos para o desenvolvimento programado dos diversos substratos cognitivos sobre os quais se funda o funcionamento cognitivo superior. Os sistemas funcionais que darão origem às funções complexas se estruturam a partir de diversas combinações funcionais formadas por subcomponentes cognitivos que se desenvolvem ao longo da infância e adolescência segundo momentos e ritmos próprios (Luria, 1966).

Logo, ao atravessar o desenvolvimento das estruturas nervosas centrais em período crítico, tanto a lesão quanto o tratamento adjuvante comprometem – de acordo com a natureza particular do dano que produzem, em complexa interação com o contexto maturacional e sociocultural em que se encontra o desenvolvimento da criança – os mecanismos maturacionais responsáveis pela emergência de fatores neuropsicológicos que dariam origem aos sistemas funcionais e ao funcionamento cognitivo superior.

O tumor cerebelar, a partir dos achados da literatura e dos resultados do presente estudo, comumente acarreta prejuízos motores como alterações primárias e, secundariamente, através de processos de diátese, exerce impacto adverso sobre a velocidade de processamento, o raciocínio abstrato verbal, a conceptualização e importantes componentes das funções executivas, como atenção e memória de trabalho (Law et al., 2011; Palmer et al., 2013).

A terapia adjuvante, por sua vez, exerce impacto primário sobre a velocidade de processamento, acentuando os prejuízos advindos da lesão focal e exercendo impacto adicional sobre os domínios secundariamente afetados pela lesão cerebelar – representadas pela área de intersecção entre os dois fenótipos destacados no modelo. Entretanto, a radiação

craniana, cujo efeito lesional é difuso, também exerce impacto particular sobre a visoespacialidade e a visoconstrução, o raciocínio abstrato não-verbal, a capacidade de resolver com autonomia problemas novos, além da maturidade e do julgamento social, que capacita os sujeitos a interpretar situações sociais complexas com mediação verbal. Além destes domínios, a radiação afeta transversalmente todo esse processo, através do comprometimento da plasticidade neural e funcional. Conforme afirmado anteriormente, a lesão resultante da radioterapia forma um ambiente neural hostil à atuação dos mecanismos de reorganização, inibindo a regeneração axonal e a remielinização.

O comprometimento atribuído exclusivamente à radioterapia afeta principalmente aquelas funções mais amplamente distribuídas no encéfalo. Assim, conforme aponta Rourke et al. (2002), o dano à substância branca, nesse caso provocado pela radioterapia crânio-espinhal, afeta principalmente as funções predominantemente não-verbais atribuídas ao hemisfério direito, cuja atuação é mais dependente da ação da substância branca, por possuir em abundância fibras de longo alcance que participam da integração inter-hemisférica. Esse comprometimento é o responsável pela emergência de um conjunto de sintomas cuja combinação sindrômica e impacto socioafetivo e intelectual-acadêmico guardam fortes semelhanças com o Transtorno Não-Verbal de Aprendizagem.

Portanto, o tumor maligno de fossa posterior, somado à intervenção cirúrgica e ao tratamento quimioterápico sistêmico e radioterápico crânio-espinhal, resultará na combinação complexa de alterações de diferentes origens, fazendo emergir um perfil cognitivo que agrega danos primários e secundários decorrentes da lesão cerebelar e danos primários e secundários resultantes da ação prejudicial da radiação sobre a substância branca em desenvolvimento. Assim, apesar do substrato não-verbal presente no conjunto de alterações provocadas pela radioterapia, a manifestação distal do quadro clínico sobre os domínios psicoafetivos,

intelectuais e acadêmicos pode diferir entre crianças sobreviventes de tumores malignos de fossa posterior e crianças com TNVA de desenvolvimento.

Por fim, o modelo aponta a necessidade de intervenções ao longo de toda a cadeia de processos que culminam na expressão dos déficits decorrentes dessa condição clínica, notadamente sobre os substratos cognitivos precursores das funções psicológicas superiores, visando minimizar o seu impacto cumulativo sobre o funcionamento cognitivo complexo.

6.5. Considerações finais

Este estudo pretendeu desenvolver um modelo conceitual sistêmico para explicar o perfil neuropsicológico apresentado por crianças e adolescentes submetidos à radioterapia craniana.

Essa estratégia terapêutica tem sido bem-sucedida no controle e na cura da doença, sendo a principal responsável pelo progressivo aumento dos índices de sobrevida dessa população. Dessa forma, à medida que se reduziu a letalidade associada à doença, a cura e a reintegração de tais crianças e adolescentes à vida acadêmico-social é hoje uma realidade possível.

Essa reinserção, todavia, é por vezes comprometida como decorrência da reconhecida neurotoxicidade do tratamento, associado à emergência de sequelas devastadoras sobre o neurodesenvolvimento e a aprendizagem. Tais sequelas, combinadas à escassez de informações a respeito dessa população clínica, tanto por parte de familiares quanto por parte de educadores e gestores do ensino, à ausência de uma rede integrada de intervenção e (re)habilitação e à precariedade da inclusão no sistema educacional brasileiro, culmina em prejuízos em diversas dimensões da vida da criança.

Algumas décadas atrás, quando dos primeiros registros de sobrevida dessa população, tais sequelas começaram a ser investigadas sistematicamente. Os primeiros estudos

conduzidos nesse domínio tinham como enfoque os prejuízos do tumor e do tratamento sobre a capacidade intelectual da criança ou do adolescente expressa em escores de QI. Estudos posteriores se dedicaram a investigar os componentes cognitivos básicos e os mecanismos subjacentes à redução de QI experimentada pelos sobreviventes. Essa nova demanda passou a convocar a atuação da neuropsicologia em serviços de oncologia pediátrica, tendo aumentado consideravelmente o número de publicações nessa área de interface da década de 90 até os dias atuais.

Ao mapeamento dos principais domínios cognitivos afetados por essa condição clínica se seguiu um interesse crescente no esclarecimento da relação neurofisiológica entre a radioterapia e as alterações cognitivas apresentadas pelos sobreviventes. Nesse contexto surgiram sofisticadas técnicas de neuroimagem quantitativa, as quais construíram uma explicação consensual, amplamente reconhecida, que coloca os danos à substância branca no cerne dos comprometimentos cognitivos apresentados por essa população. Assim, hoje é amplamente aceita a ideia de que as alterações à substância branca e o seu impacto sobre a velocidade de processamento consistem no gatilho para a emergência de importantes sequelas cognitivas, que passam a incluir essas crianças e adolescentes no rol de crianças com necessidades educacionais especiais.

Diante do extenso corpo de evidências e consensos proporcionados pelos diversos estudos envolvendo a temática, e diante da necessidade de se avançar em direção à proposição de programas de intervenção neuropsicológica junto a estas crianças, alguns pesquisadores têm dedicado esforços em busca da proposição de modelos conceituais explicativos acerca do fenômeno, capazes de respaldar as estratégias a serem adotadas. O modelo de Rourke et al. (2002) acerca do TNVA e da hipótese da substância branca e os modelos de Palmer (2008) e Wolfe et al. (2012) consistiram em importantes avanços nesse sentido.

O presente estudo objetivou investigar a pertinência de tais modelos para explicar o fenômeno, notadamente através da verificação da presença do fenótipo do TNVA no rol de sequelas provocadas pela doença e pelo tratamento antineoplásico em crianças e adolescentes, tendo como ponto de partida o elo representado pelos danos à substância branca presentes em ambas as condições. Por fim, o estudo empreendeu uma tentativa de propor um modelo conceitual compreensivo que conjugasse os avanços dos três modelos citados e as premissas da neuropsicologia sistêmica de base sócio-histórico-cultural (Luria, 1966).

A relevância deste estudo residiu na constatação de que ainda são escassos os estudos que se propõem a investigar a aplicabilidade teórica, experimental e prática de tais modelos junto a crianças sobreviventes de tumores malignos de meduloblastoma de fossa posterior. Em nível brasileiro, a escassez se refere até mesmo a estudos de investigação de perfil neuropsicológico, sendo o estudo de Hazin et al. (2011) o primeiro a ser realizado no país junto a essa população clínica, não havendo até os dias atuais registros de outros grupos dedicados a essa área de pesquisa no Brasil.

Verificou-se que as crianças e adolescentes submetidos à radioterapia crânio-espinhal, no âmbito do protocolo de tratamento para tumor de fossa posterior, apresentam tanto prejuízos motores primários associados à especialidade funcional do cerebelo, quanto prejuízos secundários sobre funções cognitivas complexas, como raciocínio abstrato e funções executivas, possivelmente associados ao comprometimento de conexões cerebelo-corticais que dão suporte aos sistemas funcionais que as integram.

Adicionalmente, a radioterapia provoca alterações oriundas de um processo difuso de desmielinização, que incidirá tanto sobre os domínios já comprometidos pela lesão expansiva e cirúrgica no cerebelo, quanto de forma circunscrita sobre funções não-verbais associadas à atuação do hemisfério direito. O perfil resultante dessas duas fontes de dano agrega características sindrômicas típicas de quadros de TNVA, além de comprometimentos

associados à lesão cerebelar, as quais são sintetizadas em um modelo conceitual compreensivo sistêmico.

Espera-se que os dados ora obtidos e as construções conceituais realizadas ofereçam subsídios adicionais para a compreensão do fenômeno e para a ampliação do interesse de pesquisa junto a essa população, cujas necessidades especiais carecem da criação e da efetivação de políticas públicas que garantam não somente a sua reinserção acadêmica e social após a cura da doença, mas que contribuam para a melhoria de sua qualidade de vida, cuja realidade é ainda bastante desanimadora nesse âmbito. Somente com a ampliação do conhecimento a respeito dessa população e de suas necessidades e desafios será possível sensibilizar o poder público acerca da urgência de uma maior atenção a essa crescente população de crianças e adolescentes para garantir que, após a cura, eles possam efetivamente fazer jus aos direitos que lhes são assegurados enquanto seres humanos em condição de desenvolvimento.

7. Considerações Finais

O presente estudo buscou realizar a caracterização do perfil neuropsicológico e acadêmico de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior. Sua relevância consiste na escassez de estudos brasileiros sobre a temática e na necessidade de aprofundar a compreensão do quadro de sequelas neuropsicológicas apresentadas por esse grupo clínico.

Acredita-se que esse estudo promoveu importantes avanços nessa direção. Ao promover a ampliação dos domínios cognitivos investigados e ao incluir instrumentos de rastreio do desempenho acadêmico e de sintomas psicoafetivos, foi possível delinear um retrato mais fidedigno acerca da natureza e da dimensão das dificuldades enfrentadas pelas crianças e adolescentes sobreviventes. Adicionalmente, ressalta-se a importância da presença do grupo-controle, que permitiu ir além da diferenciação entre os dois grupos clínicos, possibilitando identificar, dentre os participantes com menor nível de comprometimento (aqueles que não foram tratados com quimioterapia e radioterapia), a presença de alterações sutis. Tais alterações, presentes em menor grau quando comparadas às crianças submetidas à radioterapia, são bastante difíceis de detectar na ausência de um grupo comparativo de participantes em situação de desenvolvimento típico, visto que podem ser mascaradas pela gravidade do comprometimento dos pacientes sobreviventes de tumores malignos.

O estudo 1 apresentou dados relevantes acerca das diferenças entre os perfis neuropsicológicos resultantes das duas condições clínicas investigadas, bem como no que diz respeito aos fatores clínicos e sociodemográficos subjacentes à expressão das alterações cognitivas no funcionamento dos participantes. A capacidade intelectual global se configurou como o fator mais relevante para o agrupamento dos participantes e, dentre as variáveis clínicas, a idade ao diagnóstico se configurou como aquela que mais fortemente contribuiu para a diferenciação do desempenho dos participantes na avaliação da inteligência. Contudo,

esta influência se deu em direção oposta à direção para onde convergem os consensos apontados pela literatura: diferentemente do que apontam os estudos, crianças diagnosticadas e submetidas mais tardiamente à radioterapia apresentaram maiores prejuízos, enquanto as crianças submetidas apenas à neurocirurgia apresentaram melhores resultados quando o diagnóstico ocorreu após a primeira década de vida.

Destaca-se, dentre os resultados obtidos no primeiro estudo, as diferenças obtidas nos resultados dos participantes no domínio verbal em função da variável *Nível de escolaridade da mãe* e a inversão deste resultado no que se refere à influência da modalidade de tratamento, a qual resultou em diferenças significativas no que tange ao domínio não-verbal. Esse resultado confirma a vulnerabilidade das funções atribuídas ao hemisfério direito diante da radiação craniana, de modo a dialogar com os resultados apresentados no estudo 3, bem como aponta para a relevância da escolaridade da mãe (e do significado socioeconômico e cultural subjacente a essa variável) no que diz respeito ao desenvolvimento prévio da criança e às possibilidades de reorganização funcional após a doença.

O estudo 2 aprofundou os resultados do primeiro estudo, tanto no que diz respeito à investigação de diversos componentes das funções executivas, quanto no que concerne à presença do grupo-controle, que permitiu a realização de conclusões robustas no que diz respeito às semelhanças e diferenças entre as crianças tratadas para tumores de curso predominantemente benigno e aquelas com neoplasias malignas. Assim, foi possível circunscrever a contribuição particular da lesão tumoral e da ressecção sobre o desenvolvimento destas funções.

O estudo 2 permitiu confirmar que os participantes tratados com neurocirurgia apresentam dificuldades no funcionamento executivo em comum com crianças submetidas à radioterapia. Entretanto, os prejuízos atingem um número menor de domínios cognitivos e em grau significativamente menor de gravidade. Participantes com astrocitoma pilocítico podem

apresentar alterações na memória de trabalho, na flexibilidade, na inibição e no planejamento, mas os dados revelaram que, em linhas gerais, as dificuldades destas crianças e adolescentes só se tornam evidentes diante de atividades mais complexas e que exigem nível mais sofisticado de processamento executivo. Já entre crianças submetidas à radioterapia, os déficits executivos também são mais globais e mais severos, atingindo também a realização de atividades com pequena carga de exigência executiva.

O estudo 3 explorou mais fortemente as diferenças entre esses subgrupos clínicos, amparado pelo modelo do Transtorno Não-Verbal de Aprendizagem e da hipótese da substância branca de Rourke. Foi possível circunscrever o papel da radioterapia na produção de alterações no domínio não verbal, bem como avançar na interpretação do perfil resultante da confluência entre as duas fontes de dano presentes entre as crianças tratadas de tumores malignos de fossa posterior, de modo a não permitir a expressão do perfil assíncrono entre os domínios verbal e não-verbal, tendo em vista a repercussão global resultante do dano microestrutural difuso provocado pela radioterapia. Por fim, este estudo permitiu avançar na proposição de um modelo conceitual compreensivo, fundamentado nas premissas da neuropsicologia sistêmica, para explicar o fenótipo neuropsicológico resultante destes quadros clínicos.

Ressalta-se que o baixo efetivo de participantes e a estratégia transversal de análise dos dados são limitações importantes ao potencial de generalização dos resultados ora obtidos. Adicionalmente, destaca-se que parte dos instrumentos utilizados não se mostrou suficientemente sensível ou teve seus resultados enviesados pelo atravessamento de funções secundárias à medida. Assim, testes que requeriam habilidades grafomotoras e velocidade de processamento para avaliar outros domínios cognitivos, como a atenção ou a flexibilidade, não foram úteis para o estudo dessa população, que apresenta importantes comprometimentos em tais funções. Esse dado reforça a necessidade de se produzir instrumentos para pacientes

lesionados ou com graves disfunções neurológicas, visto que instrumentos produzidos para a população geral podem ser inadequados para a investigação de tais quadros.

Em síntese, a análise de dados revelou que a influência das variáveis presentes no curso de reorganização após a lesão provocada pelo tumor de fossa posterior e seu tratamento não pode ser considerada como um fenômeno linear, tendo em vista a complexidade resultante das múltiplas possibilidades de combinação entre elas. Embora estudos realizados fora do Brasil, em sua maioria em países desenvolvidos do hemisfério norte, sejam bastante categóricos no estabelecimento de consensos a respeito da influência das diversas variáveis que se combinam na produção do perfil neuropsicológico dessa população, parece difícil aplicar tais consensos à realidade brasileira, que adquire feições de maior complexidade e que se agrava diante da escassez de estudos em território nacional.

Parte importante das crianças brasileiras diagnosticadas com tumores de fossa posterior já se apresenta em desvantagem antes mesmo do adoecimento, devido aos ambientes empobrecidos em termos de estimulação e à carência no acesso à educação de qualidade. O diagnóstico tardio, que pode ser decorrente de dificuldades dos familiares no reconhecimento dos primeiros sintomas, somado às dificuldades no acesso aos serviços de saúde, ao agravamento dos quadros, ao aumento do risco de morte ou da presença de sequelas mais graves, são complicações adicionais enfrentadas pelos sobreviventes brasileiros e que certamente não são enfrentadas por crianças de países mais desenvolvidos.

Diante dessa multiplicidade de fatores agravantes entre estas crianças, seria possível observar a contribuição de uma variável em específico? Da mesma forma, diante dessas discrepâncias contextuais, é adequado importar os consensos dos estudos realizados em outros países para o contexto brasileiro? Essas são questões que certamente só poderão ser adequadamente respondidas quando avançarmos na compreensão deste fenômeno junto a

crianças brasileiras, tendo em vista que iniciativas pontuais de pesquisa não são capazes de respondê-las.

Dessa forma, dado que, nos últimos anos, a medicina vem buscando a melhoria do tratamento do câncer e empreendendo esforços para agregar ao conceito de cura a dimensão da qualidade de vida das crianças sobreviventes (Gudrunardottir et al., 2014), o estudo neuropsicológico das crianças com tumores de fossa posterior se constitui em uma necessidade e um desafio, uma vez que um percentual inadmissível de crianças ainda experimenta dificuldades cognitivas e acadêmicas, com reflexos deletérios em sua qualidade de vida.

Infelizmente, nem todos os centros de oncologia pediátrica dispõem de serviços de neuropsicologia e ainda são escassas as iniciativas de suporte educacional hospitalar antes, durante e após o tratamento. Destaca-se ainda que nem todos os profissionais de saúde têm ciência da natureza e da extensão do impacto cognitivo do tratamento oncológico e, quando apresentam o conhecimento, encontram dificuldades no que tange ao encaminhamento para serviços de avaliação e intervenção, ainda raros e pouco presentes no serviço público.

Assim, ao voltar para as atividades escolares na presença de importantes déficits cognitivos, a criança se defronta com educadores que pouco sabem a respeito da patologia e de suas sequelas e, com frequência, não estão capacitados a oferecer plenamente o atendimento educacional especializado. O Brasil, e especificamente o Nordeste, ainda apresenta dificuldades que comprometem o estabelecimento de bons prognósticos cognitivos junto a estas crianças, uma vez que se acumulam casos de dificuldades de aprendizagem, fracasso e/ou evasão escolar e a presença de psicopatologias entre os sobreviventes de tumores de fossa posterior.

Enquanto o restante do mundo avança em termos de propostas de intervenção junto a esta população, é preciso que o Brasil invista na caracterização das dificuldades presentes no

perfil cognitivo destas crianças para que intervenções sejam possíveis. É preciso que mais pesquisadores se dediquem a estudar essa população, para que possamos compreender a expressão dos sintomas e a atuação das diversas variáveis na produção do perfil e avancemos em busca de programas de intervenção que potencializem as chances de compensação dos déficits e de melhoria da qualidade de vida das crianças sobreviventes.

Espera-se que o presente estudo possa contribuir para o aprofundamento da compreensão do impacto causado pelos tumores de fossa posterior e de seus tratamentos sobre desenvolvimento cognitivo, bem como à aprendizagem destas crianças, e que despertem interesse científico por parte de pesquisadores que possam somar esforços em busca da produção de dados e de conhecimento na área.

Espera-se ainda que os dados auxiliem profissionais de saúde e educação a oferecer o apoio que a criança precisa, bem como forneçam resultados que somem esforços pela busca de tratamentos que combinem, em uma mesma abordagem, eficácia e proteção ao SNC em desenvolvimento.

8. Referências

- Aarsen, F. K., Paquier, P. F., Arts, W. F., Van Veelen, M. L., Michiels, E., Lequin, M., & Catsman-Berrevoets, C. E. (2009). Cognitive deficits and predictors 3 years after diagnosis of a pilocytic astrocytoma in childhood. *Journal of Clinical Oncology*, *27*, 1–17.
- 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.
- Anderson, V., Spencer-Smith, M., & Wood, A. (2011). Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult. *Brain*, *134*(8), 2197–2221. <http://doi.org/10.1093/brain/awr103>
- Aquilina, K. (2013). Posterior fossa tumours in children – an overview of diagnosis and management. *Advances in Clinical Neuroscience & Rehabilitation*, *13*(4), 24–28.
- Ardila, A., Rosselli, M., & Rosas, P. (1989). Neuropsychological assessment in illiterates: Visuospatial and memory abilities. *Brain and Cognition*, *11*, 147–166.
- Aukema, E. J., Caan, M. W. A., Oudhuis, N., Majoie, C. B. L. M., Vos, F. M., Reneman, L., & Meeteren, A. Y. N. S. (2009). White matter fractional anisotropy correlates with speed of processing and motor speed in young childhood cancer survivors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *74*(3), 837–843. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.08.060>
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47–89). New York: Academic Press.
- Barnea-Goraly, N., Menon, V., Eckert, M., Tamm, L., Bammer, R., Karchemskiy, A., & Reiss, A. L. (2005). White matter development during childhood and adolescence: A cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cerebral Cortex*, *15*(12), 1848–1854. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhi062>
- Baron Nelson, M. C. (2012). *Central Nervous System Injury, Neurocognitive and Quality of Life Outcomes in Children with Brain Tumors Treated with Chemotherapy*. Los Angeles: University of California.

- Baron Nelson, M. C., Compton, P., Patel, S. K., Jacob, E., & Harper, R. (2012). Central Nervous System Injury and Neurobiobehavioral Function in Children With Brain Tumors: A Review of the Literature. *Cancer Nursing, 36*(2), 31-47. <http://doi.org/10.1097/NCC.0b013e31825d1eb0>
- Becker, A. P., De Oliveira, R. S., Saggiaro, F. P., Neder, L., Chimelli, L. M. C., & Machado, H. R. (2010). In pursuit of prognostic factors in children with pilocytic astrocytomas. *Child's Nervous System, 26*(1), 19–28. <http://doi.org/10.1007/s00381-009-0990-8>
- Beebe, D. W., Ris, M. D., Armstrong, F. D., Fontanesi, J., Mulhern, R., & Holmes, E., & Wisoff, J. H. (2005). Cognitive and adaptive outcome in low-grade pediatric cerebellar astrocytomas: evidence of diminished cognitive and adaptive functioning in national collaborative research studies (CCG 9891/POG 9130). *Journal of Clinical Oncology, 23*(22), 5198-5204.
- Bloom, H. J. G., Wallace, E. N. K., & Henk, J. M. (1969). The treatment and prognosis of medulloblastoma in children: a study of 82 verified cases. *The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine, 105*(1), 43-62.
- Blomstrand, M., Brodin, N. P., Rosenschold, P. M., Vogelius, I. R., Merino, G. S., Kiilberthlesen, A., & Bjork-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.
- Bodranghien, F., Bastian, A., Casali, C., Hallett, M., Louis, E. D., Manto, M., ... Van Dun, K. (2015). Consensus paper: Revisiting the symptoms and signs of cerebellar syndrome. *Cerebellum, Epub ahead(JUNE)*, 1–23. <http://doi.org/10.1007/s12311-015-0687-3>
- Bonner, M. J., Hardy, K. K., Willard, V. W., Anthony, K. K., Hood, M., & Gururangan, S. (2008). Social Functioning and Facial Expression Recognition in Survivors of Pediatric Brain Tumors. *Journal of Pediatric Psychology, 33*(10), 1142–1152. <http://doi.org/10.1093/jpepsy/jsn035>
- Bonner, M. J., Hardy, K. K., Willard, V. W., & Gururangan, S. (2009). Additional Evidence of a Nonverbal Learning Disability in Survivors of Pediatric Brain Tumors. *Children's Health Care, 38*, 49–63. <http://doi.org/10.1080/02739610802615849>
- Bordin, I. A., Rocha, M. M., Paula, C. S., Teixeira, M. C. T. V., Achenbach, T. M., Rescorla, L. A., & Silveiras, E. F. M. (2013). Child Behavior Checklist (CBCL), Youth Self-Report

(YSR) and Teacher's Report Form(TRF): an overview of the development of the original and Brazilian versions. *Cadernos de Saúde Pública*, 29(1), 13-28.

Briere, M., Scott, J. G., McNall-Knapp, R. Y., & Adams, R. L. (2008). Cognitive outcome in pediatric brain tumor survivors: delayed attention deficit at long term follow-up. *Pediatric Blood Cancer*, 50, 337–340.

Brinkman, T. M., Reddick, W. E., Luxton, J., 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, iv25-iv36. <http://doi.org/10.1093/neuonc/nos214>

Brodin, N. P., Rosenschöld, P. M. A., Blomstrand, M., Kiil-Berthlesen, A., Hollensen, C., Vogelius, I. R., ... Björk-Eriksson, T. (2014). Hippocampal sparing radiotherapy for pediatric medulloblastoma: impact of treatment margins and treatment technique. *Neuro-Oncology*, 16(4), 594–602. <http://doi.org/10.1093/neuonc/not225>

Budisavljevic, S., & Ramnani, N. (2012). Cognitive deficits from a cerebellar tumour: a historical case report from Luria's Laboratory. *Cortex*, 48(1), 26–35. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.07.001>

Bugalho, P., Correa, B., & Viana-Baptista, M. (2006). Papel do cerebelo nas funções cognitivas e comportamentais: bases científicas e modelos de estudo. *Acta Médica Portuguesa*, 19, 257-268.

Buono, L. A., Morris, M. K., Morris, R. D., Krawiecki, N., Norris, F. H., Foster, M. A., & Copeland, D. R. (1998). Evidence for the Syndrome of Nonverbal Learning Disabilities in Children with Brain Tumors. *Child Neuropsychology*, 4(2), 144–157. <http://doi.org/10.1076/chin.4.2.144.3184>

Butler R. W., & Haser J. K. (2006). Neurocognitive effects of treatment for childhood cancer. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 12(3), 184-191.

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.

Capovilla, A. G. S., & Capovilla, F. C. (2007). Uma introdução à avaliação neuropsicológica

- cognitiva. In A. G. S. Capovilla, & F. C. Capovilla (Orgs.), *Teoria e pesquisa em avaliação neuropsicológica* (pp. 9-16). São Paulo: Memnon.
- Capovilla, A. G. S., Montiel, J. M., & Capovilla, F. C. (2006). Prova de Aritmética. In A. G. S. Capovilla (Ed.), *Teoria e pesquisa em avaliação neuropsicológica* (pp. 63-69). São Paulo: Memnon.
- Carey, M. E., Barakat, L. P., Foley, B., Gyato, K., & Phillips, P. C. (2001). Neuropsychological functioning and social functioning of survivors of pediatric brain tumors: Evidence of nonverbal learning disability. *Child Neuropsychology*, 7(4), 265–272. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1076/chin.7.4.265.8730>
- Catsman-Berrevoets, C. E., & Aarsen, F. K. (2010). The spectrum of neurobehavioural deficits in the Posterior Fossa Syndrome in children after cerebellar tumour surgery. *Cortex*, 46(7), 933–946. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.10.007>
- Chapman, S. B., & McKinnon, L. (2000). Discussion of developmental plasticity: factors affecting cognitive outcome after pediatric traumatic brain injury. *Journal of Communication Disorders*, 33(4), 333–44. [http://doi.org/10.1016/S0021-9924\(00\)00029-0](http://doi.org/10.1016/S0021-9924(00)00029-0)
- Chiappedi, M., & Bejor, M. (2010). Corpus callosum agenesis and rehabilitative treatment. *Italian Journal of Pediatrics*, 36-64. <http://doi.org/10.1186/1824-7288-36-64>
- Chojniak, R., & Leopoldino, D. D. (2003). Imagem dos tumores de Sistema Nervoso Central em Pediatria. In A. A. Furrer, C. A. M. Osorio, P. I. P. Rondinelli, & P. I. S. Junior (Orgs.), *Neurologia oncológica pediátrica: manejo multidisciplinar das neoplasias do sistema nervoso central da infância* (pp. 73-81). São Paulo: Lemar.
- Ciasca, S. M., Guimarães, I. E., & Tabaquim, M. L. (2006). Neuropsicologia do Desenvolvimento: Aspectos Teóricos e Clínicos. In C. B. Melo, M.C. Miranda, & M. Muszkat (Orgs.), *Neuropsicologia do Desenvolvimento: conceitos e abordagens* (pp. 14-25). São Paulo: Memnon.
- Copeland, D. R., DeMoor, C., Moore, B. D., & Ater, J. L. (1999). Neurocognitive development of children after a cerebellar tumor in infancy: A longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*, 17, 3476–3486.
- Cuetos, F., Rodrigues, B., & Ruano, E. (2012). *PROLEC: Provas de Avaliação dos Processos*

de Leitura (2ª Ed.). São Paulo: Casa do Psicólogo.

- Cunha, J. A. (2000). Escalas Wechsler. In J. A. Cunha (Org.), *Psicodiagnóstico V* (pp. 529-602). Porto Alegre: Artmed.
- De Smet, H. J., Paquier, P., Verhoeven, J., & Mariën, P. (2013). The cerebellum: Its role in language and related cognitive and affective functions. *Brain and Language*, *127*(3), 334–342. <http://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.11.001>
- Dennis, M., Spiegler, B. J., Juranek, J. J., Bigler, E. D., Snead, O. C., & Fletcher, J. M. (2013). Age, plasticity, and homeostasis in childhood brain disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(10), 2760–2773. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.09.010>
- Di Rocco, C., Chieffo, D., Pettorini, B. L., Massimi, L., Caldarelli, M., & Tamburrini, G. (2010). Preoperative and postoperative neurological, neuropsychological and behavioral impairment in children with posterior cranial fossa astrocytomas and medulloblastomas: the role of the tumor and the impact of the surgical treatment. *Child's Nervous System*, *26*(9), 1173–1188. <http://doi.org/10.1007/s00381-010-1166-2>
- Di Rocco, C., Chieffo, D., Frassanito, P., Caldarelli, M., Massimi, L., & Tamburrini, G. (2011). Heraldng cerebellar mutism: Evidence for pre-surgical language impairment as primary risk factor in posterior fossa surgery. *Cerebellum*, *10*(3), 551–562. <http://doi.org/10.1007/s12311-011-0273-2>
- Duffner, P. K. (2010). Risk factors for cognitive decline in children treated for brain tumors. *European Journal of Paediatric Neurology*, *14*, 106-115.
- Fine, J. G., Semrud-Clikeman, M., Bledsoe, J. C. ., & Musielak, K. A. (2013). A critical review of the literature on NLD as a developmental disorder. *Child Neuropsychology*, *19*(2), 190–223. <http://doi.org/10.1080/09297049.2011.648923>
- Flores Lázaro J. C., & Ostrosky-Shejet F., (2012). *Desarrollo neuropsicológico de lóbulos frontales y funciones ejecutivas*. México, D. F.: Manual Moderno.
- Follett, P. L., Roth, C., Follett, D., & Dammann, O. (2009). White matter damage impairs adaptive recovery more than cortical damage in an in silico model of activity-dependent plasticity. *Journal of Child Neurology*, *24*(9), 1205-1211.

- Fry, A. F., & Hale, S. (2000). Relationships among processing speed, working memory, and fluid intelligence in children. *Biological Psychology*, *54*(1–3), 1–34. [http://doi.org/10.1016/S0301-0511\(00\)00051-X](http://doi.org/10.1016/S0301-0511(00)00051-X)
- Furrer, A. A. (2003). Quimioterapia em tumores de Sistema Nervoso Central. In A. A. Furrer, C. A. M. Osorio, P. I. P. Rondinelli, & P. I. S. Junior (Orgs.), *Neurologia oncológica pediátrica: manejo multidisciplinar das neoplasias do sistema nervoso central da infância* (pp. 167-173). São Paulo: Lemar.
- Furrer, A. A., & Suzuki, S. (2003). Meduloblastomas. In A. A. Furrer, C. A. M. Osorio, P. I. P. Rondinelli, & P. I. S. Junior (Orgs.), *Neurologia oncológica pediátrica: manejo multidisciplinar das neoplasias do sistema nervoso central da infância* (pp. 295-304). São Paulo: Lemar.
- Garcia, D. (2011). *Investigação da capacidade intelectual de pacientes pediátricos diagnosticados com tumores de fossa posterior*. (Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil)
- Garcia, D., Gomes, E. R. O., Garcia, B. B., Silva, D. S. L., & Hazin, I. (2014). Neuropsicologia e Oncologia Pediátrica: um diálogo em emergência. *Interação em Psicologia*, *18*(3), 353-363
- Glozman, J. (2002). La valoración cuantitativa de los datos de la evaluación neuropsicológica de Luria 1. *Revista Española de Neuropsicología*, *4*(2–3), 179–196.
- Groth-Marnat, G. (2003). *Handbook of psychological assessment* (4th ed.). New Jersey: John Wiley & Sons.
- Gudrunardottir, T., Lannering, B., Remke, M., Taylor, M. D., Wells, E. M., Keating, R. F., & Packer, R. J. (2014). Treatment developments and the unfolding of the quality of life discussion in childhood medulloblastoma: A review. *Child's Nervous System*, *30*(6), 979–990. <http://doi.org/10.1007/s00381-014-2388-5>
- Gudrunardottir, T., Sehested, A., Juhler, M., & Schmiegelow, K. (2011). Cerebellar mutism: review of the literature. *Child's Nervous System*, *27*(3), 355–363. <http://doi.org/10.1007/s00381-010-1328-2>
- Guerra, L. B. (2008). Neurobiologia aplicada à neuropsicologia. In D. Fuentes, L. F. Malloy-Diniz, C. H. P. Camargo, & R. M. Cosenza (Orgs.), *Neuropsicologia: teoria e prática*

(pp. 20-59). Porto Alegre: Artmed.

Hanzlik, E., Woodrome, S. E., Abdel-Baki, M., Geller, T. J., & Elbabaa, S. K. (2015). A systematic review of neuropsychological outcomes following posterior fossa tumor surgery in children. *Child's Nervous System*, 31(10), 1869–1875. <http://doi.org/10.1007/s00381-015-2867-3>

Hazin, I., Dellatolas, G., Garcia, D., Pedrosa, F., & Pedrosa, A. (2010). Intellectual impairment after treatment for medulloblastoma and astrocytoma in childhood: the Brazilian experience. *Psychology & Neuroscience*, 3(2), 183–187. <http://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3182260e7c>

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), 506–15. <http://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3182260e7c>

Hazin, I., & Garcia, D. (2016). Neuropsicologia dos tumores de fossa posterior. In J. F. Salles, V. G. Haase, & L. F. Malloy-Diniz (Orgs.), *Neuropsicologia do desenvolvimento: infância e adolescência*. (pp. 74-80). Porto Alegre: Artmed.

Hazin, I., Garcia, D., Gomes, E., Garcia, B. B., Leite, D., Guerra, A., ... Pedrosa, A. (2014). Treatment Related Cognitive Impairment in Pediatric Oncology Patients: A Brazilian Experience. *Journal of Nuclear Medicine & Radiation Therapy*, 5(2), 1–9. <http://doi.org/10.4172/2155-9619.1000174>

Hazin, I., Garcia, D., Gomes, E., Leite, D., Balaban, B., Guerra, A., & Vilar, C. (2015). Desempenho Intelectual Pós Tratamento de Câncer: Um Estudo com Crianças. *Psicologia: Reflexão E Crítica*, 28(3), 565–573. <http://doi.org/10.1590/1678-7153.201528315>

Hua, C., Merchant, T. E., Gajjar, A., Broniscer, A., Zhang, Y., LI, Y., ... Ogg, R. (2012). Brain tumor therapy-induced changes in normal-appearing brainstem measured with longitudinal diffusion tensor imaging. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 82(5), 2047–2054. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.03.057.BRAIN>

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA (2015). *Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA.

- Jacobs, R., Harvey, A. S., & Anderson, V. (2011). Are executive skills primarily mediated by the prefrontal cortex in childhood? Examination of focal brain lesions in childhood. *Cortex*, *47*(7), 808–824. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2010.06.002>
- Jamus, D. R., & Mäder, M. J. (2005). A Figura Complexa de Rey e seu papel na avaliação neuropsicológica. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, *11*(4), 193-198.
- Kaiser, J., Bledowski, C., & Dietrich, J. (2014). Neural correlates of chemotherapy-related cognitive impairment. *Cortex*, *54*, 33–50. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.01.010>
- Ki Moore, I. M., Hockenberry, M. J., & Krull, K. R. (2013). Cancer-related cognitive changes in children, adolescents and adult survivors of childhood cancers. *Seminars in Oncology Nursing*, *29*(4), 248–59. <http://doi.org/10.1016/j.soncn.2013.08.005>
- Klesse, L. J., & Bowers, D. C. (2010). Childhood medulloblastoma: Current status of biology and treatment. *CNS Drugs*, *24*(4), 285–301. <http://doi.org/10.2165/11530140-000000000-00000>
- Knight, S. J., Conklin, H. M., Palmer, S. L., Schreiber, J. E., Armstrong, C. L., Wallace, D., ... Gajjar, A. (2014). Working memory abilities among children treated for medulloblastoma: Parent report and child performance. *Journal of Pediatric Psychology*, *39*(5), 501–511. <http://doi.org/10.1093/jpepsy/jsu009>
- Korkman, M., Kirk, U., & Kemp, S. (2007). *NEPSY-II: Clinical and interpretive manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Koustenis, E., Hernáiz Driever, P., De Sonnevile, L., & Rueckriegel, S. M. (2016). Executive function deficits in pediatric cerebellar tumor survivors. *European Journal of Paediatric Neurology*, *20*(1), 25–37. <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.11.001>
- Küpeli, S., Yalcin, B., Bilginer, B., Akalan, N., Haksal, P., & Buyukpamukcu, M. (2011). Posterior fossa syndrome after posterior fossa surgery in children with brain tumors. *Pediatric Blood Cancer*, *56*, 206–210.
- Lassaletta, A., Bouffet, E., Mabbott, D., & Kulkarni, A. V. (2015). Functional and neuropsychological late outcomes in posterior fossa tumors in children. *Child's Nervous System*. <http://doi.org/10.1007/s00381-015-2829-9>

- Law, N., Bouffet, E., Laughlin, S., Laperriere, N., Brière, M., Strother, D., ... Mabbott, D. (2011). Cerebello-thalamo-cerebral connections in pediatric brain tumor patients: impact on working memory. *NeuroImage*, 56(4), 2238–2248. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.065>
- Law, N., Smith, M. Lou, Greenberg, M., Bouffet, E., Taylor, M. D., Laughlin, S., ... Mabbott, D. (2015). Executive function in paediatric medulloblastoma: The role of cerebrocerebellar connections, *Journal of Neuropsychology*. <http://doi.org/10.1111/jnp.12082>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5th Ed.). New York: Oxford University Press.
- Levisonh, L., Cronin-Golomb, A., & Schmahmann, J. (2000) Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children – cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain*, 123, 1041-1050.
- Lins, M. (2005). *Fatores associados ao retardo no diagnóstico das leucemias agudas na infância em um serviço de referência no nordeste do Brasil*. (Dissertação de mestrado, Instituto Materno-Infantil Professor Fernando Figueira, Pernambuco, Recife, Brasil).
- Leite, G. L., Hazin, I., Aragão, L. C. L., De Paula, A. P., Gomes, E. R., Garcia, D. ... Oliveira, R. M. (2016). Performance of Children in Phonemic and Semantic Verbal Fluency Tasks. *Psico-USF*, 21(2), 293-304.
- Luria, A. R. (1966). *Higher Cortical Functions in Man*. New York, NY: Basic Books.
- Lussier, F., & Flessas, J. (2009). *Neuropsychologie d l'enfant – troubles développementaux et de l'apprentissage*. Paris: Dunod.
- Mabbott, D. J., Penkman, L., Witol, A., & Strother, D. (2008). Core neurocognitive functions in children treated for posterior fossa tumors. *Neuropsychology*, 22(2), 159- 168.
- Mabbott, D. J., Snyder, J. J., Penkman, L., & Witol, A. (2009). The effects of treatment for posterior fossa brain tumors on selective attention. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(2), 205–216. <http://doi.org/10.1017/S1355617709090249>

- Maddrey, A. M., Bergeron, J. A., Lombardo, E. R., McDonald, N. K., Mulne, A. F., Barenberg, P. D., & Bowers, D. C. (2005). Neuropsychological performance and quality of life of 10 year survivors of childhood medulloblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, *72*, 245-253.
- Mäder, M. J. (2002). Avaliação neuropsicológica: da pesquisa à prática clínica com adultos. In R. M. Crus, J. C. Alchieri, & J. J. Sardá Jr., (Orgs.), *Avaliação e medidas psicológicas* (pp. 47-68). São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Mammarella, I. C., & Cornoldi, C. (2014). An analysis of the criteria used to diagnose children with Nonverbal Learning Disability (NLD). *Child Neuropsychology*, *20*(3), 255–280. <http://doi.org/10.1080/09297049.2013.796920>
- Mariën, P., & Beaton, A. (2014). The enigmatic linguistic cerebellum: clinical relevance and unanswered questions on nonmotor speech and language deficits in cerebellar disorders. *Cerebellum & Ataxias*, *1*(1), 12. <http://doi.org/10.1186/2053-8871-1-12>
- Mariën, P., Engelborghs, S., Michiels, E., & De Deyn, P. P. (2003). Cognitive and linguistic disturbances in the posterior fossa syndrome in children: a diaschisis phenomenon? *Brain and Language*, *87*(1), 162. [http://doi.org/10.1016/S0093-934X\(03\)00250-5](http://doi.org/10.1016/S0093-934X(03)00250-5)
- Marsh, J. C., Giolda, B. T., Herskovic, A. M., & Abrams, R. A. (2010). Cognitive Sparing during the Administration of Whole Brain Radiotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: Current Concepts and Approaches. *Journal of Oncology*, *2010*, 1–16. <http://doi.org/10.1155/2010/198208>
- Massimino, M., Cefalo, G., Riva, D., Biassoni, V., Spreafico, F., Pecori, E., ... Gandola, L. (2012). Long-term results of combined preradiation chemotherapy and age-tailored radiotherapy doses for childhood medulloblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, *108*(1), 163–71. <http://doi.org/10.1007/s11060-012-0822-7>
- Massimino, M., Giangaspero, F., Garrè, M. L., Gandola, L., Poggi, G., Biassoni, V., ... Rutkowski, S. (2011). Childhood medulloblastoma. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, *79*(1), 65–83. <http://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.07.010>
- McDonald, B. C. (2002). Recent developments in the application of the nonverbal learning disabilities model. *Current Psychiatry Reports*, *4*, 323–330.
- 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 (Orgs.), *Neuropsicologia do desenvolvimento: conceitos e abordagens* (pp. 223-236). São Paulo: Memnon.
- Merchant, T. E., Schreiber, J. E., Wu, S., Lukose, R., Xiong, X., & Gajjar, A. (2014). Critical combinations of radiation dose and volume predict intelligence quotient and academic achievement scores after craniospinal irradiation in children with medulloblastoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, *90*(3), 554–561. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.058>
- Miller, N. G., Reddick, W. E., Kocak, M., Glass, J. O., Löbel, U., Morris, B., ... Patay, Z. (2010). Cerebellocerebral diaschisis is the likely mechanism of postsurgical posterior fossa syndrome in pediatric patients with midline cerebellar tumors. *American Journal of Neuroradiology*, *31*(2), 288–294. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A1821>
- Miranda, M., & Muszkat, M. (2004). Neuropsicologia do desenvolvimento. In V. M. Andrade, F. H. Santos & O. A. Bueno (Orgs.), *Neuropsicologia Hoje* (pp. 211-224). Porto Alegre: Artes Médicas.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*(1), 49-100.
- Montiel, J. M., & Capovilla, A. G. S. (2007). Avaliação da atenção: Teste de Atenção por Cancelamento. In A. G. S. Capovilla, & F. C. Capovilla (Orgs.), *Teoria e pesquisa em avaliação neuropsicológica* (pp. 119-124). São Paulo: Memnon.
- Moore III, B. D. (2005). Neurocognitive Outcomes in Survivors of Childhood Cancer. *Journal of Pediatric Psychology*, *30*(1), 51-63.
- Morioka, S., Morimoto, M., Yamada, K., Hasegawa, T., Morita, T., Moroto, M., ... Hosoi, H. (2013). Effects of chemotherapy on the brain in childhood: diffusion tensor imaging of subtle white matter damage. *Neuroradiology*, *55*(10), 1251–7. <http://doi.org/10.1007/s00234-013-1245-7>
- Morris, E. B., Phillips, N. S., Laningham, F. H., Patay, Z., Gajjar, A., Wallace, D., ... Ogg, R. J. (2009). Proximal dentatohalamocortical tract involvement in posterior fossa syndrome. *Brain: A Journal of Neurology*, *132*(Pt 11), 3087–95. <http://doi.org/10.1093/brain/awp241>

- Moura, R. J., & Haase, V. G. (2010). Transtorno não-verbal da aprendizagem: aspectos neuropsicológicos. In L. H. R. Valle, F. B. Assumpção Jr., R. Wajnsztein, L. F. Malloy-Diniz (Orgs.), *Aprendizagem na atualidade: Neuropsicologia e Desenvolvimento na Inclusão* (pp. 91-97). Poços de Caldas: Novo Conceito.
- 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*(17), 1760–1768. <http://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.3290>
- Murdoch, B. E. (2010). The cerebellum and language: Historical perspective and review. *Cortex*, *46*(7), 858–868. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.07.018>
- Muszkat, M., & Mello, C. B. (2008). Linguagem. In M. Muszkat, & C. B. de Mello (Orgs.), *Neuropsicologia do Desenvolvimento e suas interfaces* (pp. 174-186). São Paulo: All Print.
- Nathan P. C., Patel S. K., Dilley, K., Goldsby R., Harvey, J., Jacobsen, C., ... Armstrong, F. D. (2007). Guidelines for identification of, advocacy for, and intervention in neurocognitive problems in survivors of childhood cancer: a report from the Children's Oncology Group. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*, *161*(8), 798-806.
- Nieman, B. J., Guzman, A. E., Gazdzinski, L. M., Lerch, J. P., Chakravarty, M. M., Pipitone, J., ... Mabbott, D. J. (2015). White and gray matter abnormalities after cranial radiation in children and mice. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, *93*(4), 882–891.
- Noggle, C. A., & Dean, R. S. (2013). Neuropsychology and Cancer: an emerging focus. In *The Neuropsychology of Cancer and Oncology* (pp. 3–39).
- O'halloran, C. J., Kinsella, G. J., & Storey, E. (2012). The cerebellum and neuropsychological functioning: A critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *34*(341), 35–56. <http://doi.org/10.1080/13803395.2011.614599>
- Ojemann, J. G., Partridge, S. C., Poliakov, A. V., Niazi, T. N., Shaw, D. W., Ishak, G. E., ... Ellenbogen, R. G. (2013). Diffusion tensor imaging of the superior cerebellar peduncle identifies patients with posterior fossa syndrome. *Child's Nervous System*, *29*(11), 2071–2077. <http://doi.org/10.1007/s00381-013-2205-6>

- Oliveira, R. M., & Charchat-Fichman, H. (2008). Brazilian children performance on Rey's auditory verbal learning paradigm. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *66*(1), 40-44.
- Palmer, S. L. (2008). Neurodevelopmental impact on children treated for medulloblastoma: A review and proposed conceptual model. *Developmental Disabilities Research Reviews*, *14*(3), 203–210. <http://doi.org/10.1002/ddrr.32>
- 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), 3494–3500. <http://doi.org/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. <http://doi.org/10.1093/neuonc/nos154>
- Palmer, S. L., Goloubeva, O., Reddick, W. E., Glass, J. O., Gajjar, A., Kun, L. et. al. (2001). Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(8), 2302-2308.
- Palmer, S. L., Hassall, T., Evankovich, K., Mabbott, D. J., Bonner, M., Deluca, C., ... Gajjar, A. (2010). Neurocognitive outcome 12 months following cerebellar mutism syndrome in pediatric patients with medulloblastoma. *Neuro-Oncology*, *12*(12), 1311–7. <http://doi.org/10.1093/neuonc/noq094>
- Palmer, S. L., Reddick, W. E., & Gajjar, A. (2007). Understanding the cognitive impact of in children who are treated for medulloblastoma. *Journal of Pediatric Psychology*, *32*(9), 1040-1049.
- Paul, L. K., Brown, W. S., Adolphs, R., Tyszka, J. M., Richards, L. J., Mukherjee, P., & Sherr, E. H. (2007). Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nature Reviews. Neuroscience*, *8*(4), 287–299. <http://doi.org/10.1038/nrn2107>
- Pitsika, M., & Tsitouras, V. (2013). Cerebellar Mutism: a review. *J Neurosurg Pediatrics*, *12*(December), 604–614. <http://doi.org/10.1007/978-94-007-1333-8>
- Primi, R. (2002). Inteligência fluida: definição fatorial, cognitiva e neuropsicológica. *Paidéia*

(Ribeirão Preto), 12(23), 57–75. <http://doi.org/10.1590/S0103-863X2002000200005>

- 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, 1074–1079. <http://doi.org/10.1002/psc>
- Rekate, H. L., Grubb, R. L., Aram, D. M., Hahn, J. F., & Ratcheson, R. A. (1985). Muteness of cerebellar origin. *Archives of Neurology*, 42, 697–698
- Rieken, S., Mohr, A., Habermehl, 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), e7–e13. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.12.042>
- Riggs, L., Bouffet, E., Laughlin, S., Laperriere, N., Liu, F., Skocic, J., ... Mabbott, D. J. (2014). Changes to memory structures in children treated for posterior fossa tumors. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 20(2), 168–80. <http://doi.org/10.1017/S135561771300129X>
- Ris, M. D., Walsh, K., Wallace, D., Armstrong, F. D., Holmes, E., Gajjar, A., ... Packer, R. (2013). Intellectual and Academic Outcome Following Two Chemotherapy Regimens and Radiotherapy for Average-Risk Medulloblastoma: *COG A9961*, (February), 1350–1357. <http://doi.org/10.1002/psc>
- Riva, D., & Giorgi, C. (2000). The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain*, 123, 1051-1061.
- 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.
- 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.
- Ross, S. G., Northman, L., Morris, M., Green, A. L., & Ullrich, N. J. (2014). Cerebellar Mutism After Posterior Fossa Tumor Resection: Case Discussion and Recommendations

for Psychoeducational Intervention. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 31(2), 78–83. <http://doi.org/10.1177/1043454213518975>

Rourke, B. P. (1995). Introduction: The NLD syndrome and the white matter model. In B.P. Rourke (Ed.), *Syndrome of nonverbal learning disabilities: Neurodevelopmental manifestations* (pp. 1-25). New York: Guilford Press.

Rourke, B. P., Ahmad, S. A., Collins, D. W., & Warriner, E. M. (2002). Child Clinical/Pediatric Neuropsychology: some recent advances. *Annual Review of Psychology*, 53, 309–339. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752488>

Rueckriegel, S. M., Bruhn, H., Thomale, U. W., & Hernaiz Driever, P. (2015). Cerebral white matter fractional anisotropy and tract volume as measured by MR imaging are associated with impaired cognitive and motor function in pediatric posterior fossa tumor survivors. *Pediatr Blood Cancer*, 62(7), 1252–1258. <http://doi.org/10.1002/pbc.25485>

Rueckriegel, S. M., Driever, P. H., Blankenburg, F., Lüdemann, L., Henze, G., & Bruhn, H. (2010). Differences in supratentorial damage of white matter in pediatric survivors of posterior fossa tumors with and without adjuvant treatment as detected by magnetic resonance diffusion tensor imaging. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 76(3), 859–866. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.054>

Rueda, F. J. M., Noronha, A. P. P., Sisto, F. F., Santos, A. A. A., & Castro, N. R. (2013). *Escala Wechsler de Inteligência para Crianças: (WISC-IV): manual de instruções para aplicação e avaliação*. São Paulo: Casa do Psicólogo.

Saury, J. G., & Emanuelson, I. (2011). Cognitive consequences of the treatment of medulloblastoma among children. *Pediatric Neurology*, 44(1), 21–30. <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.07.004>

Schlottfeldt, C. G., Levy, A., Nassif, E., Neves, F., Fuentes, D., & Malloy-Diniz, L. F. (2010). Teste das Torres de Londres (TOL). In L. F. Malloy-Diniz, D. Fuentes, P. Mattos, & N. Abreu (Orgs.), *Avaliação Neuropsicológica* (pp. 344-349). Porto Alegre: Artmed.

Schmahmann, J. D. (1996). From movement to thought: Anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Human Brain Mapping*, 4(3), 174–198. [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1996\)4:3<174::AID-HBM3>3.0.CO;2-0](http://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1996)4:3<174::AID-HBM3>3.0.CO;2-0)

- Schmahmann, J. D. (2004). Disorders of the Cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16(3), 367–378.
- Schmahman, J. (2010). The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychology Review*, 20(3), 236-260.
- Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121, 561–579. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9577385>
- Schmidt, A. L., Brunetto, A. L., Schwartzmann, G., Roesler, R., & Abujamra, A. L. (2010). Recent therapeutic advances for treating medulloblastoma: focus on new molecular targets. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 9(3), 335–348. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20438440>
- Schoch, K., Harrell, W., Hooper, S. R., Ip, E. H., Saldana, S., Kwapil, T. R., ... Bs, M. B. (2014). Applicability of the Nonverbal Learning Disability Paradigm for Children With 22q11.2 Deletion Syndrome. *Journal of Learning Disabilities*, 47(2), 153–166. <http://doi.org/10.1177/0022219412443556>
- Seabra, A. G., Reppold, C. T., Dias, N. M., & Pedron, A. C. (2014). Modelos de funções executivas. In A. G. Seabra, J. A. Laros, E. C. Macedo & N. Abreu (Eds.). *Inteligência e funções executivas: avanços e desafios para a avaliação neuropsicológica* (pp. 41-55). São Paulo: Memnon.
- Spiegler, B. J., Bouffet, E., Greenberg, M. L., Rukta, J. T., & Mabbott, D. J. (2004). Change on neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *Journal of Clinical Oncology*, 22, 706-713.
- Spreen, O. (2011). Nonverbal learning disabilities: A critical review. *Child Neuropsychology*, 17(5), 418–443. <http://doi.org/10.1080/09297049.2010.546778>
- Stargatt, R., Anderson, V., & Rosenfeld, J. V. (2002). Neuropsychological outcomes of children treated for posterior fossa tumours: a review. *Brain Impairment*, 3(2), 92-104.
- Steinlin, M., Imfeld, S., Zulauf, P., Boltshauser, E., Lövblad, K., Lüthy, A. R., & Kaufmann, F. (2003). Neuropsychological long-term sequelae after posterior fossa tumour resection during childhood. *Brain*, 126, 1998-2008.

- Suzuki, S. (2003). Sinais e sintomas clínicos regionais específicos dos tumores de SNC – Tumores de Fossa Posterior. In A. A. Furrer, C. A. M. Osorio, P. I. P. Rondinelli, & P. I. S. Junior (Orgs.), *Neurologia oncológica pediátrica: manejo multidisciplinar das neoplasias do sistema nervoso central da infância* (pp. 231-233). São Paulo: Lemar.
- Takahashi, M., Iwamoto, K., Fukatsu, H., Naganawa, S., Iidaka, T., & Ozaki, N. (2010). White matter microstructure of the cingulum and cerebellar peduncle is related to sustained attention and working memory: a diffusion tensor imaging study. *Neuroscience Letters*, 477(2), 72–76. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.04.031>
- Tiwari, M., Phansekar, R., Panta, R., & Huilgol, N. (2011). Intensity-modulated radiation to spare neural stem cells in brain tumors: A computational platform for evaluation of physical and biological dose metrics. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 7(1), 58–63.
- Trinca, W. (1972). *O desenho livre como estímulo de apercepção temática*. (Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil).
- Ullrich, N. J., & Embry, L. (2012). Neurocognitive dysfunction in survivors of childhood brain tumors. *Seminars in Pediatric Neurology*, 19(1), 35–42. <http://doi.org/10.1016/j.spen.2012.02.014>
- Vaquero, E., Gómez, C. M., Quintero, E. A., González-Rosa, J. J., & Márquez, J. (2008). Differential prefrontal-like deficit in children after cerebellar astrocytoma and medulloblastoma tumor. *Behavioral an brain functions*, 4(18). Recuperado em 5 novembro, 2008, de <http://www.behavioralandbrainfunctions.com/content/pdf/1744-9081-4-18.pdf>.
- Vogelius, I. R., Blomstrand, M., Brodin, N. P., Munck, P., Sa, G., Kiil-berthlesen, A., ... Lannering, B. (2012). Estimated clinical benefit of protecting neurogenesis in the developing brain during radiation therapy for pediatric medulloblastoma. *Neuro-Oncology*, 14(7), 882–889.
- Watanabe, S., Azami, Y., Ozawa, M., Kamiya, T., Hasegawa, D., Ogawa, C., ... Manabe, A. (2011). Intellectual development after treatment in children with acute leukemia and brain tumor. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*, 53(5), 694–700. <http://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2011.03355.x>
- Wisoff, J. H., & Epstein, F. J. (1984). Pseudobulbar palsy after posterior fossa operation in children. *Neurosurgery*, 15, 707–709.

Wolfe, K. R., Madan-Swain, A., & Kana, R. K. (2012). Executive Dysfunction in Pediatric Posterior Fossa Tumor Survivors: A Systematic Literature Review of Neurocognitive Deficits and Interventions. *Developmental Neuropsychology*, 37(2), 153–175. <http://doi.org/10.1080/87565641.2011.632462>.

Woods, D. L., Wyma, J. M., Herron, T. J., & Yund, E. W. (2016). A Computerized Test of Design Fluency. *PLoS One*, 11(5), 1-20.

Yin, R. K. (2005). *Estudo de caso: planejamento e métodos*. (3^a ed.). Porto Alegre: Bookman.

APÊNDICES

Apêndice I

ROTEIRO DE ANAMNESE ADMINISTRADO AOS PAIS OU RESPONSÁVEIS

1) DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS:

Nome da criança: _____

Data de nascimento: ___ / ___ / _____

Responsável(is): _____

Parentesco do(s) responsável(is): () pai/mãe () avô/avó () tio/tia () outro. Qual?

Origem: () Capital/Região Metropolitana () Interior. Cidade: _____

Endereço: _____

Telefone(s): _____

Está na escola? () Sim () Não. Há quanto tempo? _____

Tipo de escola: () pública () privada () de aplicação () filantrópica

Nome da escola: _____

Escolaridade da criança: () Educação infantil () Fundamental I incompleto ()

Fundamental I completo () Fundamental II incompleto () Fundamental II completo ()

Ensino Médio incompleto () Ensino Médio completo

Série cursada atualmente: _____

Frequenta à Casa de Apoio? Em que horários? _____

Escolaridade dos pais:

Mãe: () Educação infantil () Fundamental I incompleto () Fundamental I completo ()

Fundamental II incompleto () Fundamental II completo () Ensino Médio incompleto ()

Ensino Médio completo () Ensino Superior completo

Cursou até: _____

Pai: () Educação infantil () Fundamental I incompleto () Fundamental I completo ()

Fundamental II incompleto () Fundamental II completo () Ensino Médio incompleto ()

Ensino Médio completo () Ensino Superior completo

Cursou até: _____

Ocupação dos pais:

Pai: _____

Mãe: _____

Composição familiar: () 2 pessoas () 3 pessoas () 4 pessoas () 5 ou mais pessoas

Situação conjugal dos pais: () casados () União estável () divorciados () pai/mãe falecido

A criança possui irmãos? () Sim () Não

Irmãos são saudáveis? () Sim () Não

Renda familiar mensal: _____

() Até um salário mínimo () Entre 1 e 2 salários mínimos () Entre 2 e 3 salários mínimos

() Entre três e quatro salários mínimos () Mais de quatro salários mínimos

Renda familiar per capita: _____

Principal fonte de renda: _____

2) ASPECTOS DO DESENVOLVIMENTO

2.1. Concepção:

A gravidez foi planejada? () Sim () Não

A gravidez foi desejada? () Sim () Não

Qual a posição da criança na ordem das gestações? () primeira () segunda () terceira
() quarta () quinta adiante _____

A mãe sofreu algum aborto ou ameaça de aborto anteriormente/durante a gestação da criança?

() Sim () Não

2.2. Gestação:

Idade da mãe na gravidez: _____

() Antes dos 20 anos () Entre 20 a 30 anos () Entre 30 e 40 anos () Mais de 40 anos

Duração da gestação: _____

Realizou acompanhamento pré-natal? () Sim () Não

Houve alguma intercorrência/complicação na gestação da criança? () Sim () Não

A mãe apresentou alguma doença ao longo da gestação? () Sim () Não. Qual?

A mãe adotou hábitos alimentares saudáveis durante a gestação? () Sim () Não.

A mãe fez uso de cigarro, álcool ou drogas durante a gestação? () Sim () Não.

Se sim, qual(is)? _____

2.3. Parto:

Condições do parto: () Em casa () Maternidade

Desenvolvimento do parto: () Natural () Fórceps () Cesariana

Intercorrências no parto? () Sim () Não.

() Hipóxia () Anóxia () Prematuridade () Outras. Quais?

Duração do parto: _____

Peso ao nascimento: _____

Tamanho ao nascimento: _____

Necessidade de cuidados especiais após o nascimento: () Sim () Não

Qual(is): _____

2.4. Desenvolvimento:

Quando bebê foi uma criança fácil ou difícil de lidar? () Fácil () Difícil

A criança teve acompanhamento pediátrico no primeiro ano de vida? () Sim () Não

2.4.1. Desenvolvimento motor:

O desenvolvimento motor ocorreu dentro do esperado? () Sim () Não

Qual a idade aproximada em que a criança:

1. Sustentou a cabeça? _____

2. Engatinhou? _____

3. Ficou em pé sozinho? _____

4. Deu os primeiros passos? _____

A criança já apresenta preferência por uma das mãos para escrever, desenhar ou se alimentar?

() Sim () Não

Se sim, qual? () Direita () Esquerda

2.4.2. Desenvolvimento da linguagem:

Com que idade aproximadamente a criança falou? _____

Teve alguma dificuldade no início da fala? _____

Compreende o que lhe dizem? _____

Possui dificuldades específicas de fala atualmente? _____

2.4.3. Desenvolvimento escolar:

Gosta de estudar? () Sim () Não

Gosta do(s) professor(es)? () Sim () Não

Frequentou Educação Infantil (creche; jardim)? () Sim () Não

Como é a socialização na escola?

Atualmente apresenta alguma dificuldade na escola? () Sim () Não

Se sim, em que matérias?

Sabe ler? () Sim () Não **Com que idade aprendeu?** _____

Como é a leitura? () Sem dificuldades () Com dificuldades

Já sabe escrever? () Sim () Não **Com que idade aprendeu a escrever?** _____

Como é a escrita? () Sem dificuldades () Com dificuldades

Como é o desempenho em aritmética? () Sem dificuldades () Com dificuldades

Foi reprovado em alguma série? () Sim () Não **Qual(is)?** _____

Mudou de escola? () Sim () Não **Por quê?** _____

Precisou ficar afastado da escola? () Sim () Não

Se sim, por quanto tempo, com que idade e por qual motivo?

2.4.4. Alimentação:

Foi amamentado (a)? () Sim () Não

Se sim, por quanto tempo (exclusivamente por leite materno)?

Como é a alimentação da criança atualmente (tipo de comida, horários, aceitação)? _____

2.4.5. Atividades Psicomotoras

Se realiza, como realiza as seguintes atividades?

- **Pintura:** () Sem dificuldades () Com dificuldades () Não realiza
- **Desenho:** () Sem dificuldades () Com dificuldades () Não realiza
- **Recorte:** () Sem dificuldades () Com dificuldades () Não realiza
- **Colagem:** () Sem dificuldades () Com dificuldades () Não realiza
- **Encaixes:** () Sem dificuldades () Com dificuldades () Não realiza
- **Quebra-cabeças:** () Sem dificuldades () Com dificuldades () Não realiza
- **Uso de celular:** () Sem dificuldades () Com dificuldades () Não realiza

2.4.6. Sociabilidade e outros aspectos do cotidiano

Como foi a socialização na Primeira Infância:

() Com dificuldades () Sem dificuldades

Prefere brincar só ou com amigos?

Brincadeiras preferidas:

() Tabuleiro () Videogame/computador/celular () Bola () () Boneca () Casinha ()
 Brincadeiras recreativas coletivas () Parquinho

Adapta-se bem às situações novas? () Sim () Não () Em algumas ocasiões

Qual a rotina da criança?

Manhã: _____

Tarde: _____

Noite: _____

Como é o sono? () Normal () Agitado

3) AMBIENTE FAMILIAR E SOCIAL

3.1. O ambiente familiar é saudável/tranquilo? () Sim () Não

3.2. Quem acompanha o tratamento da criança?

3.3. Como a criança lida com o tratamento?

() Com dificuldade () Sem dificuldade () Dificuldade em alguns momentos

4) DADOS CLÍNICOS:

Local de tratamento: _____

Médico responsável: _____

Diagnóstico: () Astrocitoma pilocítico () Meduloblastoma () LLA () Outro: Qual?

Data do diagnóstico: ___ / ___ / _____

Idade da criança ao diagnóstico: _____

() Antes dos 6 anos () Após os seis anos

Tempo aproximado entre início dos sintomas e diagnóstico: _____

Tratamento realizado: () Neurocirurgia () Quimioterapia sistêmica () Quimioterapia Intratecal () Radioterapia de crânio e neuroeixo (Dose: _____)

Duração do tratamento: de ___ / ___ / ___ a ___ / ___ / ___ (ou contabilizar sessões de QT e RXT)

Protocolo utilizado: _____

Número de cirurgias realizadas (para TFP): _____

Local do tumor (para TFP): () Hemisfério Cerebelar Direito () Hemisfério Cerebelar Esquerdo

() Vermis Cerebelar () IV ventrículo

Hidrocefalia (para TFP): () Sim () Não

DVP (para TFP): () Sim () Não

Recidiva: () Sim () Não

Transplante de Medula Óssea (para LLA): () Sim () Não

Complicações pós-tratamento? () Sim () Não

Se sim, qual(is)? () Mutismo cerebelar () Alterações afetivas/comportamentais () Mudanças de personalidade () Disfunções executivas () Leucoencefalopatia () Infecções () Problemas com DVP () Outras. Quais?

Situação do tratamento: () Em tratamento () Fora de tratamento () Alta (sobrevida global de mais de 5 anos)

Data de início do tratamento: ___ / ___ / _____

Data de final do tratamento: ___ / ___ / _____

Se fora de tratamento, há quanto tempo: _____

- Até seis meses Entre seis meses e um ano Entre 1 e 2 anos Entre 2 e 3 anos
 Entre 3 e 4 anos Mais de quatro anos

Tempo decorrido do diagnóstico à avaliação: _____

- Até seis meses Entre seis meses e um ano Entre 1 e 2 anos Entre 2 e 3 anos
 Entre 3 e 4 anos Mais de quatro anos

Faz algum outro acompanhamento?

- Sim Não
 Oncologia
 Neurologia
 Fisioterapia
 Endocrinologia
 Fonoaudiologia
 Psicoterapia
 Terapia Ocupacional
 Pedagogia/Psicopedagogia
 Outro. Qual? _____

5) DESENVOLVIMENTO DA CRIANÇA APÓS O TRATAMENTO:

5.1. Percebe alguma mudança no desenvolvimento da criança após o tratamento?

- Sim Não
-
-

5.2. Em que aspectos você observa estas mudanças (na escola; em casa; no relacionamento interpessoal)?

- Atenção (ele(a) não consegue mais prestar atenção no que se diz, ou é agitado?)
 Memória (ele(a) está mais esquecido?)
 Aprendizagem na escola (alguma matéria em específico? Qual? _____)
 Linguagem fala; escrita; leitura)
 Aspectos emocionais (mais agressivo? Mais desmotivado? Mais sensível?)
 Comportamento/personalidade
 Sequelas motoras
 Sequelas sensoriais (visão; audição etc.)

Apêndice II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE – PARA PARTICIPANTES DOS GRUPOS CLÍNICOS

Estamos solicitando a você a autorização para que a criança ou adolescente pelo qual você é responsável participe da pesquisa **CARACTERIZAÇÃO DE ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS, ACADÊMICOS E COMPORTAMENTAIS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES SOBREVIVENTES DE TUMORES DE FOSSA POSTERIOR E LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA**, coordenada pela professora Izabel Augusta Hazin Pires, do Departamento de Psicologia da UFRN.

As crianças com leucemia e tumores cerebrais, devido ao próprio adoecimento e ao tratamento utilizado, podem vir a apresentar dificuldades de aprendizagem na escola e na sua vida social como um todo. Dessa forma, esta pesquisa pretende verificar se as crianças com câncer (leucemia e tumores cerebrais) entre 06 e 16 anos apresentam dificuldades comportamentais e escolares, ou problemas de atenção, memória, linguagem dentre outras, relacionadas à doença e ao tratamento. Pretende, assim, encontrar resultados que possam ajudar a equipe de saúde e os professores a compreenderem as dificuldades que a criança possa apresentar depois do tratamento, para que possam ajudá-la na escola e em casa.

A pesquisa é realizada por meio da aplicação de testes psicológicos e neuropsicológicos em crianças e adolescentes. Estes testes são atividades semelhantes a jogos e tarefas que a criança faz na escola. As aplicações serão realizadas na instituição de saúde que acompanha o seu filho e vão durar aproximadamente três (3) sessões com duração estimada de 50 minutos. O trabalho será interrompido se a criança apresentar desconforto, cansaço, inquietação ou sonolência decorrentes do adoecimento e do tratamento, bem como da atividade que está realizando.

Durante a realização das atividades o(a) seu/sua filho(a) não correrá nenhum risco que possa afetá-lo e ele terá o direito de se recusar a responder perguntas que lhes causem constrangimento de qualquer natureza. Por outro lado, esta avaliação poderá levar a benefícios na medida em que pode identificar se a criança apresenta alterações que possam estar relacionadas a dificuldades escolares e de comportamento, podendo ajudar na elaboração de intervenções adequadas às suas necessidades. Para tanto, após a avaliação os resultados serão detalhadamente informados ao(à) seu/sua filho(a) e a você, bem como à equipe de saúde e escolar. Será entregue a todos os interessados um laudo contendo todas as informações obtidas na avaliação da criança.

Além dos dados obtidos na avaliação mencionada acima, os pesquisadores consultarão os dados clínicos contidos no prontuário médico da criança, bem como resultados de exames que venha a realizar ao longo do tratamento. Estes dados consistem basicamente em idade da criança ao diagnóstico, início e duração de tratamento, tipo de tratamento realizado, resultados de exames laboratoriais e de imagem, como tomografia e ressonância etc. Estas informações são importantes para compreender se existe uma relação entre a doença e o tratamento e o desempenho da criança nos testes e na escola.

Os dados que o(a) seu(sua) filho(a) irá nos fornecer serão confidenciais e serão publicados apenas em eventos ou publicações científicas, sendo garantido que nenhum dado que possa identifica-lo será divulgado. Esses dados serão guardados pela pesquisadora responsável por essa pesquisa em local seguro e por um período de cinco anos e em qualquer etapa vocês podem solicitar diretamente aos pesquisadores informações adicionais sobre os resultados encontrados.

Se você tiver algum gasto pela participação do(a) seu/sua filho(a) nesta pesquisa, ele será assumido pela pesquisadora e reembolsado para você. Se ele(a) sofrer algum dano comprovadamente decorrente desta pesquisa, ele(a) será indenizado.

A participação do(a) seu/sua filho(a) é voluntária e, caso você consinta a participação da criança, mas queiram desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, isso não irá lhes trazer nenhum prejuízo. Você ficará com uma cópia deste Termo e toda dúvida que tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente para Danielle Ferreira Garcia pelo telefone (84) 36421154 / (84) 987431154, Ediana Gomes (84) 3091-2665/(84) 988143867 e Prof.^a. Izabel Hazin pelo telefone (84) 3342-2236 (ramal 332), ou através do endereço: Av. Senador Salgado Filho, s/n, Lagoa Nova, Natal, RN, Brasil, CEP 59078-000, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências Humanas Letras e Artes, Departamento de Psicologia, Campus Universitário, CP1622. Qualquer dúvida sobre a ética desta pesquisa você deverá ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, telefone 3215-3135.

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____, representante legal da criança/adolescente _____, data de nascimento ___/___/___, sexo () masculino () feminino, autorizo sua participação na pesquisa CARACTERIZAÇÃO DE ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS, ACADÊMICOS E COMPORTAMENTAIS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES SOBREVIVENTES DE TUMORES DE FOSSA POSTERIOR E LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA.

Esta autorização foi concedida após os esclarecimentos que recebi sobre os objetivos, importância e o modo como os dados serão coletados, por ter entendido os riscos, desconfortos e benefícios que essa pesquisa pode trazer para ele(a) e também por ter compreendido todos os direitos que ele(a) terá como participante e eu como seu representante legal.

Autorizo, ainda, a publicação das informações fornecidas por ele(a) em congressos e/ou publicações científicas, desde que os dados apresentados não possam identificá-lo(a).

Natal/João Pessoa, ___/___/___

Assinatura do(a) Responsável:

Declaração da pesquisadora responsável

Como pesquisadora responsável pelo estudo CARACTERIZAÇÃO DE ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS, ACADÊMICOS E COMPORTAMENTAIS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES SOBREVIVENTES DE TUMORES DE FOSSA POSTERIOR E LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA, declaro que assumo a inteira responsabilidade de cumprir fielmente os procedimentos metodologicamente e direitos que foram esclarecidos e assegurados ao(à) participante deste estudo, assim como manter sigilo e confidencialidade sobre a identidade do(a) mesmo(a).

Declaro ainda estar ciente que na inobservância do compromisso ora assumido estarei infringindo as normas e diretrizes propostas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano.

Natal/João Pessoa, ___/___/___.

Assinatura da pesquisadora responsável

Apêndice III

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE – PARA PARTICIPANTES DOS GRUPOS CONTROLE

Estamos solicitando a você a autorização para que a criança ou adolescente pelo qual você é responsável participe da pesquisa **CARACTERIZAÇÃO DE ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS, ACADÊMICOS E COMPORTAMENTAIS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES SOBREVIVENTES DE TUMORES DE FOSSA POSTERIOR E LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA**, coordenada pela professora Izabel Augusta Hazin Pires do Departamento de Psicologia da UFRN.

Participarão desta pesquisa saudáveis, como o seu filho, e crianças com câncer. As crianças com leucemia e tumores cerebrais, devido ao próprio adoecimento e ao tratamento utilizado, podem vir a apresentar dificuldades de aprendizagem na escola e na sua vida social como um todo. Dessa forma, esta pesquisa pretende verificar se as crianças com câncer (leucemia e tumores cerebrais) entre 06 e 16 anos apresentam dificuldades comportamentais e escolares, ou problemas de atenção, memória, linguagem dentre outras, relacionadas à doença e ao tratamento. Pretende, assim, encontrar resultados que possam ajudar a equipe de saúde e os professores a compreenderem as dificuldades que a criança possa apresentar depois do tratamento, para que possam ajudá-la na escola e em casa. Para tanto, irá investigar estes domínios tanto em crianças com câncer quanto em crianças saudáveis e, através da comparação, poderemos verificar se as crianças com câncer apresentam dificuldades não esperadas para a sua idade.

Portanto, a participação do(a) seu/sua filho(a) se dará no grupo de crianças saudáveis. A pesquisa é realizada por meio da aplicação de testes psicológicos e neuropsicológicos, que são atividades semelhantes a jogos e tarefas que a criança faz na escola. As aplicações serão realizadas no Serviço de Psicologia Aplicada/SEPA da UFRN, ou na própria escola da criança

e ocorrerão em aproximadamente três (3) sessões com duração estimada de 50 minutos. O trabalho será interrompido se a criança apresentar desconforto, cansaço, inquietação ou sonolência.

Durante a realização das atividades o seu filho não correrá nenhum risco que possa afetá-lo e ele terá o direito de se recusar a responder perguntas que lhes causem constrangimento de qualquer natureza. Por outro lado, esta avaliação poderá levar a benefícios na medida em que pode identificar se a criança apresenta alterações que possam estar relacionadas a dificuldades escolares e de comportamento, podendo ajudar na elaboração de intervenções adequadas às suas necessidades. Para tanto, após a avaliação, os resultados serão detalhadamente informados ao seu filho e a você, bem como à equipe escolar. Será entregue a todos os interessados um laudo contendo todas as informações obtidas na avaliação da criança.

Os dados que o(a) seu/sua filho(a) irá nos fornecer serão confidenciais e serão publicados apenas em eventos ou publicações científicas, sendo garantido que nenhum dado que possa identificá-lo será divulgado. Esses dados serão guardados pela pesquisadora responsável por esta pesquisa em local seguro e por um período de cinco anos. Em qualquer etapa você pode solicitar diretamente às pesquisadoras informações adicionais sobre os resultados encontrados.

Se você tiver algum gasto pela participação do(a) seu/sua filho(a) nessa pesquisa, ele será assumido pela pesquisadora e reembolsado para você. Se ele(a) sofrer algum dano comprovadamente decorrente desta pesquisa, ele(a) será indenizado.

A participação do(a) seu/sua filho(a) é voluntária e, caso você consinta a participação da criança, mas queira desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, isso não irá lhes trazer nenhum prejuízo. Você ficará com uma cópia deste Termo e toda a dúvida que tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente para Danielle Ferreira Garcia

pelo telefone (84) 36421154 / (84) 987431154, Ediana Gomes (84) 3091-2665/(84) 988143867 e Prof.^a Izabel Hazin pelo telefone (84) 3342-2236 (ramal 332) ou através do endereço: Av. Senador Salgado Filho, s/n, Lagoa Nova, Natal, RN, Brazil, CEP 59078-000, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências Humanas Letras e Artes, Departamento de Psicologia, Campus Universitário, CP1622. Qualquer dúvida sobre a ética desta pesquisa você deverá ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, telefone 3215-3135.

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____, representante legal da criança/adolescente _____, autorizo sua participação na pesquisa CARACTERIZAÇÃO DE ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS, ACADÊMICOS E COMPORTAMENTAIS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES SOBREVIVENTES DE TUMORES DE FOSSA POSTERIOR E LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA.

Esta autorização foi concedida após os esclarecimentos que recebi sobre os objetivos, importância e o modo como os dados serão coletados, por ter entendido os riscos, desconfortos e benefícios que essa pesquisa pode trazer para ele(a) e também por ter compreendido todos os direitos que ele(a) terá como participante e eu como seu representante legal.

Autorizo, ainda, a publicação das informações fornecidas por ele(a) em congressos e/ou publicações científicas, desde que os dados apresentados não possam identificá-lo(a).

Natal, ____/____/____

Assinatura do Responsável:

Declaração da pesquisadora responsável

Como pesquisadora responsável pelo estudo CARACTERIZAÇÃO DE ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS, ACADÊMICOS E COMPORTAMENTAIS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES SOBREVIVENTES DE TUMORES DE FOSSA POSTERIOR E LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA, declaro que assumo a inteira responsabilidade de cumprir fielmente os procedimentos metodologicamente e direitos que foram esclarecidos e assegurados ao(à) participante desse estudo, assim como manter sigilo e confidencialidade sobre a identidade do(a) mesmo(a).

Declaro ainda estar ciente que na inobservância do compromisso ora assumido estarei infringindo as normas e diretrizes propostas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano.

Natal, ____/____/____.

Assinatura da pesquisadora responsável

Apêndice IV

DESCRIÇÃO DOS INSTRUMENTOS UTILIZADOS NA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DOS PARTICIPANTES

1. Escalas Wechsler de Inteligência para Crianças – WISC-IV (Rueda, Noronha, Sisto, Santos & Castro, 2013)

A WISC-IV é um instrumento utilizado com o objetivo de avaliar a capacidade intelectual de crianças e adolescentes entre seis e 16 anos. Consiste em um importante instrumento de rastreio do funcionamento cognitivo, razão pela qual é largamente utilizado no domínio da neuropsicologia.

Em sua quarta edição, o instrumento é composto por quinze subtestes, sendo dez obrigatórios e cinco suplementares. Os dez subtestes obrigatórios agrupam-se em quatro índices específicos que refletem o domínio de contribuição dos subtestes e as habilidades cognitivas medidas em cada um dos índices. Os quatro índices, juntamente com os subtestes que os compõem, serão apresentados abaixo.

1.1. Índice de Compreensão Verbal (ICV)

ICV é formado por subtestes que mensuram as habilidades verbais por meio do raciocínio, da compreensão e da conceituação, sendo formado pelos seguintes subtestes:

1.1.1. Semelhanças

O subteste Semelhanças é um dos principais subtestes de ICV e tem como objetivo principal mensurar o raciocínio verbal, a abstração e a conceptualização e, como objetivos secundários, a medida da compreensão oral, da memória, da capacidade de distinguir aspectos essenciais e não essenciais e a expressão verbal. A tarefa é composta por 23 itens, nos quais o examinador apresenta duas palavras à criança, correspondentes a objetos ou conceitos, solicitando à criança ou adolescente que indique o que ambos os elementos possuem em

comum. A qualidade da resposta, notadamente medida através do grau de sofisticação do raciocínio abstrato utilizado para a caracterização de ambos os itens, é utilizada como parâmetro para aferição da pontuação do examinando (a obtenção de uma classificação abrangente e que seja pertinente para ambas as palavras ou uma propriedade específica comum aos dois membros que constitua uma caracterização secundária ou menos relevante e pertinente). Exemplo de item: “O que têm em comum cotovelo e joelho?”.

1.1.2. Vocabulário

O subteste Vocabulário também corresponde a um importante subteste de ICV, cujo objetivo é mensurar o conhecimento de palavras e a formação de conceitos verbais, bem como a aprendizagem, a memória de longo prazo, a abstração, a expressão verbal e o nível de desenvolvimento linguístico. É composto por 36 itens, sendo quatro figurativos e 32 verbais. Nos itens figurativos, pede-se à criança que nomeie as figuras apresentadas em um livro de estímulos. Nos itens verbais, solicita-se à criança que elabore e expresse verbalmente uma ou mais definições de palavras lidas em voz alta pelo examinador. A qualidade da resposta é utilizada como parâmetro para aferição da pontuação do examinando, notadamente medida através do grau de abstração e generalização na caracterização das palavras (um bom sinônimo, um uso importante, uma classificação geral, uma ou mais características definitivas ou primárias etc.). Exemplo de item: “O que é uma bicicleta?”.

1.1.3. Compreensão

O subteste Compreensão avalia primordialmente padrões de comportamento, juízo social, maturidade e bom senso, bem como a habilidade de avaliar e utilizar experiências anteriores para a experiência prática. Tal subteste envolve ainda o raciocínio, a expressão e a compreensão verbal. É composto por 21 itens compostos por perguntas destinadas a avaliar o

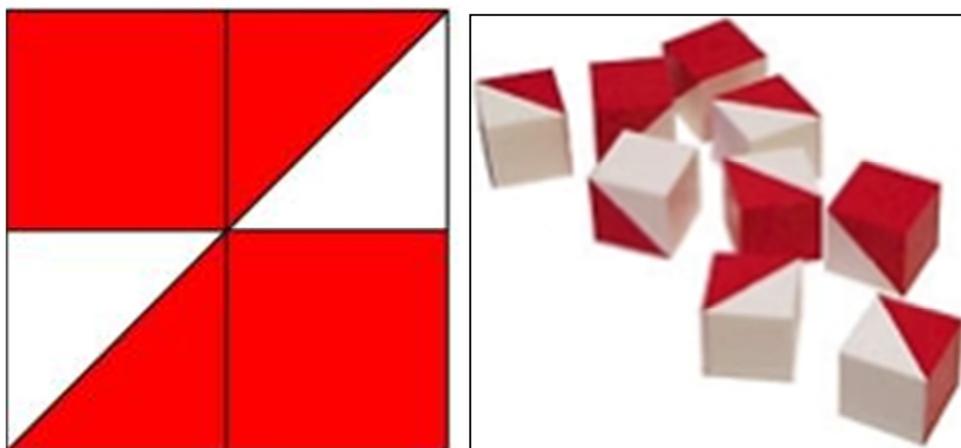
entendimento da criança a respeito dos princípios gerais e da vivência social. A aferição da pontuação considera o nível de generalização utilizado na resposta, segundo critérios específicos estabelecidos em manual. Exemplo de item: “O que você faria se um menino ou uma menina bem menor começasse a brigar com você?”.

1.2. Índice de Organização Perceptual (IOP)

O Índice de Organização Perceptual é uma medida mais pura utilizada para aferir habilidades inseridas no domínio não-verbal. É formado pelos seguintes subtestes:

1.2.1. Cubos

O subteste Cubos tem como objetivo a mensuração da habilidade de analisar e sintetizar estímulos visuais abstratos, envolvendo adicionalmente a criação de conceitos não-verbais, percepção visual e organização, processamento simultâneo, coordenação visual e motora, aprendizagem e habilidade de discriminar figura e fundo através de estímulos visuais. Os itens desse subteste são compostos por modelos ou figuras do livro de estímulos, os quais a criança deverá reproduzir utilizando cubos nas cores branca e vermelha segundo limite de tempo estabelecido. Cada cubo possui dois lados vermelhos, dois lados brancos e dois lados com metade vermelha e metade branca, separados por uma linha diagonal. Para ser considerada correta, a reprodução do estímulo deve ser idêntica ao modelo apresentado, com rotação menor de 30° em relação ao modelo original, e realizada na observância do limite de tempo estabelecido para cada item. Exemplo de item na figura abaixo: à esquerda, o modelo a ser reproduzido pela criança e, à direita, os cubos através dos quais a criança deve reproduzi-lo:



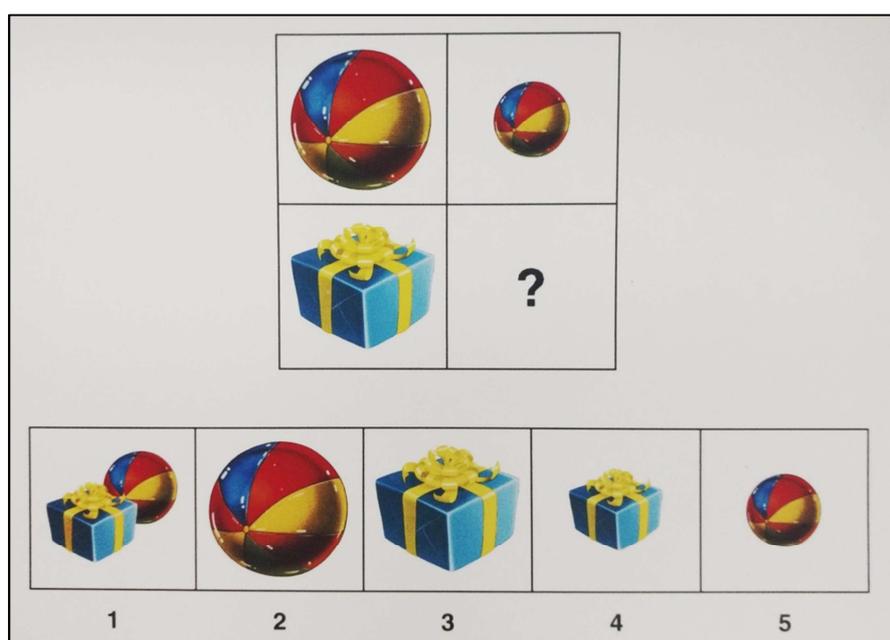
1.2.2. Conceitos Figurativos

Conceitos Figurativos é um subteste que mensura o nível de abstração e a capacidade para formar categorias abstratas a partir de estímulos visuais. Os itens são apresentados em um livro de estímulos, cada qual sendo composto por duas ou três fileiras de figuras a partir das quais a criança deverá ser convidada a escolher uma figura de cada fileira, formando um subconjunto de figuras que tenham algo em comum entre si. A resposta é considerada correta quando condiz com a resposta prevista em manual. Exemplo de item é apresentado em figura abaixo:



1.2.3. Raciocínio Matricial

Raciocínio Matricial é um subtteste que avalia habilidades inseridas no domínio da inteligência fluida, ou seja, a capacidade de raciocinar em situações novas e pouco estruturadas que requerem autonomia intelectual, reconhecimento e formação de conceitos, compreensão de implicações, resolução de problemas, extrapolação, reorganização ou transformação de informações. Seus itens se constituem em matrizes incompletas apresentadas à criança, requerendo-se que a mesma aponte, dentre cinco alternativas, a parte que melhor preenche o espaço vazio, tanto segundo uma abordagem concreta de correspondência visoperceptiva quanto de acordo com uma abordagem mais complexa e abstrata a partir da extração de relações entre os estímulos (Lezak et al., 2012). As respostas são consideradas corretas quando o examinando realiza a correspondência visoperceptiva ou abstrata entre o estímulo ausente e a alternativa, segundo previsão apresentada em manual. Exemplo de item é apresentado na figura abaixo:



1.3. Índice de Memória Operacional (IMO)

O Índice de Memória Operacional mede a atenção, a concentração e a memória de trabalho/operacional. É composto pelos seguintes subtestes:

1.3.1. Dígitos

O subteste Dígitos tem como objetivo a medida da memória auditiva de curto prazo, sequenciamento, atenção e concentração. Dígitos – ordem direta – envolve a aprendizagem por memorização, atenção, codificação e processamento auditivo. Já Dígitos – ordem inversa – envolve memória de trabalho, transformação de informações, agilidade mental e imagens visoespaciais. São apresentadas sequências de números em extensão crescente para o examinando, sendo requerida inicialmente à criança a repetição imediata dos mesmos na mesma ordem em que foram apresentados (ordem direta) e posteriormente a repetição dos números em ordem inversa à que foi apresentada (ordem inversa). Na ordem direta, a resposta é considerada correta quando as sequências numéricas são repetidas tal qual foram ditas pelo examinador. Na ordem inversa, considera-se correta a emissão da sequência numérica em ordem exatamente inversa à ordem dita pelo examinador. Exemplos de itens são apresentados na figura abaixo:

| Ordem Direta | | | Ordem Inversa | | |
|--------------|-------------------|--------|---------------|-----------------|--------|
| Itens | Respostas | Pontos | Itens | Respostas | Pontos |
| 1 | 2-9 | 0 1 | Ex. 8-2 | | |
| | 4-6 | 0 1 | Ex. 5-6 | | |
| 2 | 3-8-6 | 0 1 | 1 | 2-1 | 0 1 |
| | 6-1-2 | 0 1 | | 1-3 | 0 1 |
| 3 | 3-4-1-7 | 0 1 | 2 | 3-5 | 0 1 |
| | 6-1-5-8 | 0 1 | | 6-4 | 0 1 |
| 4 | 8-4-2-3-9 | 0 1 | 3 | 5-7-4 | 0 1 |
| | 5-2-1-8-6 | 0 1 | | 2-5-9 | 0 1 |
| 5 | 3-8-9-1-7-4 | 0 1 | 4 | 7-2-9-6 | 0 1 |
| | 7-9-6-4-8-3 | 0 1 | | 8-4-9-3 | 0 1 |
| 6 | 5-1-7-4-2-3-8 | 0 1 | 5 | 4-1-3-5-7 | 0 1 |
| | 9-8-5-2-1-6-3 | 0 1 | | 9-7-8-5-2 | 0 1 |
| 7 | 1-8-4-5-9-7-6-3 | 0 1 | 6 | 1-6-5-2-9-8 | 0 1 |
| | 2-9-7-6-3-1-5-4 | 0 1 | | 3-6-7-1-9-4 | 0 1 |
| 8 | 5-3-8-7-1-2-4-6-9 | 0 1 | 7 | 8-5-9-2-3-4-6 | 0 1 |
| | 4-2-6-9-1-7-8-3-5 | 0 1 | | 4-5-7-9-2-8-1 | 0 1 |
| TOTAL | | | 8 | 6-9-1-7-3-2-5-8 | 0 1 |
| | | | | 3-1-7-9-5-4-8-2 | 0 1 |
| | | | TOTAL | | |

1.3.2. Sequência de Números e Letras

O subteste Sequência de Números e Letras avalia memória de trabalho em uma atividade mais complexa, sequenciamento, agilidade mental, atenção, memória auditiva de curto prazo, imagens visoespaciais e velocidade de processamento. Seus itens são apresentados sob a forma de sequências desordenadas de número e letras, sendo requerido à criança que ordene e repita os elementos, emitindo primeiro os números em ordem crescente e posteriormente as letras em ordem alfabética. São consideradas corretas respostas que obedecem a essa regra. Todavia, embora não seja dito expressamente ao examinando, são igualmente consideradas corretas as respostas que ordenem primeiro as letras e posteriormente os números, conforme previsto em manual. Exemplos de itens são apresentados na tabela abaixo:

| ITEM | TENTATIVAS | RESPOSTAS CORRETAS |
|------|------------|--------------------|
| 3 | 1. B-1-2 | 1-2-B B-1-2 |
| | 2. 1-3-C | 1-3-C C-1-3 |
| | 3. 2-A-3 | 2-3-A A-2-3 |
| 4 | 1. D-2-9 | 2-9-D D-2-9 |
| | 2. R-5-B | 5-B-R B-R-5 |
| | 3. H-9-K | 9-H-K H-K-9 |

1.4. Índice de Velocidade de Processamento (IVP)

O Índice de Velocidade de Processamento avalia a agilidade mental e o processamento grafomotor, além da própria velocidade de processamento de informações. É composto pelos seguintes subtestes:

1.4.1. Subteste Código

O subteste Código avalia velocidade de processamento, atenção seletiva, concentração, memória imediata, flexibilidade cognitiva, coordenação visomotora, motivação e persistência motora em tarefa seqüencial. Seus itens requerem à criança a cópia de símbolos correspondentes a números de acordo com uma chave localizada na parte superior da folha, envolvendo a discriminação e a memória de modelos visuais. Ao longo do período de 120 segundos, a criança deve escrever nas janelas os símbolos que correspondem a cada número dado, conforme ilustrado na fibura abaixo. As respostas são consideradas corretas quando apresentam a correspondência número-símbolo conforme disponível na chave superior.

B

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| ÷ |) | + | ⊥ | ⌊ | ∨ | ⊂ | ÷ | ⊥ |

EXEMPLO

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 1 | 4 | 6 | 3 | 5 | 2 | 1 | 3 | 4 | 2 | 1 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 4 | 2 | 6 | 3 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

1.4.2. Subteste Procurar Símbolos

O subteste Procurar Símbolos avalia a capacidade de discriminação perceptiva, a velocidade de processamento, a coordenação visomotora, a atenção visual e a memória de trabalho. Seus itens exigem que a criança, a partir de uma chave com duas figuras, avalie a sua presença ou ausência em outro conjunto de figuras, marcando “sim” – se ao menos uma das duas figuras da chave se encontra presente no outro conjunto – ou “não” – se nenhuma das duas figuras na chave está presente no outro conjunto. O examinando tem 120 segundos para concluir a tarefa, sendo consideradas corretas aquelas respostas que obedecem à regra

apresentada. O escore nesse subteste é obtido pela diferença entre o número de respostas corretas e o número de respostas incorretas. A figura abaixo apresenta um exemplo da tarefa:

| | | | | | | | | |
|-----------|-----------|---------------|--------|---------|--------|------------|------------------------------|------------------------------|
| \neq | $<$ | \rightarrow | \neq | \pm | $<$ | \ominus | <input type="checkbox"/> SIM | <input type="checkbox"/> NÃO |
| \approx | \ominus | \cap | \pm | \perp | \neq | Υ | <input type="checkbox"/> SIM | <input type="checkbox"/> NÃO |

2. Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey – RAVLT

O Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey – RAVLT – é um instrumento destinado à avaliação da memória verbal (Oliveira & Charchat-Fichman, 2008). Possibilita a investigação da capacidade de aprendizagem do examinando, da memória imediata e de longo prazo, bem como a capacidade de reconhecimento. Para os presentes fins foi utilizada a versão infantil proposta por Oliveira e Charchat-Fichman (2008), composta por duas listas de 12 palavras. Para a aplicação da tarefa, o examinador lê a lista A e, imediatamente após concluir a leitura solicita ao examinando que diga todas as palavras que conseguir lembrar, enquanto o examinador as registra. Repete-se esse procedimento quatro vezes, sempre solicitando ao final que o examinando evoque as palavras que lembrar, enfatizando que ele deverá dizer todas as palavras, mesmo as que já foram ditas por ele anteriormente. Após a quarta repetição e a sua evocação por parte do examinando, o examinador lê uma segunda lista (B), que tem função distratora, solicitando igualmente que o examinando diga todas as palavras que puder se lembrar da mesma. Após registrar a resposta do examinando, o examinador pede-lhe que diga todas as palavras que puder se lembrar da lista A, sem que o examinador a leia novamente. Após registrar a resposta do examinando, o examinador deve aguardar 20 minutos – enquanto realiza outras atividades avaliativas de caráter não-verbal – e, após esse intervalo, solicitar que o examinando verbalize todas as palavras que puder se

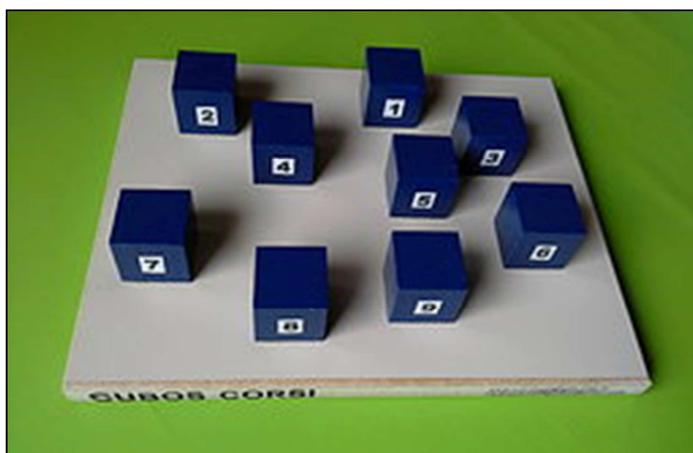
lembrar da lista A, ou seja, da primeira lista lida. Por fim, o examinador registra as respostas do examinando e passa para a leitura de uma lista de reconhecimento. Tal lista é composta de 55 palavras, dentre as quais se encontram todas as palavras da lista A e todas as palavras da lista B. A tarefa do examinando é, ao ouvir cada palavra da lista de reconhecimento lida pelo examinador, identificar se a mesma estava ou não em uma das listas que lhe foram apresentadas. As figuras abaixo apresentam as listas de evocação livre e de reconhecimento do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey – versão infantil – proposto por Oliveira e Charchat-Fichman (2008), utilizadas para os presentes fins:

| LISTA A | A1 | A2 | A3 | A4 | LISTA B | B1 | A5 | A6 | LISTA A |
|---------|----|----|----|----|---------|----|----|----|---------|
| BOLA | | | | | PERFUME | | | | BOLA |
| GALINHA | | | | | JOGO | | | | GALINHA |
| PAPAI | | | | | BALDE | | | | PAPAI |
| LARANJA | | | | | QUARTO | | | | LARANJA |
| TÊNIS | | | | | LIVRO | | | | TÊNIS |
| CAFÉ | | | | | CHUVA | | | | CAFÉ |
| CORTINA | | | | | CADEIRA | | | | CORTINA |
| ÁRVORE | | | | | DESENHO | | | | ÁRVORE |
| ESCOLA | | | | | TOALHA | | | | ESCOLA |
| FOGÃO | | | | | GATO | | | | FOGÃO |
| MÚSICA | | | | | PERNA | | | | MÚSICA |
| NARIZ | | | | | ÔNIBUS | | | | NARIZ |
| TOTAL | | | | | | | | | |

| | | | | |
|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| BOLA (A) | FELIZ | PATO | QUARTO (B) | DESENHO(B) |
| CHUVA (B) | JANELA | CAFÉ (A) | VESTIDO | MÚMIA |
| PRÉDIO | JOGO (B) | SUCO | BANHO | CORDÃO |
| MARTELO | TOALHA (B) | LIVRO (B) | CASA | LARANJA (A) |
| ESTRELA | BONÉ | NUVEM | BONECA | FORNO (B) |
| SOCO | GALHO | BRASA | CHULÉ | GATO (B) |
| QUADRO | CADEIRA (B) | MÚSICA (A) | ÁRVORE (A) | PERFUME (B) |
| MORRO | PERNA (B) | MAMÃE | CORTINA (A) | ESCOLA (A) |
| ARMÁRIO | SAMBA | BALDE (B) | TÊNIS (A) | COMIDA |
| FOGÃO (A) | PAPAI (A) | CHAPÉU | FUTEBOL | GALINHA (A) |
| PÃO | SABÃO | NARIZ (A) | COLA | ÔNIBUS (B) |

3. Teste dos Blocos de Corsi

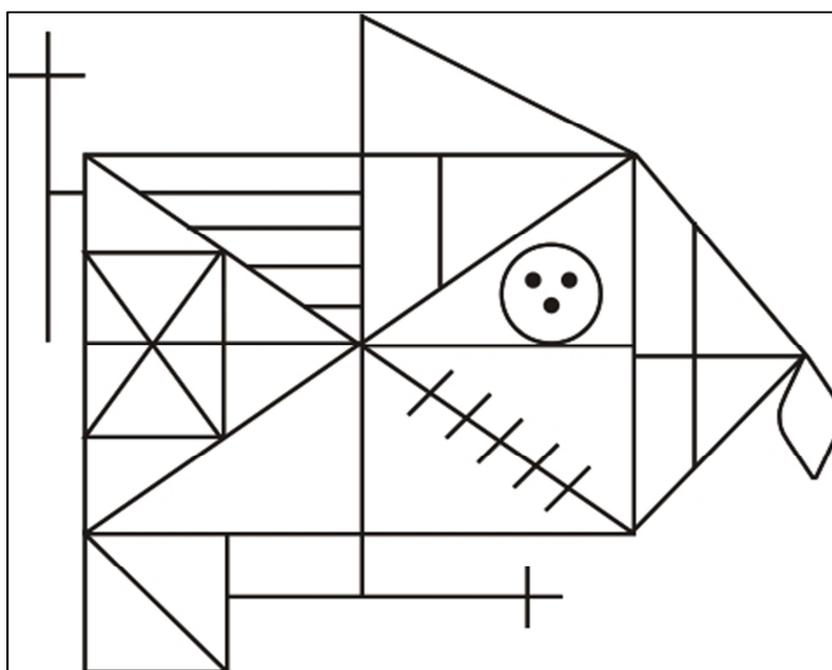
O Teste dos Blocos de Corsi é um instrumento que avalia a memória de trabalho visoespacial ou, mais especificamente, o componente *esboço visoespacial* do modelo de memória de trabalho de Baddeley e Hitch (1974) (Lezak, Howieson & Tranel, 2012). O instrumento é constituído por um tabuleiro de madeira com nove cubos idênticos afixados sobre sua superfície. Na face virada para o examinador, cada cubo é numerado, enquanto na face virada para o examinando, não há nenhuma indicação para os nove cubos. Na primeira parte do teste, que envolve a memória visual em sua variante mais simples, a tarefa do examinando é, após ver o examinador tocar os cubos numa sequência determinada segundo protocolo de aplicação, tocá-los na mesma ordem. Na segunda parte do teste, que envolve atividade mais complexa de memória de trabalho visoespacial, o examinando deve tocar os mesmos cubos tocados pelo examinador, mas na ordem inversa (Lezak, Howieson & Tranel, 2012). A figura abaixo apresenta o material utilizado para a realização da atividade:



4. Teste das Figuras Complexas de Rey-Osterreith

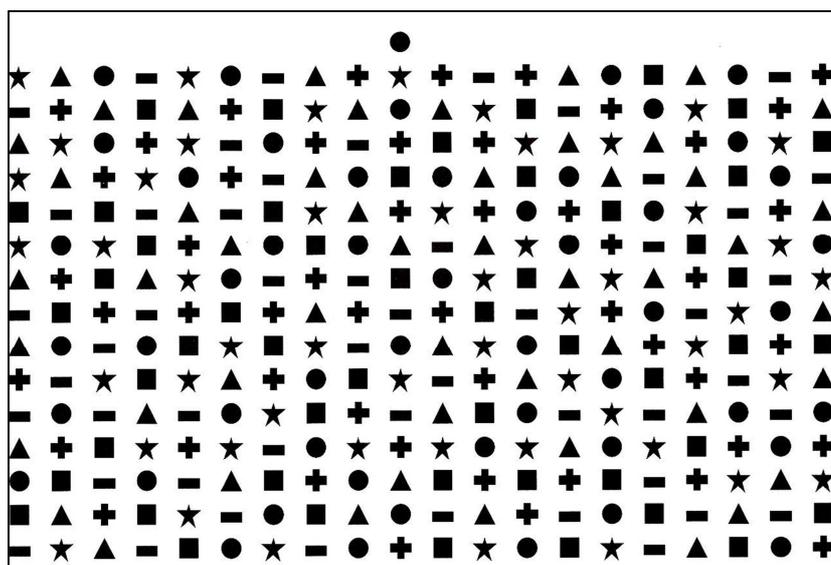
O Teste das Figuras Complexas Rey-Osterreith é um instrumento amplamente utilizado para a avaliação da visoespacialidade e visoconstrução, memória e planejamento (Lezak, Howieson & Tranel, 2012; Jamus & Mäder, 2005). Para a sua administração,

apresenta-se ao examinando uma prancha contendo a ilustração de uma figura geométrica complexa composta por um retângulo grande, bissetores horizontais e verticais, duas diagonais e detalhes geométricos adicionais interna e externamente ao retângulo (Jamus & Mäder, 2005), conforme apresentado em ilustração abaixo. Na tarefa de cópia, solicita-se ao examinando que reproduza a figura com lápis e papel, tendo a prancha como suporte visual para embasar a atividade. Na tarefa de memória, retira-se a prancha e, em um intervalo máximo de 3 minutos, solicita-se ao examinando que reproduza a figura sem o suporte visual da prancha, de modo a realizar a atividade com o suporte apenas das informações armazenadas na memória visual. O examinador deve registrar o tempo de execução e a ordem de reprodução dos elementos da figura. A precisão, a proporção e a localização dos elementos da figura são parâmetros utilizados pelo examinador para aferir a pontuação do sujeito em ambas as tarefas.



5. Teste de Atenção por Cancelamento (TAC) de Montiel e Capovilla (2007)

O Teste de Atenção por Cancelamento (TAC) de Montiel e Capovilla (2007) é um teste utilizado para investigação da seletividade e da alternância atencional. Utilizando-se o tradicional paradigma de cancelamento – em que o examinando seleciona com um lápis em uma folha estímulos-alvo dentre diversos estímulos, o teste divide-se em três partes, sendo a primeira e a segunda destinadas à investigação da seletividade e a terceira destinada à investigação da alternância atencional (Montiel & Capovilla, 2007). A aferição do desempenho do examinando é obtida a partir do número de cancelamentos realizados segundo a correspondência correta com os estímulos-alvo. A figura abaixo apresenta a reprodução da parte 1 do TAC de Montiel e Capovilla (2007):



6. Bateria NEPSY-II de avaliação neuropsicológica – atenção e funções executivas

6.1. Subteste Atenção Auditiva

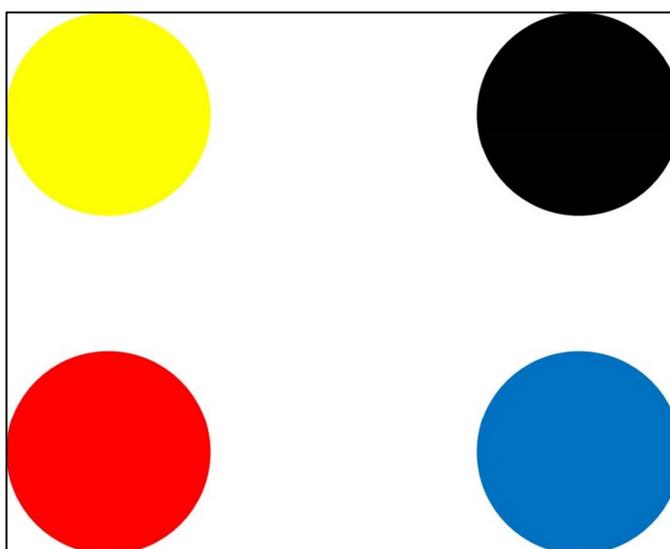
Atenção auditiva é um subteste que mensura a atenção seletiva auditiva e a capacidade de sustentação atencional (vigilância), bem como o controle inibitório (Korkman, Kirk &

Kemp, 2007). Para essa tarefa, apresenta-se à criança uma prancha contendo quatro círculos, cada qual com uma cor diferente (vermelho, amarelo, azul e preto). Instrui-se a criança informando-a que ela ouvirá várias palavras, devendo tocar o círculo vermelho rapidamente a cada vez que ouvir a palavra “vermelho”, retirando a mão do estímulo em seguida e preparando-se para tocar quando ouvir novamente a palavra-alvo. O examinador apresenta à criança um áudio de 3’56’’ contendo a exposição contínua de diversas palavras e a tarefa da criança consiste em tocar o círculo vermelho ao ouvir a palavra “vermelho”, devendo estar atenta, focalizar a sua atenção para a palavra-alvo e sustentar seu engajamento atencional diante da imprevisibilidade da apresentação do estímulo. As respostas são consideradas corretas quando emitidas segundo a instrução dentro de um intervalo de dois segundos entre a palavra-alvo e a ação solicitada. Adicionalmente, são considerados para fins de atribuição de escore os *erros de ação* (resposta correta fora do intervalo de dois segundos após a emissão da palavra-alvo ou resposta incorreta dentro do intervalo de 2 segundos após a emissão da palavra-alvo), *erros de inibição* (resposta correspondente à palavra-alvo dentro do intervalo de dois segundos após a sua emissão, quando esta não é a resposta esperada de acordo com as instruções, como tocar os círculos amarelo, azul ou preto ao ouvir as palavras a eles correspondentes) e *erros de omissão* (ausência de resposta correta dentro do intervalo de 2 segundos após a emissão da palavra-alvo) (Korkman, Kirk & Kemp, 2007).

6.2. Subteste Conjunto de Respostas

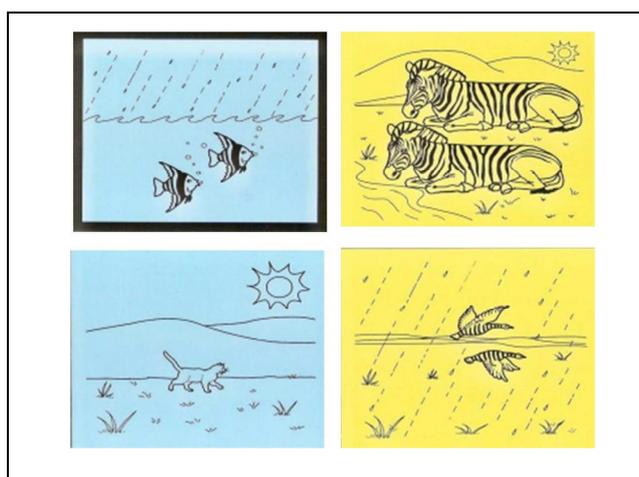
O subteste Conjunto de Respostas igualmente avalia a atenção seletiva auditiva e a vigilância, mas ao inserir entre as instruções uma regra de incongruência, em que a palavra ouvida e o estímulo-alvo a ser tocado não coincidem, acrescenta complexidade à tarefa, recrutando complexos mecanismos de controle inibitório, bem como a manutenção e a observância de diferentes regras simultaneamente vigentes (Korkman, Kirk & Kemp, 2007).

Estando diante da mesma prancha com os quatro círculos coloridos e ouvindo um áudio de 3'37'' contendo a apresentação contínua de diversas palavras, a criança é solicitada a tocar o círculo vermelho ao ouvir a palavra “amarelo”, tocar o círculo amarelo ao ouvir a palavra “vermelho” e tocar o círculo azul ao ouvir a palavra azul. Assim como no subteste Atenção Auditiva, do subteste Conjunto de Respostas deriva um conjunto de escores: *respostas corretas* (respostas emitidas segundo as regras apresentadas dentro do intervalo de dois segundos após a emissão da palavra-alvo); *erros de ação* (resposta correta fora do intervalo de dois segundos após a emissão da palavra-alvo ou resposta incorreta dentro do intervalo de 2 segundos após a emissão da palavra-alvo); *erros de inibição* (resposta correspondente à palavra-alvo dentro do intervalo de dois segundos após a sua emissão, quando esta não é a resposta esperada de acordo com as instruções, como tocar os círculos vermelho, amarelo ou preto ao ouvir as palavras a eles correspondentes) e; *erros de omissão* (ausência de resposta correta dentro do intervalo de 2 segundos após a emissão da palavra-alvo) (Korkman, Kirk & Kemp, 2007). A figura abaixo apresenta a reprodução da prancha de estímulos utilizada nos subtestes Atenção Auditiva e Conjunto de Respostas:



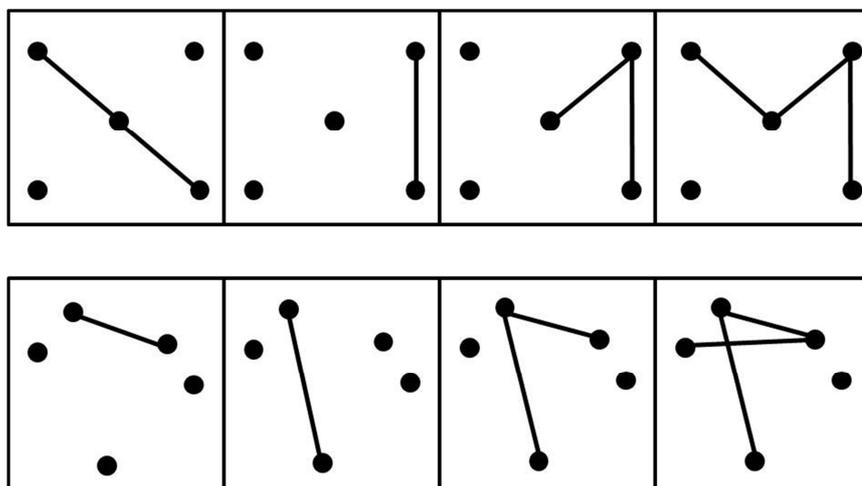
6.3. Subteste Classificando Animais

O subteste Classificando Animais avalia a habilidade de formular conceitos básicos, traduzi-los em ações e alternar de um arcabouço conceitual a outro, a flexibilidade e a capacidade de utilizar diferentes abordagens ou perspectivas para a resolução de problemas (Korkman, Kirk & Kemp, 2007). Entrega-se ao sujeito oito cartões contendo cenas de animais em paisagens diversas, instruindo-o a dividi-los em dois grupos de quatro cartões segundo características que os unem ou separam, tais como a cor do cartão, a presença ou a ausência de bordas, a quantidade de animais (um ou dois), a presença de sol ou chuva etc. A criança deve ser instruída a realizar o máximo de agrupamentos possíveis num intervalo de seis minutos. Quatro escores derivam da administração desse subteste: Erros de Classificação Original (quando os grupos realizados pela criança ou adolescente não correspondem aos 12 agrupamentos previstos pelo manual de aplicação), Erros de Classificação Repetida (quando a criança ou adolescente repete agrupamentos – corretos ou incorretos – anteriormente por ela realizados), Total de Erros (soma dos escores dos Erros de Classificação Repetida e dos Erros de Classificação Original) e o Total de Respostas Corretas (que corresponde ao total de agrupamentos emitidos pela criança ou adolescente que correspondem aos 12 agrupamentos previstos pelo manual do instrumento) (Korkman, Kirk & Kemp, 2007). A figura abaixo apresenta exemplos de cartões utilizados no referido subteste:



6.4. Subteste Fluência em Desenhos

O subteste Fluência em Desenhos é uma tarefa de fluência não-verbal, mensurando a flexibilidade em sua dimensão visomotora (Woods, Wyma, Herron & Yund, 2016; Korkman, Kirk & Kemp, 2007). Apresenta-se à criança uma folha contendo 35 quadrados com cinco pontos cada e orienta-se a mesma a ligar os pontos em cada quadrado com linhas retas, de modo a fazer um desenho diferente em cada quadrado. A primeira etapa da atividade apresenta os quadrados com pontos posicionados de forma estruturada e a segunda etapa apresenta quadrados com pontos aleatoriamente posicionados, conforme pode ser observado na figura abaixo. Para cada etapa, o examinador cronometra o tempo de um minuto para a realização dessa atividade, de modo a inserir adicionalmente o domínio da velocidade de processamento dentre as habilidades cognitivas requeridas para a execução do subteste. São consideradas corretas respostas em que as linhas dos desenhos apresentam-se retas, ligam precisamente um ponto a outro e não consistem em repetições de desenhos já realizados. Os escores derivados da tarefa correspondem ao número de respostas corretas na série estruturada, número de respostas corretas na série aleatória e número total de respostas corretas, correspondente à soma dos escores anteriores (Woods, Wyma, Herron & Yund, 2016).



6.5. Subteste Produzindo Palavras

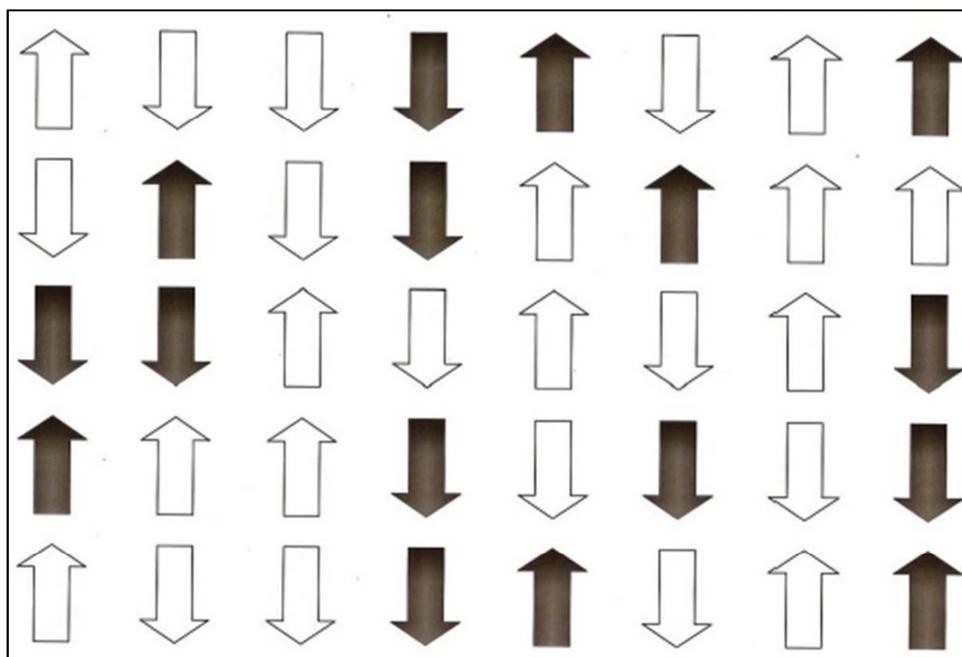
O subteste Produzindo Palavras consiste em uma atividade que mensura a fluência verbal, ou seja, a capacidade de resgatar palavras no léxico mental a partir de categorias semânticas (animais ou comidas/bebidas) ou fonológicas (letras “F” e “S”) (Korkman, Kirk & Kemp, 2007). A criança é instruída a falar o mais rápido que puder o maior número possível de palavras segundo as categorias pré-definidas, sendo oferecidos 60 segundos para a conclusão de cada etapa da tarefa. Para a aferição das respostas corretas, são contabilizadas palavras condizentes com as categorias mencionadas, excetuando-se os nomes próprios (pessoas ou lugares), bem como as palavras derivadas. Após a administração do subteste, obtém-se o escore semântico – resultante da soma das respostas corretas obtidas nas duas categorias semânticas – e o escore de letra inicial – derivado da soma das respostas corretas obtidas nas duas categorias de letras. Embora tenha forte apelo linguístico, na medida em que se relaciona à capacidade de produzir discurso fluente acessando adequadamente as palavras armazenadas no léxico mental, essa atividade é fortemente influenciada pela atuação das funções executivas, sendo bastante sensível a disfunções de caráter frontal.

6.6. Subteste Inibindo Respostas

O subteste Inibindo Respostas mensura a capacidade de inibir respostas automáticas preponderantes, bem como de alternar entre diversas demandas de resposta, mantendo e manipulando as regras vigentes em um sistema de armazenamento temporário (memória de trabalho) (Korkman, Kirk & Kemp, 2007). A atividade apresenta duas etapas, denominadas Formas e Setas, sendo oferecidas à criança regras específicas para a execução com nível semelhante de complexidade.

Na primeira etapa do subteste, denominada Formas, apresenta-se à criança uma prancha contendo quadrados e círculos brancos e pretos, Na tarefa de nomeação, pede-se à criança que nomeie a forma dos estímulos (quadrado ou círculo) o mais rápido que conseguir, seguindo da esquerda para a direita; na tarefa de inibição, oferece-se uma regra de incongruência, pedindo-se à criança que diga ‘círculo’ ao ver um quadrado e ‘quadrado’ ao ver um círculo, nomeando dessa forma os estímulos o mais rápido que conseguir, seguindo da esquerda para a direita e; por fim, na tarefa de mudança, solicita-se à criança que diga o nome correto da forma quando a forma for preta (ou seja, dizer ‘círculo’ quando vir um círculo preto e ‘quadrado’ quando vir um quadrado preto) e o nome da outra forma quando a forma for branca (a saber, dizer ‘círculo’ quando vir um quadrado branco e dizer ‘quadrado’ quando vir um círculo branco) (Korkman, Kirk & Kemp, 2007).

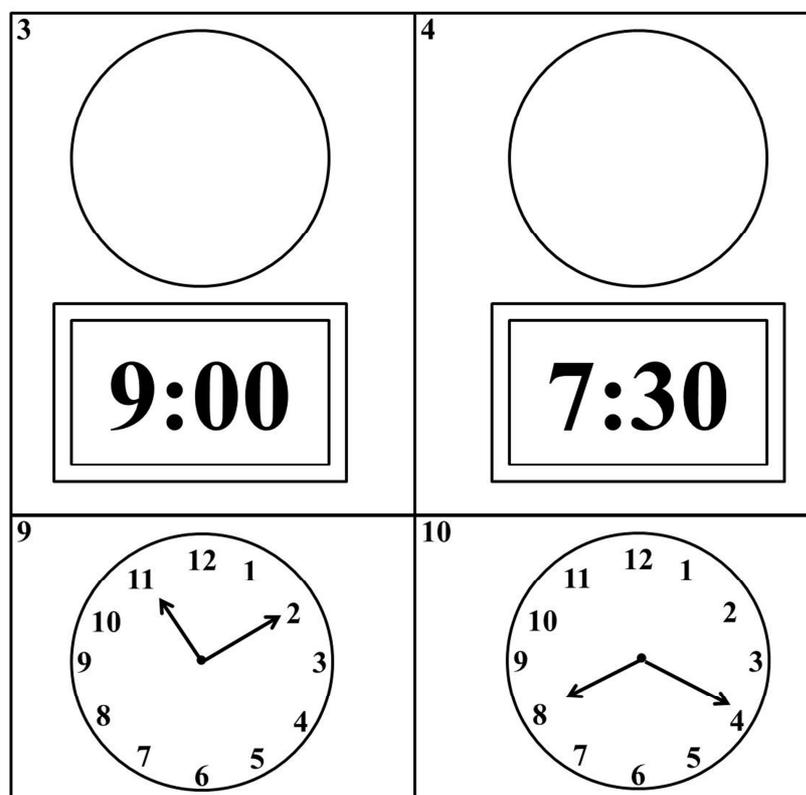
Na segunda etapa do subteste, denominada Setas, apresenta-se à criança uma prancha contendo setas brancas e pretas apontando para cima ou para baixo. Na tarefa de nomeação, pede-se à criança que diga se a seta está apontando para cima ou para baixo o mais rápido que conseguir, da esquerda para a direita; na tarefa de inibição, a criança é solicitada a dizer ‘cima’ quando vir uma seta apontando para baixo e ‘baixo’ quando vir uma seta apontando para cima e; na tarefa de mudança, pede-se à criança que diga a direção correta da seta quando a seta for preta (ou seja, dizer ‘cima’ quando vir uma seta preta apontando para cima e dizer ‘baixo’ quando vir uma seta preta apontando para baixo) e a direção oposta da seta quando a seta for branca (a saber, dizer ‘cima’ quando vir uma seta branca apontando para baixo e dizer ‘baixo’ quando vir uma seta branca apontando para cima) (Korkman, Kirk & Kemp, 2007). A figura abaixo apresenta reprodução da prancha utilizada na segunda etapa do subteste Inibindo Respostas:



6.7. Subteste Relógios

O subteste Relógios visa a avaliação das habilidades de organização e planejamento (Korkman, Kirk & Kemp, 2007). Inicialmente, pede-se à criança que desenhe livremente um relógio redondo e coloque os números e, posteriormente, solicita-se à criança que desenhe os ponteiros do relógio indicando horas específicas. Em seguida, ao apresentar uma folha contendo desenhos de relógios redondos de ponteiro marcando horários específicos, pede-se à criança que reproduza as mesmas horas em desenhos de relógios digitais. Posteriormente, ao apresentar à criança um desenho de um relógio analógico de ponteiros sem números indicando horas específicas, solicita-se à criança a verbalização das horas que estão marcadas. A seguir, pede-se à criança que informe as horas apresentadas em um desenho de relógio analógico completo, com ponteiros e números e, por fim, pede-se à criança para realizar a cópia em desenho de dois relógios analógicos completos marcando horários específicos. A sequência, a posição dos números e ponteiros, dentre outras características, são avaliadas como parâmetros de correção, os quais, por sua vez, permitem a realização de inferências a respeito da capacidade de planejamento da criança e das habilidades visoespaciais e perceptivas

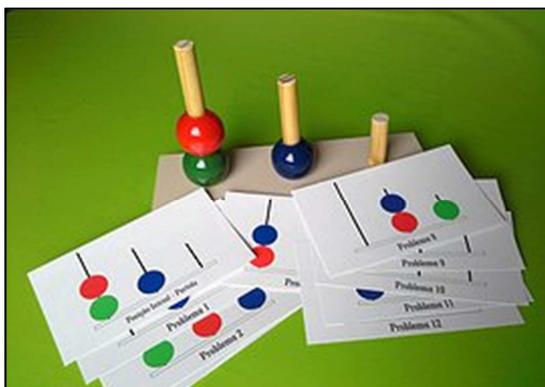
subjacentes à realização da tarefa (Korkman, Kirk & Kemp, 2007). A figura abaixo apresenta a reprodução dos itens 3, 4, 9 e 10 do subteste:



7. Teste das Torres de Londres

O Teste das Torres de Londres é utilizado para a avaliação das funções executivas e, mais especificamente, as habilidades de planejamento e resolução de problemas (Schlottfeldt, Levy, Nassif, Neves, Fuentes & Malloy-Diniz, 2010) e, secundariamente, a flexibilidade, o controle inibitório e memória operacional. Consiste em uma base de madeira com três hastes em três tamanhos diferentes, através das quais são posicionadas e transpostas três esferas nas cores vermelha, azul e verde. A partir de uma posição inicial fixa das esferas nas hastes, propõe-se ao examinando a alteração das posições das esferas para 12 posições-alvo diferentes, em ordem crescente de complexidade, as quais devem ser atingidas segundo a observância de regras específicas: há um número máximo de movimentos permitido para o

alcançe da posição final, há um limite para o número de esferas em cada haste e permite-se apenas a movimentação de uma esfera por vez. A aferição do desempenho do examinando é dada mediante o atendimento a estas regras, de modo que quanto menor o número de tentativas necessárias para executar corretamente o problema na observância das instruções, maior é a pontuação, característica que leva à exigência de planejamento e controle inibitório para a sua execução (Schlottfeldt et al., 2010). Observações qualitativas do desempenho do examinando também enriquecem o processo avaliativo. A figura abaixo apresenta uma ilustração do instrumento utilizado para os presentes fins:



8. Teste FAM de fluência verbal (Charchat-Fichman & Oliveira, 2011)

O Teste FAM de fluência verbal (Charchat-Fichman & Oliveira, 2011) consiste em um teste de fluência verbal administrado com o objetivo de investigar o funcionamento executivo, tendo em vista a sensibilidade desse paradigma no que diz respeito à detecção de disfunções nesse domínio, tais como perseverações, desinibições e dificuldades no uso de estratégias (Leite et al., 2016; Charchat-Fichman & Oliveira, 2011). A tarefa consiste na evocação do maior número de palavras a partir de categorias semânticas (animais, roupas e frutas) e fonológicas (palavras iniciadas com as letras “F”, “A” e “M”) previamente estabelecidas, ao longo do período de 60 segundos (Leite et al., 2016; Lezak, Howieson & Tranel, 2012).

9. Provas de Avaliação dos Processos de Leitura (PROLEC) (Cuetos, Rodrigues & Ruano, 2012)

As Provas de Avaliação dos Processos de Leitura (Cuetos, Rodrigues & Ruano, 2012) foram parcialmente utilizadas, visando a investigação das habilidades de leitura do examinando. Para os presentes fins, foi utilizado o subtteste “Leitura de Palavras e Pseudopalavras”, cujo objetivo é analisar o grau de desenvolvimento das rotas de leitura através da leitura de 60 palavras e pseudopalavras mescladas pertencentes a seis categorias (10 palavras frequentes curtas, 10 palavras frequentes longas, 10 palavras não-frequentes curtas, 10 palavras não-frequentes longas, 10 pseudopalavras curtas e 10 pseudopalavras longas) (Cuetos, Rodrigues & Ruano, 2012). A aferição dos resultados é obtida a partir da qualidade da leitura da criança, sendo cada ponto aferido para cada palavra lida com precisão. A classificação das palavras segundo as categorias mencionadas permite a discriminação das dificuldades do examinando a partir dos erros por ele cometidos. A figura abaixo apresenta um trecho das palavras a serem lidas pelo examinando no subtteste de Leitura de Palavras e Pseudopalavras do PROLEC:

| | | |
|-------------------|------------------|------------------|
| 1. lago (FC) | 2. palavra (FL) | 3. cefo (PC) |
| 4. espiga (IL) | 5. pássaro (FL) | 6. luta (IC) |
| 7. olhata (PL) | 8. bola (FC) | 9. jipe (IC) |
| 10. empada (IL) | 11. nalha (PC) | 12. tavinha (PL) |
| 13. doce (FC) | 14. novelo (IL) | 15. dasa (PC) |
| 16. dezena (FL) | 17. figeta (PL) | 18. lenço (IC) |
| 19. ciparros (PL) | 20. colegas (FL) | 21. leque (IC) |
| 22. marreca (IL) | 23. soro (IC) | 24. vida (FC) |
| 25. galinha (FL) | 26. colete (IL) | 27. lora (PC) |
| 28. tarrega (PL) | 29. inha (PC) | 30. sapo (FC) |

10. Prova de Aritmética de Capovilla, Montiel e Capovilla (2006)

A Prova de Aritmética de Capovilla, Montiel e Capovilla (2006) é um instrumento utilizado para investigação da atividade matemática, a ser respondido com lápis e papel, contando com 60 itens divididos em seis subtestes que investigam habilidades como a escrita de números, sequências de soma e subtração, noções de quantidade e resolução de cálculos e problemas envolvendo as quatro operações aritméticas básicas (Capovilla, Montiel & Capovilla, 2006). A figura abaixo apresenta exemplos de itens da Prova de Aritmética Capovilla, Montiel e Capovilla (2006):

3a) Comparar números e circular o maior:

8 _____ 2

69 _____ 97

731 _____ 602

136 _____ 100

4a) Escrita da forma algébrica da resposta a problemas aritméticos das quatro operações apresentadas em forma algébrica:

| | | | |
|---|--|---|---|
| $\begin{array}{r} 3 \\ + 5 \\ \hline \end{array}$ | $\begin{array}{r} 7 \\ + 4 \\ \hline \end{array}$ | $\begin{array}{r} 28 \\ + 60 \\ \hline \end{array}$ | $\begin{array}{r} 39 \\ + 46 \\ \hline \end{array}$ |
| $\begin{array}{r} 9 \\ - 4 \\ \hline \end{array}$ | $\begin{array}{r} 12 \\ - 5 \\ \hline \end{array}$ | $\begin{array}{r} 36 \\ - 25 \\ \hline \end{array}$ | $\begin{array}{r} 58 \\ - 29 \\ \hline \end{array}$ |

11. Child Behavior's Checklist (CBCL)

A Child Behavior's Checklist – (CBCL) é um instrumento que, juntamente com A Youth Self-Report (YSR) a Teacher's Report Form (TRF) compõe o Sistema Baseado Empiricamente de Avaliação de Achenbach, cujo objetivo é a avaliação de problemas comportamentais e emocionais sob o ponto de vista dos pais, da criança ou adolescente e dos

professores, respectivamente. Tais instrumentos visam oferecer uma abordagem compreensiva para avaliação do funcionamento adaptativo e não-adaptativo de crianças e adolescentes (Bordin et al., 2013).

A CBCL é composta de duas seções: uma seção que mensura a competência social e o funcionamento adaptativo e outra seção que avalia problemas comportamentais. O domínio da competência social é composto por 20 itens, enquanto o domínio comportamental possui 118 itens no domínio, a serem respondidos por pais e responsáveis (Bordin et al., 2013). Os itens comportamentais estão divididos em três escalas: escala de problemas internalizantes de comportamento, escala de problemas externalizantes de comportamento e escore total de problemas comportamentais.

Os escores brutos são transformados em Escores T que irão auxiliar no levantamento de hipóteses acerca da presença de alterações comportamentais. As respostas obtidas fornecem escores para oito classificações sindrômicas obtidas através de análise fatorial: ansiosa/deprimida; embotada/deprimida; queixas somáticas; problemas sociais; problemas de pensamento ou raciocínio; problemas de atenção; comportamento opositor/desafiador/transgressor e comportamento agressivo (Bordin et al., 2013).

12. Técnica do Desenho-Estória

A técnica do Desenho-Estória foi introduzida por Trinca (1972) para a investigação auxiliar no exame psicológico de características da personalidade. Para os presentes fins, foi utilizada uma versão adaptada da técnica, tomando como base os seguintes procedimentos: são fornecidas às crianças três folhas em branco, contendo apenas temas específicos na parte superior: “Eu e minha família”, “Eu e meus amigos” e “Eu e minha escola”. Solicita-se à criança que crie desenhos e histórias a partir de tais temas. A análise do desempenho da criança é feita de forma qualitativa, através da observação de dificuldades psicoafetivas,

comportamentais e emocionais possivelmente presentes em caráter projetivo nos resultados obtidos.