

## Alterações neuropsicológicas tardias em crianças com tumores cerebrais de fossa posterior

*Résultats neuropsychologiques tardifs des tumeurs cérébrales pédiatriques de la fosse postérieure*  
*Alteraciones neuropsicológicas tardías en tumores cerebrales pediátricos de fosa posterior*  
*Neuropsychological late outcomes of pediatric brain tumors of the posterior fossa*

Stephanie Witzel Esteves Alves<sup>1</sup> & Rafaela Larsen Ribeiro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

### Resumo

O câncer infantil é hoje uma das principais causas de adoecimento na criança. O diagnóstico de um tumor cerebral de fossa posterior desencadeia uma série de tratamentos invasivos que alteram bruscamente o contexto biopsicossocial no qual a criança encontra-se adaptada. Neste contexto, os déficits cognitivos aparecem enquanto consequências diretas deste processo e refletem significativamente em baixo desempenho escolar e prejuízos intelectuais. Especificamente nos tumores cerebrais pediátricos, sabe-se pouco sobre qual são os comprometimento cognitivos específicos acarretados pelo crescimento tumoral e pelo tratamento oncológico. Dessa forma, o presente estudo buscou investigar através de uma revisão integrativa da literatura quais foram os avanços da produção científica acerca do impacto neuropsicológico, em especial os efeitos tardios do tratamento, evidenciados em crianças com tumores pediátricos de fossa posterior. Foram pesquisados artigos indexados nas bases de dados MEDLINE (PubMed); LILACS; SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Google Acadêmico e Biblioteca Cochrane. Foram encontrados 163 artigos e analisados através de seu título e resumo. Após preencherem os critérios de inclusão e exclusão, um total de 55 artigos foram lidos na íntegra e por fim um total de 22 artigos originais foram selecionados para interpretação, discussão e apresentação de dados. De forma geral, foi observado pouco consenso na literatura em relação a quais habilidades cognitivas específicas estão comprometidas, apesar de serem identificadas alterações intelectuais globais consistentes e indícios de alterações na substância branca cerebral, que classicamente está relacionada à velocidade de processamento. Além disso, encontra-se a descrição de fatores de risco importantes para o baixo desempenho intelectual, tais como: idade precoce no diagnóstico, sexo, tratamento radioterápico ou combinado com quimioterapia, complicações neurológicas pós-cirúrgicas e ataxia. Por fim, conclui-se que há a necessidade do delineamento de metodologias mais consensuais na literatura, através da realização de análises mais cuidadosas na inclusão dos pacientes nos estudos e principalmente considerando os fatores de risco indicados pela literatura. Sugere-se ainda a implantação de avaliações neuropsicológicas longitudinais com o intuito de identificar desde efeitos pré-operatórios do crescimento do tumor até efeitos tardios do tratamento oncológico, que parecem se estender mesmo após 10 anos do fim da estabilização clínica da criança. Dessa maneira, poderá ser possível obter dados suficientes para desenvolver estratégias de intervenções cognitivas específicas que possibilitem uma melhor adaptação acadêmica, escolar e de qualidade de vida infantil, tanto durante quanto após o tratamento oncológico.

Palavras-chave: fossa posterior, tumores pediátricos, SNC, criança, impacto cognitivo, neuropsicologia, radiação, quimioterapia, cirurgia.

### Resumen

El cáncer infantil es una de las principales causas de enfermedad en la infancia. El diagnóstico de un tumor cerebral de fosa posterior genera una serie de tratamientos invasivos en los niños que alteran abruptamente el contexto biopsicosocial en el que se encuentran inmerso. En este contexto, los déficits cognitivos generados como consecuencia directa de este proceso se reflejan significativamente como bajo rendimiento escolar y deficiencias intelectuales. Particularmente, para el caso de los tumores cerebrales pediátricos, se conoce poco respecto de cuáles son las alteraciones cognitivas específicas causados por el crecimiento tumoral y el tratamiento oncológico. Por lo tanto, el presente estudio tuvo como objetivo investigar a través de una revisión integradora de la literatura cuáles fueron los avances en la producción científica sobre el impacto neuropsicológico, especialmente sobre los efectos tardíos del tratamiento, realizados en niños con tumores pediátricos de fosa posterior. Se realizó una búsqueda de artículos indexados en las bases de datos MEDLINE (PubMed); LILACS; SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Google Scholar y Cochrane Library. Se encontraron 163 artículos y se analizaron a través del título y resumen. Luego de asegurar el cumplimiento de con los criterios de inclusión y exclusión, se analizó el texto completo de 55 trabajos. Finalmente, se seleccionaron un total de 22 artículos originales para su interpretación,

Artigo recebido: 22/07/2019; Artigo revisado (1a revisão): 11.05.2020; Artigo aceito: 29/08/2020.

Correspondências relacionadas a esse artigo devem ser enviadas a Stephanie Witzel Esteves Alves, Avenida Bosque da Saúde 854, 71, São Paulo – SP, Brasil, CEP 04142081.

E-mail: [stephanie.witzel@gmail.com](mailto:stephanie.witzel@gmail.com)

DOI: 10.5579/rnl.2016.0522

# ALTERAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS EM TUMORES PEDIÁTRICOS

discusión y presentación de datos. En general, se observó poco consenso en la literatura sobre qué habilidades cognitivas específicas están comprometidas en los niños con tumores pediátricos de fosa posterior, pero se identificaron alteraciones intelectuales globales consistentes e indicadores de alteraciones en la sustancia blanca, esta última típicamente relacionada con la velocidad de procesamiento. Además, se describieron varios factores de riesgo para el bajo rendimiento intelectual como: diagnóstico a edad temprana, sexo, tratamiento con radioterapia o combinado con quimioterapia, complicaciones neurológicas postquirúrgicas y ataxia. Finalmente, se concluye que existe la necesidad de utilizar metodologías con mayor consenso, que apliquen un análisis más cuidadoso de la inclusión de pacientes en los estudios y que consideren los factores de riesgo descritos por la literatura. Se sugiere, además, la implementación de evaluaciones neuropsicológicas longitudinales que permitan identificar tanto los efectos preoperatorios del crecimiento tumoral como los efectos tardíos del tratamiento oncológico, que pueden extenderse incluso hasta 10 años después de la estabilización clínica del niño. De esta manera, se podrían obtener datos suficientes para desarrollar intervenciones cognitivas específicas que permitan una mejor adaptación académica y escolar del niño y favorecer su calidad de vida, tanto durante como después del tratamiento oncológico. Palabras clave: Fosa posterior, tumores pediátricos, SNC, niño, impacto cognitivo, neuropsicología, radiación, quimioterapia, cirugía.

## Résumé

Le cancer de l'enfant est actuellement l'une des principales causes de maladie chez les enfants. Le diagnostic d'une tumeur de la fosse postérieure déclenche une série de traitements invasifs qui modifient brusquement le contexte biopsychosocial dans lequel l'enfant est adapté. Par conséquent, les déficits cognitifs apparaissent comme des conséquences directes de ce processus et reflètent significativement les mauvais résultats scolaires et les déficiences intellectuelles. Compte tenu de ces observations, le présent travail vise à étudier, à travers une revue intégrative de la littérature, les avancées de la production scientifique sur l'impact neuropsychologique, en particulier les effets tardifs du traitement, impliqués dans le diagnostic des enfants atteints de tumeurs pédiatriques de la fosse postérieure. Les articles indexés dans les bases de données MEDLINE (PubMed) ont été recherchés; LILAS; SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), *Google Scholar* et *Cochrane Library* ont été recherchés. 163 articles ont été trouvés et analysés en utilisant leur titre et leur résumé. Après avoir satisfait aux critères d'inclusion et d'exclusion, un total de 55 articles ont été lus en version complète et finalement un total de 22 articles originaux ont été sélectionnés pour l'interprétation, la discussion et la présentation des données. Il a été observé des difficultés de consensus dans la littérature sur les capacités cognitives spécifiques altérées, malgré un déclin intellectuel global constant et des preuves de changements dans la substance blanche du cerveau qui sont généralement liés à la vitesse de traitement. En outre, il existe des facteurs de risque importants de faible performance intellectuelle, tels que: âge précoce au moment du diagnostic, sexe, traitement par radiothérapie ou associé à une chimiothérapie, complications neurologiques post-chirurgicales et ataxie. Enfin, il est conclu qu'il existe une nécessité implicite de formuler une méthodologie plus consensuelle dans la littérature, à travers une analyse plus attentive de l'inclusion des patients dans les études et surtout en considérant les facteurs de risque indiqués par la littérature. Il est également suggéré la mise en œuvre d'évaluations neuropsychologiques longitudinales afin d'identifier à la fois les effets préopératoires de la croissance tumorale et les effets tardifs du traitement du cancer, qui semblent s'étendre même 10 ans après la stabilisation clinique de l'enfant. De plus, avec ces progrès, il peut être possible d'obtenir des données suffisantes pour développer des stratégies d'interventions cognitives spécifiques susceptibles de favoriser de meilleures performances scolaires et intellectuelles, ainsi que l'adaptation de la qualité de vie des enfants, pendant et après le traitement du cancer.

Mots clés: Fosse postérieure, tumeurs pédiatriques, SNC, impact cognitif, neuropsychologie, radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie.

## Abstract

Childhood cancer is currently one of the leading causes of illness in children. The diagnosis of a posterior fossa tumors triggers a series of invasive treatments that abruptly alter the biopsychosocial context in which the child is adapted. Therefore, cognitive deficits appear as direct consequences of this process and significantly reflect on poor school performance and intellectual impairments. Considering these observations, the present work aims to investigate, through an integrative literature review, the advances in scientific production about the neuropsychological impact, especially the late effects of treatment, involved in the diagnosis of children with pediatric tumors of the posterior fossa. Articles indexed in the MEDLINE databases (PubMed) were searched; LILACS; SciELO (Scientific Electronic Library Online), Google Scholar and Cochrane Library were searched. 163 articles were found and analyzed using their title and abstract. After meeting the inclusion and exclusion criteria, a total of 55 articles were read in full version and finally a total of 22 original articles were selected for interpretation, discussion and presentation of data. It was observed difficulties of consensus in the literature as to which specific cognitive skills are impaired, despite consistent global intellectual decline and evidence of changes in brain white matter that are commonly related to processing speed. In addition, there are important risk factors for low intellectual performance, such as: early age at diagnosis, sex, radiotherapy treatment or combined with chemotherapy, post-surgical neurological complications and ataxia. Finally, it is concluded that there is a implicit necessity for formulating a more consensual methodology in the literature, through more careful analysis in the inclusion of patients in the studies and especially considering the risk factors indicated by the literature. It is also suggested the implementation of longitudinal neuropsychological assessments in order to identify both preoperative effects of tumor growth and late effects of cancer treatment, which seem to extend even 10 years after the child's clinical stabilization. Moreover, with these advances, it can be possible to obtain sufficient data to develop strategies for specific cognitive interventions that can promote better academic and intellectual performance, as well as the children's quality of life adaptation, both during and after cancer treatment. Keywords: Posterior fossa, Pediatric tumors, CNS, cognitive impact, neuropsychology, radiation, chemotherapy, surgery.

## Introdução

O câncer infantil, antes associado à uma doença aguda e fatal, atualmente vem se configurando enquanto uma condição patológica de caráter crônico, em decorrência do

desenvolvimento de novas terapêuticas e da diminuição da taxa de mortalidade (Oliveira et al., 2010). Especificamente os tipos de câncer que envolvem tumores cerebrais, contabilizam entre 20% e 30% de todos os tumores malignos pediátricos e possuem taxas de sobrevida que vêm aumentando

significativamente nas últimas décadas, sendo que crianças com tumores no Sistema Nervoso Central (SNC) tem uma taxa que chega até 69% de sobrevivida quando diagnosticado até os 5 anos (Brière et al., 2008; Scantlebury et al., 2016). Esses dados indicam a relevância de estudos que possam investigar a qualidade de vida dessas crianças e como este diagnóstico impacta seu desenvolvimento neuropsicomotor (Brière et al., 2008; Law et al., 2017).

Sabe-se que há maior risco de alterações cognitivas e mentais em crianças com câncer no SNC (An et al., 2013; Ellenberg et al., 1987; Lee & Hall, 2019; Margelisch et al., 2015; M. D. Ris et al., 2001), e que, além dos efeitos cognitivos agudos decorrentes do tumor no momento do diagnóstico, esses pacientes podem enfrentar prejuízos também a longo prazo, tanto em decorrência de um comprometimento inicial não recuperável quanto ao tratamento associado e que, muitas vezes, é prolongado e invasivo (Antonini et al., 2017; Bhatia & Landier, 2005; De Ruiter et al., 2013; de Vries et al., 2018; Lassaletta et al., 2015; Mulhern et al., 2004; M. Douglas Ris, 2007; Szentes et al., 2018)

Estimativas dos efeitos neurocognitivos têm sido pouco precisas, girando entre 40 até 100% dos sobreviventes. Essa inexatidão é associada ao fato de que as investigações cognitivas em geral iniciam-se após o fim do tratamento (Saury & Emanuelson, 2011) e ao fato de que a grande maioria dos acompanhamentos longitudinais não possuem uma avaliação neuropsicológica estruturada, de maneira que boa parte de crianças com prejuízos provavelmente não têm suas dificuldades identificadas (Robinson et al., 2010). De forma geral, a existência de efeitos neurocognitivos pode ocorrer como consequência da extensão e localização do tumor, bem como pelas terapêuticas implantadas, sendo as mais comuns: cirurgia de remoção (total ou parcial) do tumor, quimioterapia (uso de substâncias antineoplásicas) ou ainda radioterapia (uso de radiação) holocraniana, cranioespinal ou em regiões cerebrais específicas, com doses, magnitudes e número de sessões variáveis (Ellenberg et al., 1987; Robinson et al., 2013).

Em relação a localização dos tumores cerebrais, foram identificados maiores comprometimentos entre os sobreviventes de tumores localizados na região supratentorial (Mulhern et al., 2004) comparativamente aos dos tumores infratentoriais (Mulhern et al., 1983). Apesar disso, tumores na região infratentorial correspondem a 50-60% dos casos, sendo mais frequente a localização de tumores cerebrais dentro da fossa posterior (Robinson et al., 2013) Os diagnósticos mais prevalentes nessa região são os gliomas, meduloblastomas e ependimomas, respectivamente (Strother et al., 2002; Lee & Hall, 2019). Os gliomas de baixo grau possuem tratamento padrão apenas com cirurgia, enquanto o meduloblastoma costuma incluir cirurgia, radiação cranioespinal e quimioterapia. Os ependimomas são tipicamente tratados com cirurgia, radioterapia focal/localizada e quimioterapia (Scantlebury et al., 2016).

Quanto a possíveis fatores de risco específicos nos tumores cerebrais, as pesquisas vêm ainda indicando fatores como a baixa idade no diagnóstico, presença de complicações cirúrgicas e modalidades de radiação convencional holocraniana (Ellenberg et al., 1987; Kieffer-Renaux et al.,

2000; Robinson et al., 2013; Silber et al., 1992; Yoo et al., 2016). O fator de baixa idade no diagnóstico deve ser salientado já que levanta um aspecto que deve ser cuidadosamente considerado nas investigações neuropsicológicas, a maturação cerebral. No início dos estudos, existia a hipótese que o diagnóstico em crianças menores (antes dos 5 anos) indicava melhor capacidade de recuperação e desenvolvimento futuro das funções psicológicas, comparativamente com um cérebro mais maturo (Chelune & Edwards, 1981; Satz & Fletcher, 1981). Porém, os estudos mais recentes não corroboram com essa hipótese através da compreensão de que o desenvolvimento das habilidades cognitivas é um processo que ocorre ao longo do crescimento infantil e está intimamente relacionado com a maturação cerebral e a mielinização, de forma que quanto mais cedo o cérebro for comprometido, mais habilidades primárias serão impactadas (Chevalier et al., 2015; Deoni et al., 2015). Por exemplo, habilidades de atenção, auto-regulação e inibição são desenvolvidas rapidamente na primeira infância, já habilidades de planejamento executivo, velocidade de processamento, definição de metas e flexibilidade cognitiva são desenvolvidas na adolescência e poderiam estar fortemente impactadas (Koustenis et al., 2016).

Em relação a associação entre cognição e o padrão do tumor cerebral, uma importante meta-análise realizada em 2013 buscou investigar a relação entre prejuízos em diversas habilidades cognitivas e diferentes tipos, extensões e localizações de tumores cerebrais. Foi observado impacto neurocognitivo em diversas funções, tais como: inteligência geral; desempenho acadêmico; atenção/concentração; velocidade de processamento; habilidade psicomotora; memória verbal, aptidão visuo-espacial e linguagem (Robinson et al., 2013). Vale também ressaltar achados da literatura que envolvem alterações cerebelares e prejuízos importantes na motricidade fina dessas crianças, o que por vezes, implica diretamente no desempenho de tarefas cognitivas que envolvam essa habilidade (Rueckriegel et al., 2009). Além disso, outro fator relevante é que após a ressecção cirúrgica, mas antes do tratamento por outras modalidades, até 29% dos pacientes desenvolvem síndrome do mutismo cerebelar, o que acarreta consequências neurocognitivas importantes (Palmer et al., 2010).

Quanto às modalidades de tratamento, os déficits mais evidentes em crianças com tumores cerebrais são associados à radioterapia cerebral (Mabbott et al., 2008; Robinson et al., 2010). Já em relação à quimioterapia, em tumores não-cerebrais (principalmente hematológicos) já há evidências significativas de prejuízos cognitivos (Mabbott et al., 2008), mas especificamente em tumores cerebrais, há contraversas na literatura. Alguns autores trazem evidências de que não há impacto significativo no quociente de inteligência geral (QIT), enquanto outros mostram diminuição em relação a normativa populacional (Lassaletta et al., 2015; Saury & Emanuelson, 2011). Neste sentido, a quimioterapia vem sendo associada fundamentalmente com déficits primários apenas na fase aguda e à produção de menores efeitos a longo prazo em comparação com radiação cerebral (Brière et al., 2008). Além disso, a magnitude, o fracionamento da dose e a extensão do volume de cérebro irradiado representam riscos para complicações tardias

## ALTERAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS EM TUMORES PEDIÁTRICOS

(Mulhern et al., 1998; Mulhern et al., 2004). Enquanto complicações tardias, entende-se os efeitos a longo prazo que se manifestam por vezes cinco ou mais anos após o diagnóstico de doença oncológica (Bhatia & Landier, 2005). Alguns estudos já consideram como efeitos tardios achados após 1 a 2 anos do fim dos tratamentos, sendo que os prejuízos aparentam, nestes estudos, um padrão progressivo (Bhatia & Landier, 2005; Mulhern et al., 2004)

Apesar dos grandes avanços de evidências científicas nesta interface entre a neuropsicologia e oncologia pediátrica, hoje encontram-se dados científicos controversos especificamente sobre o impacto cognitivo tardio em crianças com tumores de fossa posterior, em decorrências das diversas metodologias utilizadas e fatores de risco envolvidos. Além disso, há indícios na literatura de que estas crianças são significativamente mais vulneráveis a ter problemas posteriores na reinserção na vida escolar e acadêmica (Mabbott et al., 2008) sendo então possível hipotetizar que essas alterações estariam associados com possíveis prejuízos cognitivos tardios, ainda pouco claros na literatura, em decorrência de déficits intelectuais permanentes nessas funções (Koustenis et al., 2016).

Frente à esse panorama, o objetivo do artigo foi investigar na literatura se há evidências científicas que indiquem a existência de prejuízos cognitivos tardios em crianças com tumores específicos de fossa posterior, bem como quais são as habilidades intelectuais possivelmente mais afetadas, as modalidades de tratamento mais associadas a esses prejuízos e possíveis fatores de risco para pior desempenho cognitivo a longo prazo.

Optou-se pela realização de uma revisão integrativa da literatura onde foram incluídos estudos disponíveis até Junho de 2020 encontrados em seis bases e portais eletrônicos de dados: MEDLINE (PubMed); LILACS; BVS (Biblioteca Virtual em Saúde); SciELO (Scientific Electronic Library Online), Google Acadêmico e Biblioteca Cochrane. A escolha deste método de revisão no presente artigo deve-se ao seu caráter articulatório da literatura, proporcionando uma revisão das evidências, bem como a identificação e análise criteriosa de problemas metodológicos. Neste processo, é possível desenvolver um panorama consistente e compreensível de conceitos complexos, teorias ou problemas de saúde relevantes que requerem atenção da literatura científica (Tavares De Souza et al., 2010) e paralelamente fortalecer evidências da necessidade do preenchimento dessas lacunas através do desenvolvimento de metodologias mais consistentes e adequadas ao objeto de estudo.

Foram utilizados descritores indexados nas bases MeSH e DeCS e também através de busca ativa com outros descritores, sendo estes: *Posterior fossa tumors; Pediatric tumors; Children; Cognition; Neuropsychological effects; Cognitive Impairment; Surgery; Radiation; Chemotherapy*. Os descritores foram escritos na língua inglesa e seus equivalentes na língua portuguesa, e não foram considerados limites quanto às datas das publicações, como forma de ampliar o potencial de busca. Também foram feitas buscas manuais nas referências bibliográficas dos estudos recuperados nas bases por outros artigos que pudessem se encaixar nos critérios de inclusão. Foram incluídos artigos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

### Método

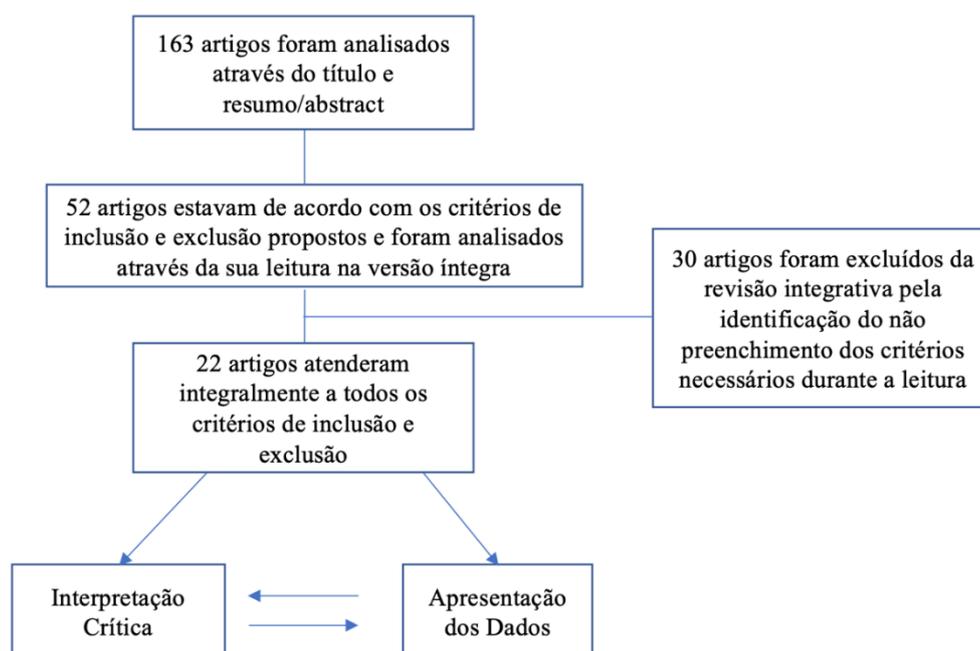


Figura 1. Fluxograma de coleta de dados

Foram identificados inicialmente 163 artigos com os descritores inicialmente determinados. Todos os estudos

recuperados, conforme a estratégia de busca descrita, foram avaliados segundo o título e o resumo. Para a análise de triagem

## ALTERAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS EM TUMORES PEDIÁTRICOS

e elegibilidade foram utilizados como critérios de inclusão: artigos que envolvessem apenas tumores da linha média (fossa posterior/tronco encefálico) e que investigassem efeitos neurocognitivos a longo prazo e que envolvessem testagem neuropsicológica empírica e quantitativa, não apenas autopercebida. Enquanto critérios de exclusão, os artigos não poderiam envolver tumores não-sólidos ou benignos, não poderiam avaliar pacientes apenas na fase adulta, não poderiam ter como objetivo principal associar prejuízos cognitivos a eventos específicos como ataxia e síndrome de fossa posterior, não fossem estudos conduzidos com animais ou fossem estudos de caso e que não tivessem como objetivo a implantação de intervenções/ reabilitação de deficits cognitivos.

Foram selecionados então 52 artigos para leitura em sua versão completa que preenchiam os critérios inicialmente propostos, e nesta segunda análise, na etapa de inclusão dos estudos, foram excluídos artigos de meta-análise, revisão sistemática ou integrativa prévios, bem como estudos voltados para formulação ou validação de novas baterias neuropsicológicas e artigos que não tinham como foco a identificação de prejuízos cognitivos especificamente tardios dos tumores de fossa posterior. Por fim, foram selecionados 22 artigos para interpretação crítica e apresentação dos dados neste artigo conforme formulado previamente na literatura (Beyea & Nicoll, 1998; Russell, 2005; Tavares De Souza et al., 2010).

Tabela 1. *Descrição dos artigos encontrados*

Autores	Tumores investigados	Testes utilizados	Períodos da avaliação	Alterações cognitivas encontradas
An et al. (2013)	Medulo blastoma	WISC	3 e 12 meses após diagnóstico	↓QIT↓QIV↓QIE
Scantlebury et al. (2016)	Fossa Posterior	WISC e Woodcock Johnson-III	Entre 3 meses e 10 anos após diagnóstico	↓IVP
Saury & Emanuelson (2010)	Medulo blastoma	WISC	3 e 5 anos após tratamento	↓QIV ↓IOP ↓Cognição Social
Rueckriegel et al. (2009)	Tumores no Cerebelo	WISC	Entre 1 ano e meio e 2 anos e meio após tratamento	Correlação entre baixo QI e presença de ataxia
Bull et al. (2015)	Tumores no Cerebelo	BRIEF e SDQ e PedsQL	16 meses após o diagnóstico	↓QIT
Redmond et al. (2012)	Fossa Posterior	Avaliações específicas por domínio	No diagnóstico, 6, 15 e 27 meses de tratamento	↓IMO ↓Memória verbal ↓Velocidade psicomotora ↓Visuopercepção ↓ Vocabulário
Palmer et al. (2010)	Medulo blastoma	Woodcock Johnson-III	No início, 12, 36 e 56 meses de tratamento	↓Desempenho acadêmico ↓QIT ↓IVP, ↓IMO ↓Atenção ↓FE ↓Eficiência cognitiva
Reddick et al. (2003)	Medulo blastoma (em maioria)	WASI, CPT, California Verbal Learning e WIAT	2 anos após tratamento	↓QIT ↓Atenção ↓Memória ↓Desempenho acadêmico
Olsson et al. (2014)	Fossa Posterior	WISC ou Pré-escolar, Nepsy, Rey e Benton	Até 12 anos após tratamento	↓QIT ↓QIV, ↓QIE ↓IOP ↓IVP e ↑distratibilidade.
Di Rocco et al. (2010)	Astro citoma e Medulo blastoma	GMDS ou WISC + testes específicos	Pós-cirúrgico	↓Nomeação léxica, ↓IOP
Campanella et al. (2017)	Glioma de baixo grau	RAVEN + testes específicos	3 anos após cirurgia	↓Memória de curto prazo

## ALTERAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS EM TUMORES PEDIÁTRICOS

Mabbott et al. (2008)	Fossa posterior	WASI, Woodcock-Johnson, CPT, Everyday Children Attention	12 meses após cirurgia	↓IVP
Yoo et al. (2016)	Medulo blastoma	WISC + Testes específicos	Entre 3 e 10 anos após diagnóstico	↓QIV ↓FE ↓memória verbal e ↓visuopercepção
Koustenis et al. (2015)	Fossa Posterior	WISC, Amsterdam Neuro psychological Tasks e Torre de Londres	Até 7 anos após o tratamento	↓IVP ↓IOP ↓FE ↓IMO
Aarsen et al. (2013)	Astro citoma pilocítico	WISC + testes específicos	6, 18-24 e 3-4 anos após tratamento	<i>Infratentorial:</i> ↓Linguagem ↓Memória <i>Brainstem:</i> ↓QIV ↓Memória verbal; <i>Supratentorial:</i> ↓Atenção seletiva ↓FE.
Palmer et al. (2013)	Medulo blastoma	Woodcock-Johnson	Periódica até 5 anos após cirurgia	↓IVP, ↓Atenção, ↓IMO ↓Escolaridade Parental
Brière et al. (2007)	Medulo blastoma e Glioma	WISC	Periódica até 3 anos após cirurgia	↓IOP ↓Atenção concentrada, auditiva e visual
Speville et al. (2017)	Fossa Posterior	WISC	Até 14 anos (média de 4 anos após tratamento)	↓QIT ↓IMO ↓IVP
Khalil et al. (2019)	Medulo blastoma	WISC	Entre 3 e 5 anos após tratamento	↓QIT ↓IMO ↓IVP, ↓IOP ↓ICV
Law et al. (2015)	Medulo blastoma	WASI, Delis-Kaplan e Working Memory Test for Children	Entre 3 e 15 anos após tratamento	↓FE
Glass et al. (2017)	Medulo blastoma	Woodcock-Johnson	Até 3 anos após tratamento	↓IVP ↓IMO ↓Eficiência Intelectual ↓Atenção
Szentes et al. (2018)	Medulo blastoma	WISC e MINI-KID	2 anos após tratamento	↓QIT ↓IVP ↓IMO ↓ICV ↓IOP

### Resultados

Observou-se que a grande maioria das avaliações analisadas envolveu tratamentos combinados de radioterapia, quimioterapia e ressecção tumoral, e teve indícios de efeitos negativos no desenvolvimento cognitivo, apesar desses efeitos muitas vezes aparecerem só tardiamente, em alguns casos, até 13 anos depois do fim do tratamento completo (Saury & Emanuelson, 2011). Por outro lado, especificamente no glioma de baixo grau, um estudo aponta que os prejuízos presentes nos primeiros meses desaparecem em alguns meses e hipotetizam a presença de mecanismos cerebrais de reorganização (Campanella et al., 2017)).

Quando os estudos são categorizados pelas diversas modalidades de tratamento, a cirurgia não surgiu como um impacto cognitivo severo, mas sim desencadeando melhores resultados em relação aos prejuízos identificados no diagnóstico, que provavelmente estavam presentes em

decorrência do crescimento do tumor (Di Rocco et al., 2010). A quimioterapia também não reflete impactos consistentes quando isolada, e no geral, aparece enquanto um grande fator confundidor pela alta frequência de seu tratamento combinado com a radioterapia (Brière et al., 2007). Neste sentido, o impacto mais consistentemente apontado na literatura, em relação às características do tratamento, é a exposição à radioterapia holocraniana ou cranioespal (Khalil et al., 2019; Mulhern et al., 2004; Robinson et al., 2013). Especificamente, um estudo comparativo transversal apresenta evidências de déficits menos severos em crianças que foram submetidas à radioterapia confinada apenas à região da fossa posterior ou apenas a cirurgia, comparativamente com os encontrados em crianças após radioterapia cranioespal (Mulhern et al., 2004). Quando focalizada, os estudos divergem em seus achados, sendo que alguns indicam que não é suficiente para desencadear declínios cognitivos globais (Scantlebury et al., 2016), mas é suficiente em declínios cognitivos específicos.

Por exemplo, um estudo recente identificou prejuízos específicos na radioterapia dosada por regiões, em especial, encontrou relação entre radiação em áreas orbitofrontais e impacto no índice de memória operacional e entre radiação em áreas temporais e de fossa posterior e impacto no índice de velocidade de processamento (de Speville et al., 2017).

Em relação aos prejuízos de quocientes intelectuais gerais propriamente ditos, estudos encontram risco elevado para impacto no Quociente de Inteligência Total (QIT) dentro do primeiro ano após cirurgia e até, em média, cinco anos após o tratamento em comparação com crianças saudáveis da normativa do teste utilizado (Khalil et al., 2019; Koustenis et al., 2016; Law et al., 2017; Szentes et al., 2018). Observa-se também associação entre menores escores de QI e comprometimento motor (prevalente em ataxia, por exemplo) em crianças com tumores de fossa posterior em comparação com crianças saudáveis. Isso ressalta a importância da avaliação motora na bateria cognitiva, já que este pode ser um fator confundidor de prejuízos propriamente neuropsicológicos (Rueckriegel et al., 2009). Em relação a prevalência desses comprometimentos intelectuais, no estudo de Bull, Lioffi, Peacock, Yuen & Kennedy, (2015), 39% das crianças tinham  $QI < 80$  com 16 meses após diagnóstico (em uma avaliação a curto prazo) e no estudo de Reddick et al. (2003) este desempenho abaixo da média da normativa se manteve após dois anos livre de doença, se estendendo até 10 anos após o fim do tratamento.

Nos quocientes e índices específicos, por outro lado, ainda há discordâncias na literatura sobre quais os impactos mais prevalentes a longo prazo. Há estudos que identificam piora após, em média, 5 anos de tratamento no Quociente de Inteligência de Execução (QIE) e IOP (Índice de Organização Perceptual, bem como no Quociente de Inteligência Verbal (QIV) e ICV (Índice de Compreensão Verbal) (Glass et al., 2017; Khalil et al., 2019; Koustenis et al., 2016; Palmer et al., 2013; Steinlin et al., 2003; Szentes et al., 2018; Yoo et al., 2016). Um estudo indica que, comparativamente entre essas duas grandes áreas, os pacientes possuem funções verbais menos impactadas em relação às não verbais (Yoo et al., 2016). Há também relatos de alterações significativas no Índice de Velocidade de Processamento (Aarsen et al., 2013; Palmer et al., 2013; Mabbott et al., 2008), mas há um estudo que também não corrobora com esses achados (Saury & Emanuelson, 2010).

Especificamente nos processos atencionais, alguns estudos indicam haver prejuízos, porém ainda pouco consistentes na literatura, por exemplo, o estudo de Glass et al. (2017) indica prejuízos significativos estatisticamente, porém o de Palmer et al. (2013) indica diferenças não significativas estatisticamente entre grupos na habilidade de atenção geral, mas consistentemente no percentil limítrofe no inferior do esperado na normativa. Por outro lado, o estudo de Mabbott et al. (2008) onde avaliou-se em especial a atenção sustentada e o estudo de Saury & Emanuelson (2010) não apresentam resultados significativos e portanto, não corrobora com esses achados. A hipótese mais descrita na literatura para essas discordâncias é a influência da localização do tumor e a infiltração supraterritorial, fator bastante discutido também em outros comprometimentos (Lee & Hall, 2019).

Na memória operacional (MO), encontramos o mesmo perfil de resultados, o que pode ser explicado pela importante conexão entre os processos atencionais e a MO no funcionamento global intelectual. No estudo de Palmer et al. (2013), há alterações não-significativas estatisticamente e no estudo de Mabbott et al. (2008) essa habilidade também encontra-se preservada. Já no estudo de Law et al. (2017), que considera a memória operacional como um componente executivo, há prejuízos significativos estatisticamente. Neste caso, a literatura aponta para as metodologias discrepantes em relação a idade das crianças avaliadas e o significativo efeito preditor da idade como grande vulnerabilidade (Palmer et al., 2010)

Por fim, outras áreas também foram ressaltadas nos artigos encontrados, tais como prejuízos em diversos componentes das FE frias, como planejamento executivo, controle inibitório e flexibilidade cognitiva (Koustenis et al., 2016; Law et al., 2017; Yoo et al., 2016) e quentes, tais como regulação emocional positiva e cognição social, mas não em regulação emocional negativa (Saury & Emanuelson, 2010; Law et al., 2017)

### Discussão

De modo geral, pode-se observar que há evidências ainda bastante controversas na literatura em relação a quais habilidades estão fundamentalmente prejudicadas a longo prazo em crianças com diagnóstico de tumores na fossa posterior. Observa-se maior consenso em relação aos achados de desempenho global prejudicado, mas ainda muitas inconsistências entre as habilidades específicas, principalmente atenção e memória operacional.

O declínio atencional, por exemplo, tem demonstrado ocorrer bem após ao tempo em que a condição clínica do paciente foi estabilizada e em um período onde esperava-se que todos os prejuízos já estariam evidenciados (Brière et al., 2007), o que dificulta seu diagnóstico já que são poucos os estudos que avaliam pacientes longitudinalmente. A velocidade de processamento, neste mesmo sentido, é considerada classicamente como um preditor central de declínio cognitivo a longo prazo (Saury & Emanuelson, 2010), mas ainda é uma habilidade em que a existência ou não de comprometimento nesta população ainda está pouco esclarecido.

Além disso, as especificidades do tratamento também incidem neste processo, facilitando-o ou prejudicando-o. A cirurgia, por exemplo, mostra-se na literatura como uma intervenção que, por vezes, é capaz de recuperar prejuízos identificados no diagnóstico em decorrência do crescimento do tumor, bem como pode acarretar prejuízos principalmente em casos de complicações pós-cirúrgicas (Di Rocco et al., 2010; Lee & Hall, 2019). Já a interação entre radioterapia e quimioterapia parece contribuir para uma piora na memória operacional (Law et al., 2017) e prejuízos ainda mais consistentes em velocidade de processamento (Mabbott et al., 2008). A radioterapia, por si só, aparece como fator mais impactante nos efeitos a longo prazo (Lassaletta, Bouffet, Mabbott & Kulkarni, 2015). A radiação pode causar alterações nas células endoteliais no período pós natal e no ciclo de células

gliais, além de incitar possíveis processos inflamatórios (Palmer et al., 2013).

A seguir, optou-se por apresentar, em subtítulos originais destacados, as considerações mais frequentes nos estudos analisados nesta revisão integrativa, com o objetivo de enfatizar a categorias interpretativas mais frequentes e relevantes na literatura atual.

#### *Qualidade de Vida e Alterações de Humor*

Além da presença de declínios cognitivos, alguns estudos visaram identificar também prejuízos na qualidade de vida e humor dessas crianças, tanto através de escalas autopercebidas quanto escalas parentais/familiares. Diferente do que o hipotetizado, na literatura analisada, não houve diferenças significativas entre a qualidade de vida durante e após o tratamento oncológicos de crianças com tumores de fossa posterior. Porém, em ambos os momentos avaliativos, os escores encontrados foram menores do que a média, o que indica impacto do diagnóstico como um todo, ao invés do processo de tratamento especificamente (An et al., 2013)

Particularmente, deve-se lembrar que qualidade de vida é um conceito que envolve também a adaptabilidade desta criança às possíveis sequelas em decorrência do adoecimento, especialmente no ambiente escolar. Neste sentido, apesar dos índices globais não aparecerem impactos, habilidades adaptativas específicas podem estar impactadas neste processo. Um exemplo disso é a habilidade de escrita, que envolve tanto componentes cognitivos, acadêmico e motores. Crianças pequenas costumam passar entre 31-60% do seu tempo na escola escrevendo ou em tarefas que envolvem tal motricidade, o que não acontece quando há o distanciamto da escola em decorrência do diagnóstico oncológico (Rueckriegel et al., 2009). Ou seja, apesar de não haver indícios, até o momento, de alterações em qualidade de vida, mostra-se importante um olhar diferenciado para impactos adaptativos que podem, em algum nível, prejudicar a adaptabilidade qualidade de vida da criança.

Além disso, indícios de baixa adaptabilidade parecem ocorrer também concomitantemente a altos escores de ansiedade, depressão e reatividade afetiva nestas crianças (Campanella et al., 2017). Adicionalmente, por si só, os prejuízos cognitivos classicamente costumam também estar associados com perturbações em relacionamentos sociais, baixa regulação emocional e estressores de vida diária (Holland et al., 2018; Robinson et al., 2013). Em uma análise mais estruturada, o estudo de Szentes et al (2018) indica a presença de maior vulnerabilidade a transtornos ansiosos, transtornos compulsivos e estresse pós traumático através do uso de uma escala neuropsiquiátrica. Estes achados então apontam para a importância de uma avaliação psicológica em crianças com histórico de tratamento oncológico para tumores de fossa posterior.

#### *Estruturação das Baterias Neuropsicológicas*

Na literatura, mostrou-se também importante evidenciar e discutir a aplicabilidade e adaptabilidade dos instrumentos utilizados nas avaliação neurocognitivas

empregadas nos estudos. Neste sentido, muitos artigos que investigam o funcionamento intelectual em crianças com tumores cerebrais vem utilizando as diferentes formulações das escalas Weschler. Para sujeitos menores de 6 anos, utiliza-se a escala primária de Weschler, entre 6-16 anos, a Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC) e após esta idade, pensa-se na Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS) (An et al., 2013) ou a WASI (Escala Wechsler Abreviada de Inteligência (Law et al., 2017). Deve-se ressaltar que há discussões na literatura de que quocientes de inteligência abreviados não são válidos como os quocientes intelectuais da versão completa (Saury & Emanuelson, 2010).

Em relação às avaliações auto-administráveis, tais como o Behavior Rating Inventory of Executive Function-BRIEF e Strengths and Difficulties Questionnaire-SDQ, autores dos artigos analisados que utilizaram tais instrumentos afirmam que baixos escores podem ser suficientemente usados como rastreio para alterações nos domínios da qualidade de vida, funcionamento executivo, comportamental e intelectual, sendo inclusive sensíveis para QI abaixo de 80. Por outro lado, enquanto limitações, há evidências na literatura de essas escalas focadas na avaliação parental (incluindo também a Child Behavior Checklist, muitas vezes, possuem resultados inconsistentes pelo fenômeno de compensação psicológica dos pais, que neste caso, “superestimam habilidades dos filhos” (Palmer et al., 2010). Além disso, deve-se ressaltar que, no caso de efeitos tardios, que são o objetivo de estudo dessa revisão, essas avaliações em específicos apresentam menor sensibilidade quanto mais longe do tratamento forem aplicadas (Bull et al., 2015).

Testes específicos para cada função cognitiva também foram amplamente usados, sendo alguns já conhecidos e traduzidos no Brasil, tais como Matrizes Progressivas de Raven, Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT), Teste de Nomeação de Boston, Teste Token, Fluência Verbal Semântica e Fonêmica (F.A.S.), Trail Making Test (Teste de Trilhas), Torre de Londres, Figuras Complexas de Rey, Teste de Inibição-Stroop, Frontal Assessment Battery, Beery Visual Test e Teste Wisconsin de Classificação de Cartas

Por outro lado, muitos testes e atividades utilizadas foram desenvolvidos em outros países e ainda não possuem tradução, validação e normatização brasileira, caracterizando limitações na sua aplicação clínica em nosso país, tais como: Memory for Words Test, Peabody Picture Vocabulary Test, Bead Memory Test, Auditory Working Memory, Purdue Pegboard, Visual Perception (tarefa ecológica), Category-Specific Picture Naming, Aachen Aphasic Test, Grooved Motor Test, Pegboard e por fim, a bateria Amsterdam Neuropsychological Test, que avalia diversos índices, tais como velocidade base, identificação de padrões e atenção alternada (Rueckriegel et al., 2009; Redmond et al., 2012; Koustenis et al., 2015; Yoo et al., 2016; Campanella et al., 2017).

Ainda neste tópico observa-se considerações da literatura sobre o impacto das limitações físicas para a realização da avaliação neuropsicológica. Neste sentido, levanta-se a possibilidade de estruturação e desenvolvimento de instrumentos alternativos, principalmente informatizados e

formuladas especificamente para essa população (Rueckriegel et al., 2009), o que pode estimular o surgimento de iniciativas para a criação de instrumentos neuropsicológicos específicos para o contexto da neuro-oncologia.

#### *Fatores de risco e preditores de prejuízos neurocognitivos tardios*

Um intenso ponto de discussão nos artigos analisados e interpretados diz respeito a identificação de possíveis fatores de risco e de predição para prejuízos neurocognitivos tardios em crianças com tumores na fossa posterior. Destaca-se de forma consistente sua associação com a menor idade da criança no diagnóstico do tumor (Aarsen et al., 2009; An et al., 2013; Khalil et al., 2019; Mabbott et al., 2008; Yoo et al., 2016). Apesar disso, deve-se também considerar que crianças mais velhas podem ter prejuízos iniciais mais permanentes tardiamente, o que para os autores seria contra intuitivo, porém poderia estar relacionado ao processo de neuroplasticidade (Palmer et al., 2013).

De maneira geral, discute-se na literatura que o declínio cognitivo poderia acontecer apenas em decorrência da baixa aquisição de habilidades que seriam naturalmente desenvolvidas em outros contextos vivenciais no período do tratamento oncológico, e que não necessariamente representam consequência de uma possível perda de funcionalidade cerebral (Saury & Emanuelson, 2010). Essa hipótese advém da chamada “Teoria de vulnerabilidade pelo desenvolvimento perdido na primeira infância (Aarsen et al., 2013). Ela parte do princípio de que estudos com crianças saudáveis indicam que a habilidade de processar informações inicia-se em idades precoces e continua se desenvolvendo por toda a infância, eventualmente chegando a níveis eficientes apenas no final da adolescência. Ou seja, períodos cruciais para o desenvolvimento foram prejudicados com a introdução do tratamento oncológico e culminam em perdas cognitivas de curto, médio e longo prazo (Palmer et al., 2013).

Além da idade, outros fatores de risco também são apontados pela literatura, tais como sexo (homens têm tumores maiores em decorrência de crânios comumente maiores) (Olsson, Perrin, Lundgren, Hjorth & Johanson, 2014), local e extensão do tumor (Aarsen et al., 2013; An et al., 2013), tipo de cirurgia (Di Rocco et al., 2010), episódios de infecção (Mabbott et al., 2008; An et al., 2013), aumento da pressão intracraniana (Mabbott et al., 2008; An et al., 2013) e maior tempo desde o diagnóstico (Scantlebury et al., 2016).

Ainda buscando identificar fatores preditores, pode-se interpretar, corroborando com o estudo de meta-análise de Robinson et al. (2013), que o uso de radioterapia é indicativo de prejuízos cognitivos (Aarsen et al., 2009; An et al., 2013; Brière et al., 2008; Khalil et al., 2019; Mabbott et al., 2008; Redmond et al., 2013). A combinação das duas terapias (radioterapia e quimioterapia) implica em ainda piores prognósticos (Brière et al., 2007; Mabbott et al., 2008). Um baixo desempenho intelectual é associado na literatura com volume e dosagem alta de radiação (Mabbott et al., 2008) e encontra-se também associação significativa entre o aumento da dose de radioterapia com alterações no funcionamento do

hipocampo e lobo temporal, sendo que quanto maior a dose, pior é a performance cognitiva (Redmond et al., 2012).

Neste sentido, um estudo também sugere que o declínio cognitivo pré-existente com o crescimento tumoral poderia ser identificado especificamente pelo QI, ou seja, o que indicaria a realização de avaliações neuropsicológicas pré-operatórias como estratégia de identificação precoce. No estudo de Di Rocco et al. (2010), mesmo não encontrando correlações entre QI e status neurológico pré-operatório, os resultados no pós-operatório mostram que a infiltração do tumor, hidrocefalia e diagnóstico histológico foram preditores de alterações no QI nessa população. A literatura ainda propõe fatores que especificamente poderiam contribuir na preservação do QI global durante o tratamento tais como, controle de hidrocefalia e epilepsia bem controlada (Aarsen et al., 2013).

#### *Alteração de Substância branca*

A alteração na presença de substância branca cerebral parece ser um aspecto fortemente impactado em decorrência do tratamento oncológico nas crianças com tumores de fossa posterior. Estudos mostram que as mudanças na integridade e volume da substância branca ocorrem em decorrência da irradiação craniana (Glass et al., 2017; Mulhern et al., 2004; Redmond et al., 2013). Além disso, corroborando com a identificação do fator de risco de menor idade no diagnóstico, a literatura aponta que quanto menor a idade da criança, maior é o impacto na maturação da substância branca, já que esse processo acontece continuamente ao longo do desenvolvimento infantil (Reddick et al., 2003).

A maturação prejudicada da substância branca durante a infância, incluindo o efeito do crescimento do tumor cerebral e a agressividade de seu tratamento, é associado com prejuízos intelectuais (menores escores de QI) (Mulhern et al., 2004) e comprometimentos cognitivos específicos, principalmente relacionados com índices de menor velocidade de processamento (Glass et al., 2017; Mulhern et al., 2004; Scantlebury et al., 2016). Além disso, observa-se correlação entre pouca substância branca e impacto na atenção complexa, bem como em diferentes tipos de memória e desenvolvimento pré-frontal diminuído (Saury & Emanuelson, 2010).

A grande preocupação envolvida no comprometimento neuroanatômico da substância branca acontece pela forte associação entre os prejuízos no QI de memória operacional (que envolve atenção e memória) e baixas habilidades acadêmicas, tais como aritmética, matemática, leitura e ditado (Olsson et al., 2014). Além disso, esses componentes cognitivos são cruciais no desenvolvimento de bons índices de qualidade de vida e boa performance na vida escolar e profissional destes indivíduos a longo prazo. De forma geral, esses achados indicam a necessidade do desenvolvimento de estudos que possam analisar neuroanatomicamente o padrão de comprometimento da substância branca no SNC dessas crianças com histórico de tumores de fossa posterior e a criação de estratégias de reabilitação neuropsicológica que levem em consideração possíveis alterações de conectividade e funcionalidade cerebral.

### Considerações Finais

A partir dos resultados encontrados, pode-se concluir que o impacto cognitivo tardio do tratamento oncológico em tumores de fossa posterior em crianças, de maneira geral, é bastante relevante e causa diversas alterações na funcionalidade intelectual da criança, mesmo após sua completa estabilização clínica. Apesar disso, muitos estudos levantam limitações que devem ser enfatizadas nesta revisão, tais como a discordância dos estudos quanto à localização do tumor avaliado (Koustenis et al., 2015), já que há uma grande heterogeneidade de prejuízos cognitivos associados com cada aspecto anátomohistopatológico tumoral (Aarsen et al., 2013; Robinson et al., 2013). Contribuindo ainda mais neste sentido, outra grande limitação é que ainda não há explicações ou hipóteses consistentes que busquem explicar a razão pela qual há diminuição da substância branca neste período (Reddick et al., 2003), já que o processo de mielinização teoricamente ocorre até a terceira década de vida (Palmer et al., 2013).

Especificamente em relação as limitações do presente estudo, deve-se ressaltar que o método de revisão integrativa não tem o objetivo de fazer inferências quantitativas ou da validade empírica dos estudos encontrados, tais como uma revisão sistemática ou meta-análise, e que, através da análise e interpretação dos dados, este formato busca direcionar a literatura científica na padronização de metodologias mais diretas e efetivas na identificação de prejuízos neurocognitivos tardios em crianças com histórico de tumores de fossa posterior.

Além disso, das limitações indicadas é possível sugerir algumas recomendações e considerações importantes visando intervir nos prejuízos identificados, mesmo que ainda não bem esclarecidos na literatura. Mostra-se indispensável a definição médica, pautada em evidências científicas, de uma dose segura da radioterapia, ou ainda buscar alternativas que possam prevenir o impacto nessas regiões, tais como radioterapia focal, já que estudos apontam menores prejuízos cognitivos com a implantação dessa modalidade (Redmond et al., 2012; Scantlebury et al., 2016). Outro ponto essencial é a criação de projetos de intervenção neuropsicológica padronizados que visem trabalhar habilidades, especialmente de velocidade de processamento e funções executivas (Palmer et al., 2010; Saury & Emanuelson, 2010). Neste sentido, a reintegração escolar é peça chave com o intuito de adaptação acadêmica frente às dificuldades identificadas individualmente (Palmer et al., 2013). Estudos indicam que até 59% das crianças sobreviventes de câncer de SNC precisam deste ajuste em conjunto com a equipe pedagógica (Aarsen et al., 2013).

É necessário ainda discutir quais são os melhores meios de intervenção frente aos prejuízos identificados. Há estudos que indicam grandes benefícios da introdução farmacológica de metilfenidato, com melhora em velocidade de processamento, memória, flexibilidade mental, humor, atividades de vida diária e afetos positivos (Lassaletta et al., 2015), porém a literatura vem buscando estratégias que causem menos efeitos adversos, como a estruturação de planos de reabilitação cognitiva. Sabe-se que a repetição de tarefas propostas nestes planos ajuda significativamente no

desenvolvimento de habilidades, bem como na aquisição de estratégias compensatórias para déficits, porém os participantes parecem desistir com frequência por desmotivação e pela inconveniência de se locomover até a clínica (Lassaletta et al., 2015).

A partir dessa demanda, recentemente vem surgindo estratégias computacionais que proporcionem maior interação e afetividade do paciente com o programa cognitivo. No geral, são exercícios tipo-jogos que visam habilidades de memória operacional e atenção (Lassaletta et al., 2015). Além disso, mantém-se o benefício de que há baixo risco de efeitos secundários.

Percebe-se ainda que, mesmo diante de diversas inconsistências na literatura sobre quais são as habilidades mais globalmente prejudicadas, é extremamente indicado a importância de estruturação de um programa preventivo de prejuízos através de avaliações neuropsicológicas com intervalos regulares, inclusive pré-operatórias e após o fim do tratamento oncológico (Di Rocco et al., 2010; Lassaletta et al., 2015), considerando que muitas habilidades só apresentarão declínio vários anos após o fim do tratamento oncológico.

Por fim, ressalta-se ainda importância de um olhar individualizado sobre cada paciente, identificando suas dificuldades, e propondo especificamente estratégias compensatórias que possam beneficiá-lo em seu contexto biopsicossocial para contribuir positivamente em sua funcionalidade e qualidade de vida.

### Referências

- An K. J., Joung Y. S., Sung K. W., & Kim J-H. (2013). Health-Related Quality of Life and Cognitive Functioning at On- and Off-Treatment Periods in Children Aged between 6-13 Years Old with Brain Tumors: A Prospective Longitudinal Study. *Yonsei Med J*, 54(2), 306-314.
- Aarsen F. K., Paquier P. F., Arts W-F., Veelen M-L. V., Michiels E., Lequin M., & Catsman-Berrepoets C. E. (2009). Cognitive Deficits and Predictors 3 years after diagnosis of a pilocytic astrocytoma in childhood. *Journal of Clinical Oncology*, 27(21), 3526-3532.
- Brière M-E., 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.
- Bull K. S., Lioffi C., Peacock J. L., Yuen H. M. & Kennedy C. R. (2015). Screening for cognitive deficits in 8 to 14-year old children with cerebellar tumors using self report measures of executive and behavioral functioning and health-related quality of life. *Neuro-Oncology*, 17(12), 1628-1636.
- Campanella F., Palese A., Missier F. D., Moreale R., Ius T., Shallice T., ... & Skrap M. Long-term cognitive functioning and psychological well-being in surgically treated patients with low-grade glioma. *World Neurosurgery*, 103, 799-808.
- Koustenis E., Driever P. H., Sonnevile L. D., & Rueckriegel S. M. (2015). Executive functions deficits in pediatric

- cerebellar tumor survivors. *European Journal of Paediatric Neurology*, 30, 1-13.
- Lassaletta A., Bouffet E., Mabbott D., & Kulkarni A. (2015). Functional and neuropsychological late outcomes in posterior fossa tumors in children. *Childs Nerv System*, 31, 1877-1890.
- Mabbott D. J., Witol A., Penkman L., Strother D., & Bouffet E. (2008). Core Neurocognitive Functions in Children Treated for Posterior Fossa Tumors. *Neuropsychology*, 22(2), 159-168.
- Olsson I. T., Perrin S., Lundgren J., Hjorth L. & Johanson A. (2014). Long-Term cognitive sequelae after pediatric brain tumor related to medical risk factors, age and sex. *Pediatric Neurology*, 51, 515-521.
- Palmer S. L., Armstrong C., Onar-Thomas A., Wu S., Wallace D., Bonner M. J., Schreiber J., Swain M., Chapiesski L., Mabbott DN., Knight S., Boyle R. & Gajjar A. Processing Speed, Attention, and Working Memory After Treatment for Medulloblastoma: An International, Prospective, and Longitudinal Study. *Journal of Clinical Oncology*, 31(28), 3494-3500.
- Palmer S. L., Hassall T., Evankovich K., Donald J. M., Bonner M., Deluca C., ... & Gajjar A. (2010). Neurocognitive outcome 12 months following cerebellar mutism syndrome in pediatric patients with medulloblastoma. *Neuro-Oncology*, 12(12), 1311-1317.
- Reddick W. E., White H. A., Glass J. O., Wheeler G. C., Thompson S. J., Gajjar A., ... & Mulhern R. K. (2003). Developmental Model Relating White Matter Volume to Neurocognitive Deficits in Pediatric Brain Tumor Survivors. *Cancer*, 97, 2512-2519.
- Redmond K. J., Mahone, E. M., Terezakis S., Omar I., Ford E., McNutt T., . . . & Horska A. (2013). Association between radiation dose to neuronal progenitor cell niches and temporal lobes and performance on neuropsychological testing in children: a prospective study. *Neuro-Oncology*, 15(3), 360-369.
- Robinson K. E., Kuttesch J. F., Champion J. E., Andreotti C. F., Hipp D. W., Bettis A., ... & Compas B. E. (2010). A quantitative meta-analysis of neurocognitive sequelae in survivors of pediatric brain tumors. *Pediatric Blood Cancer*, 55, 525-531.
- Rocco C. D., 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. *Childs Nerv. System*, 26, 1173-1188.
- Rueckriegel S.M., Blankenburg F., Henze G., Baqué H. & Driever P.H. (2009). Loss of Fine Motor Function Correlates With Ataxia and Decline of Cognition in Cerebellar Tumor Survivors. *Pediatric Blood Cancer*, 53, 424-431.
- Saury J-M. G., & Emanuelson I. (2011). Cognitive Consequences of the Treatment of Medulloblastoma Among Children. *Pediatric Neurology*, 44, 21-30.
- Scantlebury N., Strother D., Hukin J., Fryer C., Montour-Proulx I., Keene D., . . . & Mabbott D. J. (2016). White Matter and Information Processing Speed Following Treatment With Cranial-Spinal Radiation for Pediatric Brain Tumor. *Neuropsychology*, 30(4), 425-438.
- Yoo H. J., Kim H., Park H. J., Kim D-S., Ra Y-S., Shin H. Y. (2016). Neurocognitive function and health-related quality of life in pediatric korean survivors of medulloblastoma. *J Korean Med Sci*, 31, 1726-1734.