

**CORRELAÇÃO DE *DÉFICIT* COGNITIVO
COM QUALIDADE DE VIDA NOS
SOBREVIVENTES DA LEUCEMIA
LINFÓIDE AGUDA**

SANDRA SHIMODA

**Tese apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Doutor
em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Beatriz de Camargo

São Paulo

2011

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do Hospital A.C. Camargo

Shimoda, Sandra

Correlação de *déficit* cognitivo com qualidade de vida nos sobreviventes da leucemia linfóide aguda / Sandra Shimoda -- São Paulo, 2011.

132p.

Tese(doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração: Oncologia.

Orientadora: Beatriz de Camargo

Descritores: 1. ONCOLOGIA. 2. CRIANÇAS. 3. COGNIÇÃO. 4. QV. 5. SOBREVIVENTE.

DEDICATÓRIA

Aos meus Pais, pelo amor, carinho, dedicação, sabedoria e exemplos de vida.

Ao Marcelo, pelo amor, carinho, apoio, companheirismo e incentivo contantes.

Ao meu filho Rafael que soube entender a minha ausência nos momentos de dedicação a este trabalho.

Ter sempre ao meu lado as pessoas que tanto amo.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos pacientes do GEPETTO, essência principal deste trabalho, minha eterna admiração e gratidão.

AGRADECIMENTOS

É com muita satisfação que expresso aqui o mais profundo agradecimento a todos aqueles que tornaram a realização deste trabalho possível.

Gostaria antes de mais de agradecer à Profa. Dra. Beatriz de Camargo orientadora desta tese, pelo apoio, incentivo e disponibilidade demonstrada em todas as fases que levaram à concretização deste trabalho.

Gostaria ainda de agradecer:

À Pós Graduação *Stricto Sensu* da Fundação Antônio Prudente, em especial ao Dr. Fernando Augusto Soares e Ana Maria Rodrigues Alves Kuninari pela paciência e dedicação aos alunos.

Ao Serviço de Biblioteca do Hospital A.C. Camargo, em especial à Suely e Francyne pela excelência no atendimento, orientação, disposição, simpatia e atenção.

Às colegas de trabalho Andréa Yamaguchi Kurashima e Érika Maria Monteiro dos Santos por terem acreditado neste projeto e colaborado ativamente na estruturação/organização dos conteúdos com a extrema competência, mobilização e capacidade de trabalho em equipe.

A todos os meus amigos pelo apoio e incentivo incondicional

A todos aqueles que, mesmo não sendo citados, contribuíram de forma única e especial para a finalização deste trabalho.

RESUMO

Shimoda S. **Correlação de déficit cognitivo com Qualidade de Vida nos sobreviventes da leucemia linfóide aguda**. São Paulo; 2011. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente]

O aumento do número de sobreviventes do câncer da infância demanda uma maior atenção no que se refere à avaliação e controle das possíveis alterações cognitivas advindas da terapia e a adoção de métodos eficazes de detecção destas alterações tornam-se essenciais. Este estudo teve como objetivos principais a identificação do *déficit* cognitivo dos sobreviventes da Leucemia Linfóide Aguda da infância através de uma bateria de testes de avaliação do padrão cognitivo e correlacionar este *déficit* com domínios da cognição presentes no questionário Health Utilities Index. Trinta e três indivíduos foram avaliados para este estudo. Os participantes tinham, em média, 5,40 anos (0,63 – 13,40) ao diagnóstico, estavam a 15,49 anos (5,28 – 28,49) fora de terapia e tinham em média 23,19 anos (12,00 – 37,04) na entrevista. Os dados também mostraram que 63,6% receberam irradiação em crânio, sendo que 66,6% com dose superior a 12 Gy. Em relação aos dados cognitivos 48,5% dos indivíduos apresentou escore positivo tanto no HUI quanto no MEEM e 30,3% apresentou escore positivo no HUI e Teste de Trilha Indireta. O escore médio da QV foi de 0,757 (0,10-1,00) no HUI 2 e de 0,651(-0,06-1,00) no HUI 3. Estes resultados preliminares sugerem que a aplicação de métodos validados e de baixo custo como o HUI para detecção de alterações cognitivas podem ser úteis para identificação destes indivíduos e promover intervenções mais precoces e eficazes.

SUMMARY

Shimoda S. [**Correlation of cognitive impairment to quality of life in survivors of acute lymphoblastic leukemia**]. São Paulo; 2011. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente]

The great number of childhood cancer survivors demand more attention in relation to the assessment and control of possible changes arising from cognitive therapy and adoption of effective methods to detect these changes become essential. This study aimed to identify the major cognitive deficit of survivors of childhood ALL with a battery of standard tests to assess the cognitive deficits and correlate with cognitive domains present in the Health Utilities Index questionnaire. Thirty and three patients were enrolled for this preliminary study. On average, participants were 5,40 years old (0,63 – 13,40) at cancer diagnosis, had survived 15,49 (5,28 – 28,49) since diagnosis and were 23,19 years old (12,00 – 37,04) at interview. Data also showed that 63,6% received cranial radiation, and 66,6% at a dose higher than 1200 cGy. In relation to cognitive data, 48,5% of subjects had positive scores in both HUI and MEEM test and 30,3% had positive scores in both HUI and Trail Making Test. The overall Health Related Quality of Life was 0,757 (0,10-1,00) for HUI 2 and 0,651(-0,06-1,00) for HUI 3. These results indicate preliminary evidence that the application of low-cost routine screening like HUI for cognitive impairments could be useful for identify these patients and provide data to effective interventions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Curva de Sobrevida de indivíduos tratados pelo protocolo GBTLI-93.....	13
Figura 2	Balanço entre terapia antineoplásica eficaz e desfecho cognitivo.....	16
Figura 3	Declínio intelectual de um paciente diagnosticado aos 19 meses de idade (meduloblastoma).....	20
Figura 4	Fatores que podem interferir no desenvolvimento das habilidades cognitivas no paciente com câncer.....	22
Figura 5	Modelo teórico de QV utilizado para os sobreviventes do câncer.....	36
Figura 6	Diferença (média) entre os escores de indivíduos tratados com quimioterapia ou indivíduos tratados com quimio e radioterapia e grupo controle(a) e diferença (média) entre os escores de indivíduos portadores de LLA submetidos à RC ou não submetidos à RC e grupo controle (b).....	41
Figura 7	Caracterização dos grupos segundo protocolo de tratamento....	57
Figura 8	Médias HUI 2 e HUI 3 segundo alteração no MEEM.....	91
Figura 9	Médias HUI 2 e HUI 3 segundo alteração no Teste de Extensão Indireta.....	93

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Definição de QV de adultos e as respectivas dimensões avaliadas e autores.....	34
Quadro 2	Definição de QV de adolescentes e crianças e as respectivas dimensões avaliadas e autores.....	35
Quadro 3	Resumo dos artigos sobre sobreviventes da LLA e cognição....	49
Quadro 4	Resumo das principais terapias relacionadas com alteração cognitiva dos protocolos GBTLI.....	58
Quadro 5	Resumo das principais terapias relacionadas com alteração cognitiva do protocolo BFM-86.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Frequência absoluta e relativa de indivíduos segundo sexo, raça e plano de saúde. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	69
Tabela 2	Frequência absoluta e relativa de indivíduos segundo idade na entrevista, escolaridade e classe econômica. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	71
Tabela 3	Frequência absoluta e relativa de indivíduos fora de terapia segundo idade ao diagnóstico, tempo de tratamento e tempo fora de tratamento. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	72
Tabela 4	Frequência absoluta e relativa de indivíduos fora de terapia segundo protocolo de tratamento, local e dose de radioterapia. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	73
Tabela 5	Estatística descritiva das doses de MTX-IT e DEXA-IT, segundo protocolo utilizado. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	74
Tabela 6	Estatística descritiva das doses de MTX-IV (g), segundo protocolo utilizado. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	75
Tabela 7	Frequência absoluta e relativa de indivíduos segundo tipo de corticosteróide utilizado. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	75
Tabela 8	Estatística descritiva do tempo (segundos) utilizado para o teste de Trilha A e teste de Trilha B. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	76
Tabela 9	Estatística descritiva dos componentes da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	77

Tabela 10	Frequência absoluta e relativa das alterações nos testes MEEM e Extensão de Dígitos Direta e Indireta. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	78
Tabela 11	Correlação do sexo, raça e plano de saúde, segundo alteração cognitiva apresentada no MEEM. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	79
Tabela 12	Correlação da escolaridade e classe econômica, segundo alteração cognitiva apresentada no MEEM. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	79
Tabela 13	Correlação do protocolo, dose e local de radioterapia e tipo de corticosteróide, segundo alteração cognitiva apresentada no MEEM. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	80
Tabela 14	Comparação das variáveis idade ao diagnóstico, idade na entrevista, tempo de tratamento e tempo fora de tratamento, segundo alteração cognitiva apresentada no MEEM. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	81
Tabela 15	Correlação do sexo, raça e plano de saúde, segundo alteração cognitiva apresentada no teste de trilha indireta. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	82
Tabela 16	Correlação da escolaridade e classe econômica, segundo alteração cognitiva apresentada no teste de trilha indireta. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	83
Tabela 17	Correlação do protocolo, dose e local de radioterapia e tipo de corticosteróide, segundo alteração cognitiva apresentada no teste de trilha indireta. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	83

Tabela 18	Comparação das variáveis idade ao diagnóstico, idade na entrevista, tempo de tratamento e tempo fora de tratamento, segundo alteração cognitiva apresentada no teste de trilha indireta. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	84
Tabela 19	Consistência interna do instrumento HUI na língua portuguesa, segundo coeficiente alfa de Cronbach. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	85
Tabela 20	Frequência absoluta e relativa dos atributos afetados segundo sistema de classificação. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	86
Tabela 21	Escore geral de QV pelos componentes do HUI 2 e HUI 3, segundo protocolo utilizado. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	87
Tabela 22	Escore geral de QV pelos componentes do HUI 2 e HUI 3, segundo dose de radiação. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	88
Tabela 23	Escore geral de QV pelos componentes do HUI 2 e HUI 3, segundo corticosteroide. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	88
Tabela 24	Frequência absoluta e relativa de indivíduos segundo classificação geral do estado de saúde. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	89
Tabela 25	Frequência absoluta e relativa de indivíduos segundo grau de alteração cognitiva pelo HUI 2 e HUI 3. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	90
Tabela 26	Comparação das médias HUI 2 e HUI 3, segundo alteração cognitiva apresentada no MEEM. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	91

Tabela 27	Frequência absoluta e relativa do estado geral de saúde, segundo alteração cognitiva apresentada no MEEM. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	92
Tabela 28	Comparação das médias HUI 2 e HUI 3 segundo alteração cognitiva apresentada no teste de trilha indireta. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	92
Tabela 29	Frequência absoluta e relativa do estado geral de saúde, segundo alteração cognitiva apresentada no teste de trilha indireta. Hospital A.C. Camargo, 2011.....	93

LISTA DE ABREVIATURAS

APOE	apolipoproteína E
ARA-C	arabinosil citosina
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
cGy	centigray
CTX	ciclofosfamida
CCG	Children Cancer Group
DAUNO	daunorrubicina
DEXA	dexametasona
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GBTLI	Grupo Brasileiro para o Tratamento da Leucemia da Infância
GEPETTO	Grupo de Estudos Pediátricos dos Efeitos Tardios da Terapia Oncológica
Gy	gray
HUI	Health Utilities Index
IV	via intravenosa
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
6MP	6-mercaptopurina
MTHFR	Metil-N-tetrahidroredutase
MTX	metotrexate
MTX-IT	methotrexate intratecal
MADIT	methotrexate+arabinosil citosina+dexametasona
MTX-HD	methotrexate em altas doses
MTX-VHD	MTX com doses muito elevadas
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
L-ASP	asparaginase
QV	qualidade de vida
QVRS	qualidade de vida relacionada à saúde
QT-IT	quimioterapia intratecal
QI	Quociente de Inteligência

PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PRED	Prednisona
RC	Radiação Craniana
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SNC	Sistema Nervoso Central
VO	via oral
VCR	vincristina
WISC-R	Wechsler Intelligence Scale for Children–Revised

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	7
2.1	Objetivos Primários.....	8
2.2	Objetivo Secundário.....	8
3	EMBASAMENTO TEÓRICO.....	9
3.1	LLA.....	10
3.1.1	Tratamento da LLA.....	11
3.1.2	LLA e Efeitos Colaterais Tardios.....	15
3.1.3	LLA e Alteração Cognitiva.....	18
3.2	QV.....	32
3.2.1	QV e Câncer.....	36
3.2.3	QV dos Sobreviventes de Câncer infantil.....	38
3.2.3	Instrumentos de Avaliação da QV- HUI.....	43
3.2.4	Instrumentos de Avaliação das Habilidades Cognitivas.....	45
4	CASUÍSTICA E MÉTODO.....	53
4.1	Casuística.....	54
4.2	Método.....	55
4.2.1	Tipo de Estudo.....	55
4.2.2	Dinâmica de Acompanhamento.....	55
4.2.3	Coleta de Dados.....	55
4.2.4	Variáveis do Estudo.....	55
4.2.5	Avaliação do Estado de Saúde e QV.....	59
4.2.6	Avaliação das Funções/ Habilidades Cognitivas.....	62
4.3	Estratégia de Processamento e Análise de dados.....	65
4.3.1	Banco de Dados.....	65
4.3.2	Análise Estatística.....	66

4.4	Aspectos Éticos e Legais.....	67
5	RESULTADOS.....	68
5.1	Caracterização da População de Estudo.....	69
5.1.1	Caracterização, segundo variáveis sócio-demográficas.....	69
5.1.2	Caracterização, segundo variáveis clínicas.....	71
5.1.3	Caracterização, segundo testes cognitivos.....	76
5.1.4	Caracterização, segundo questionário HUI.....	84
6	DISCUSSÃO.....	94
7	CONCLUSÃO.....	112
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	115

ANEXOS

Anexo 1 Classificação econômica segundo Critério de classificação Econômica Brasil

Anexo 2 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 3 Autorização para uso do instrumento HUI

Anexo 4 Questionário HUI

APÊNDICES

Apêndice 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apêndice 2 Ficha Clínica

Apêndice 3 Domínios avaliados pelo HUI

Apêndice 4 Teste de Trilhas

Apêndice 5 Bateria Breve de Rastreio Cognitivo

Apêndice 6 Mini-Exame do Estado Mental

Apêndice 7 Extensão de Dígitos

Apêndice 8 Inventário de Depressão de Beck

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O sucesso da terapia oncológica pediátrica com elevados níveis de cura pode ser atribuído ao avanço dos métodos de tratamento, exigindo uma maior atenção por parte dos profissionais de saúde, principalmente no que diz respeito às sequelas decorrentes destes tratamentos, bem como o impacto destas sequelas na Qualidade de Vida (QV) (MOORE 2004; MEESKE et al. 2005; ROBISON 2005; NATHAN et al. 2007; ANDERSON e KUNIN-BATSON 2009).

Dados do *National Cancer Institute* (NCI) mostram que havia cerca de 3 milhões de sobreviventes do câncer na década de 70, passando para 11 milhões de sobreviventes no ano de 2005 e a estimativa é de que, atualmente, existam mais de 12 milhões de sobreviventes somente nos Estados Unidos (LICHTENFELD 2009).

ARMSTRONG (2010) ressalta que a estimativa realizada pelo mesmo instituto é de que existam mais de 328.000 sobreviventes do câncer da infância nos Estados Unidos. Estima-se para o ano de 2020 que, aproximadamente, 1 em cada 250 adultos será um sobrevivente do câncer na infância, e mais da metade desta população será um sobrevivente da Leucemia Linfóide Aguda (LLA) (KRULL et al. 2008a).

Novas estratégias para o diagnóstico precoce e o avanço no tratamento das neoplasias da infância levaram a um aumento dramático na curva de sobrevida destes indivíduos, principalmente nos casos de LLA

(MOORE 2005). Porém, infelizmente, cerca de 50% destes sobreviventes podem sofrer alterações neurocognitivas em um ou mais domínios e estas alterações podem interferir diretamente no processo de aprendizagem (NATHAN et al. 2007; KRULL et al. 2008a).

O uso de regimes intensivos para a profilaxia do sistema nervoso central para tratamento destas crianças através da Radiação Craniana (RC) melhorou drasticamente o prognóstico dos indivíduos nas últimas três décadas, principalmente dos portadores da LLA (SHUSTERMAN e MEADOWS 2000; VON DER WEID 2001; NATHAN et al. 2007).

Muitos sobreviventes da LLA receberam RC, sendo expostos ao risco de alterações cognitivas. Estas alterações cognitivas podem se manifestar de diversas formas, tais como *déficit* de aprendizagem, atenção ou concentração (LEUNG 2000; MOORE et al. 2000; HATA et al. 2001; JARFELT et al. 2004; SPIEGLER et al. 2006; NATHAN et al. 2007).

Embora o grande número de efeitos secundários do tratamento oncológico pediátrico esteja bem descrito, como alterações cardíacas e deficiências hormonais, os prejuízos da cognição ainda precisam de uma atenção especial (EISER et al. 2005; MEESKE et al. 2005).

Um dos grandes desafios da oncologia pediátrica envolve o desenvolvimento de protocolos para o tratamento da LLA com o intuito de prevenir os resultados em relação aos padrões cognitivos destes indivíduos (HILL et al. 1998; VORA 2002; ZIEGLER et al. 2005).

Uma meta análise realizada por CAMPBELL et al. (2007) envolveu 28 artigos sobre efeitos neurocognitivos tardios nos sobreviventes da LLA e os

resultados mostraram que estes sobreviventes apresentam alterações significativas no campo das habilidades cognitivas e no desempenho acadêmico e nas habilidades aprendizado quando comparados com grupo controle.

A combinação da terapia antineoplásica através da utilização do metotrexate (MTX) e a RC está associada com o desenvolvimento de alterações no padrão da atenção, da concentração e da memória nos sobreviventes da LLA. LANGER et al. (2002) mostrou em seu estudo que o grupo de indivíduos irradiados apresentou Quociente de Inteligência (QI) menor ($101,2 \pm 15,9$) quando comparado com o grupo de indivíduos expostos somente ao MTX ($109,9 \pm 14,9$; $P=0,031$). Resultados semelhantes foram apresentados pelos indivíduos avaliados por SPIEGLER et al. (2006), onde o grupo de indivíduos irradiados apresentou menor desempenho em 17 dos 18 testes cognitivos realizados para avaliação da atenção, memória, inteligência e desempenho acadêmico.

Pensando neste aspecto, torna-se imprescindível a adoção de métodos de avaliação cognitiva antes, durante e ao término da terapia, principalmente para os indivíduos de alto risco para desenvolvimento destas alterações, mesmo na ausência de manifestações clínicas sugestivas de alteração cognitiva (NATHAN et al. 2007)

CAMPBELL et al. (2007) destacam ainda que a inclusão de métodos de avaliação cognitiva deve ser incorporada na prática clínica dos serviços de acompanhamento dos sobreviventes do câncer da infância, em especial, dos sobreviventes da LLA, pois, apesar dos protocolos não utilizarem a RC

como rotina de tratamento, a monitorização do desempenho cognitivo ainda têm sido recomendada, principalmente para as crianças expostas à terapia antineoplásica (KRULL et al. 2008a)

Entretanto, vale ressaltar que a inclusão de todos os testes necessários para uma avaliação cognitiva completa não é uma tarefa fácil de ser realizada em nosso meio. KRULL et al. (2008a) chamam a atenção para o fato de que, apesar da importância do acompanhamento das alterações cognitivas relacionadas ao tratamento, infelizmente, esta abordagem não faz parte da rotina de triagem em muitas instituições, justificadas pelos custos excessivos, pelo tempo disponível e pela falta de recursos profissionais especializados. A bateria completa para avaliações cognitivas leva, em média, 8 horas para ser concluída e o custo total desta avaliação é em torno de 1500 dólares (cerca de R\$ 2600,00).

CAMPBELL et al. (2007) revelam também que os domínios mais afetados da cognição foram: atenção, velocidade de processamento e também as funções executivas. Estes domínios são de fundamental importância e podem trazer implicações que vão além do desempenho escolar podendo influenciar, de forma negativa, nas questões ocupacionais, nas relações sociais, no campo da emoção e na QV geral

Partindo deste princípio, muitos trabalhos têm focado sua atenção para avaliar a eficácia e viabilidade da utilização de instrumentos de QV como elemento de rastreamento para alterações cognitivas, uma vez que a cognição é um dos domínios presentes nestes instrumentos.

GRANT et al. (2006) realizaram a avaliação da QV dos sobreviventes do câncer na infância, através da utilização do Health Utilities Index (HUI) e os resultados mostraram que as maiores morbidades apresentadas estavam relacionadas aos atributos da cognição (escore médio HUI 2 de 0,92 e HUI 3 de 0,89).

SHIMODA et al. (2008) avaliaram 138 sobreviventes do câncer na infância utilizando o HUI e obtiveram resultado semelhante. Do total de indivíduos avaliados, 22% eram sobreviventes da LLA e a cognição foi o segundo domínio mais alterado nestes indivíduos (escore médio da cognição= 0,94)

Diante dos argumentos expostos, a presente pesquisa se propõe a estabelecer se a detecção da disfunção cognitiva através de instrumento de QV HUI pode ser uma forma viável e de baixo custo para identificar precocemente esta disfunção podendo, desta forma, rastrear os indivíduos que necessitem de intervenções específicas e consequentemente melhorarem a sua QV.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS

- o Identificar o *déficit* cognitivo através de instrumentos específicos nos sobreviventes da LLA;
- o Correlacionar o *déficit* cognitivo com os domínios do questionário HUI e com a QV e;
- o Correlacionar o *déficit* cognitivo com as variáveis sócio-demográficas, clínicas e de tratamento.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

- o Caracterizar a população do estudo, segundo variáveis sócio-demográficas, clínicas e de tratamento.

EMBASAMENTO TEÓRICO

3 EMBASAMENTO TEÓRICO

3.1 LLA

A leucemia é o tipo mais comum de câncer em crianças menores de 15 anos de idade nas sociedades mais desenvolvidas, correspondendo de 25 a 35% de todas as neoplasias malignas nessa faixa etária (PARKIN et al. 1988).

A LLA corresponde a 25% de todos os cânceres em crianças brancas nessa faixa etária. É também a neoplasia mais comum em caucasianos quando comparada a afro-americanos com uma relação de 1,5/100.000 na população branca e 0,8/100.000 na população negra (FARHI e ROSENTHAL 2000).

A primeira análise de dados populacionais brasileiros foi descrita em 2010 (DE CAMARGO et al. 2010) e demonstrou que a taxa média de incidência de câncer da infância, dos 14 registros de câncer brasileiros envolvidos, foi de 154,3 por milhão, com maior incidência nas crianças entre 1-4 anos de idade e a leucemia foi o tipo de câncer maior prevalência (18-41%).

Durante as últimas três décadas, grandes progressos foram alcançados no aumento das taxas de cura da LLA na infância, juntamente com o aumento considerável dos conhecimentos elementares sobre a patogênese desta doença. Dados do SIM (Sistema de Informação sobre

Mortalidade) do período compreendido entre 1980 e 2002 mostrou que no Brasil a mortalidade por LLA da infância diminuiu significativamente no período levantado, com uma variação percentual anual de – 0,98 (RIBEIRO et al. 2007).

3.1.1 Tratamento da LLA

É notório o grande impacto ocorrido com a introdução da profilaxia do SNC no prognóstico da LLA. Na década de 60, a adição de irradiação crânio-espinhal melhorou drasticamente a sobrevida global destes indivíduos e a introdução de doses de 24 Gy como método profilático para doença no Sistema Nervoso Central (SNC), em associação com a quimioterapia intratecal (QT-IT) contribuíram significativamente para o aumento da taxa de sobrevida para mais de 50% na década de 80 (TEMMING e JENNEY 2010).

Nos esquemas terapêuticos através de protocolos mais modernos, a recaída no SNC é praticamente inexistente. A profilaxia do SNC foi introduzida no início dos anos 70 e consistiu inicialmente na dose de 24 Gy de irradiação para o neuroeixo. Mais tarde, o dose de 24 Gy de irradiação craniana foi combinada com a adição do methotrexate intratecal (MTX-IT). A partir deste momento, efeitos colaterais advindos da irradiação começaram a ficar evidentes: complicações neurológicas, inibição de crescimento, e desenvolvimento de segundo tumor. A partir deste momento, estudos começaram a sugerir a diminuição das doses de irradiação, dentro dos parâmetros de segurança para manutenção de bons resultados (24-18 Gy) e

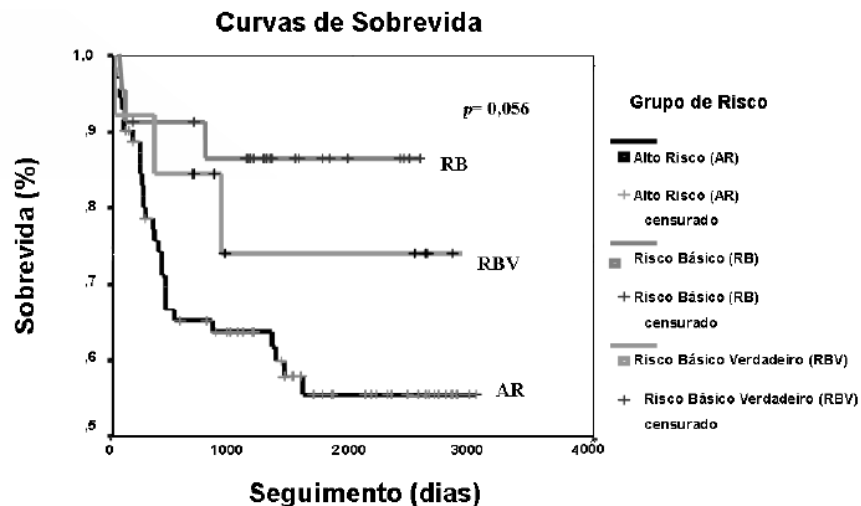
até adaptados, em alguns protocolos, na dose de 12Gy sem efeitos aparentemente negativos sobre o SNC (BUIZER et al. 2009).

Grupo Brasileiro para o Tratamento da Leucemia da Infância (GBTLI) 80, 82, 85, 93 e 99

O primeiro protocolo brasileiro para o tratamento da leucemia foi realizado no ano de 1980, denominado GBTLI-80 (1980-1982). Este tratamento previa o uso de vincristina (VCR), daunorrubicina (DAUNO) e Prednisona (PRED) na fase de indução, sendo que os indivíduos considerados de alto risco recebiam ciclofosfamida (CTX) no início desta fase. Após remissão completa da doença, os indivíduos eram randomizados para irradiação nas doses de 18Gy ou 24Gy (indivíduos de alto risco recebiam 24Gy). A fase de manutenção consistia na administração de MTX e 6-mercaptopurina (6MP) por 120 semanas. Dois anos depois, surge o protocolo GBTLI-82 (1982-1985) com a adição da asparaginase (L-ASP) e arabinosil citosina (ARA-C) na fase de indução/consolidação e irradiação na dose de 18Gy para indivíduos de baixo risco e 24Gy para alto risco, associados com methotrexate+arabinosil citosina+dexametasona (MADIT). No GBTLI-85 (1985-1988) foi mantida a irradiação somente para os indivíduos de alto risco, fase de manutenção com MADIT e introdução da L-ASP e altas doses de ARA-C na fase de consolidação para os indivíduos de risco muito elevado. O GBTLI-93 compreendeu, basicamente, 4 fases, a saber: indução, intensificação, reindução e manutenção e a radioterapia era

indicada somente para os indivíduos classificados como alto risco na fase de reindução (BRANDALISE et al. 1993).

Estudo retrospectivo realizado por LEITE et al. (2007) com 108 crianças admitidas na Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco-HEMOPE mostrou que cerca de 90% das crianças tratadas pelo GBTLI-93 apresentaram febre e hepatomegalia ao diagnóstico, seguido de adenomegalia, esplenomegalia e sangramento. A taxa de remissão foi de 93% para o risco básico verdadeiro, 96% para o risco básico e 82% para o alto risco. A curva de sobrevida global foi de 62,5% após oito anos de seguimento e houve diferença na sobrevida global entre os três grupos ($p=0,056$) (Figura 1).



Fonte: LEITE et al. (2007)

Figura 1 - Curva de Sobrevida de indivíduos tratados pelo protocolo GBTLI-93.

Com o objetivo de reduzir a taxa de mortalidade em 6% dos indivíduos em remissão clínica completa, o protocolo GBTLI-99 foi elaborado no conceito da terapia através de uma fase de intensificação mais precoce com utilização do MTX na dose de 2 g/m² (4 doses) e de uma fase de consolidação mais tardia. BRANDALISE et al. (2010) realizaram uma análise de 544 indivíduos com diagnóstico de LLA- baixo risco submetidos ao protocolo GBTLI-99. Os indivíduos foram randomizados para MTX semanal com 6-MP contínua ou MTX com 6-MP intermitente. Os resultados mostraram que a sobrevida global foi de 91,4% (6-MP contínua) e de 93,6% (6-MP intermitente, $p=0,28$). Os autores concluíram que o uso da 6-MP intermitente associada ao MTX mostrou-se menos tóxica quando comparada com o uso da 6-MP contínua na fase de manutenção.

Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) – 86

Os estudos do BFM surgiram em 1975 na Alemanha quando Hansjörg Riehm em **Berlin**, Bernhard Kornhuber em **Frankfurt** e Gunther Schellong em **Münster** deram início ao primeiro estudo multicêntrico do grupo. O protocolo BFM-86 é o sexto estudo multicêntrico conduzido pelo grupo para o tratamento da LLA infantil. Os resultados obtidos neste estudo demonstraram o benefício da terapia intensiva na fase de reindução, mesmo para indivíduos de baixo risco (RIEHM et al. 1987).

Estudo realizado por REITER et al. (1994) com 998 indivíduos admitidos em 61 instituições da Alemanha e Áustria e tratados pelo protocolo BFM-86 ressalta a importância da introdução do methotrexate em altas

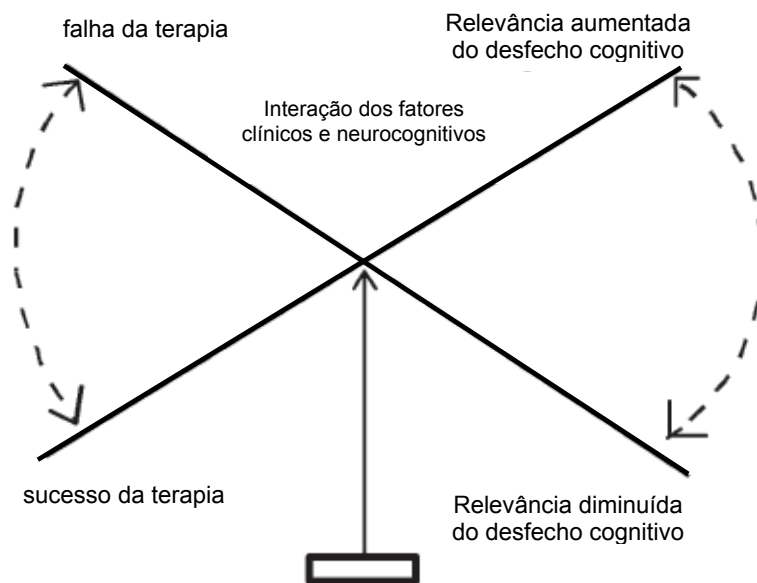
doses (MTX-HD) na dose de 5g/m² como fator de proteção ao sistema nervoso central, associado a terapia com MTX-IT.

3.1.2 LLA e Efeitos Colaterais Tardios

O aumento da população de sobreviventes do câncer pediátrico é atribuído ao aperfeiçoamento dos métodos de tratamento do câncer, tornando-se extremamente necessário uma atenção especial à detecção e tratamento dos possíveis efeitos colaterais tardios advindos deste tratamento (ASKINS e MOORE 2008).

Os riscos para o desenvolvimento de efeitos tardios do ponto de vista físico e psicológico em crianças tratadas por câncer na infância destacam a importância da adoção de intervenções eficazes que resultem no equilíbrio entre os riscos e benefícios deste tratamento (EISER et al. 2006). Embora a experiência de cada paciente tratado por câncer seja única e individual, existem teorias de que o tipo de diagnóstico, sintomas físicos e efeitos tardios de grau moderado a grave estão associados com sofrimento psíquico, tanto para os sobreviventes do câncer da infância, quanto do adulto (ZEBRACK et al. 2008).

Atualmente, um dos grandes desafios da oncologia pediátrica envolve o desenvolvimento de protocolos para o tratamento da LLA com a preocupação de prevenir ou melhorar os resultados em relação aos padrões cognitivos destes indivíduos (HILL et al. 1998; VORA 2002; ZIEGLER et al. 2005; ASKINS e MOORE 2008) (Figura 2).



Fonte: ASKINS e MOORE (2008)

Figura 2 - Balanço entre terapia antineoplásica eficaz e desfecho cognitivo.

Autores descrevem que cerca de 2/3 dos sobreviventes do câncer na infância irão desenvolver, pelo menos, um efeito colateral tardio advindo do tratamento e que, cerca de 60% dos sobreviventes da LLA apresentam, pelo menos, 1 condição crônica de saúde e 25% destes indivíduos classificam esta condição como severa (BLAAUWBROEK et al. 2007; NATHAN et al. 2007; HARILA et al. 2010).

O trabalho realizado por PEMBERGER et al. (2005) revelou que, dos 78 indivíduos avaliados pelo estudo, somente 33,3% não apresentavam qualquer efeito tardio do tratamento *versus* 66,7% que desenvolveram pelo menos 1 efeito (37,5%) ou múltiplos efeitos colaterais tardios (37,5%). Estes resultados podem ser confirmados pelo estudo de OEFFINGER et al. (2006)

envolvendo 10.397 sobreviventes do câncer da infância, onde 62,3% dos indivíduos apresentam, pelo menos, 1 condição crônica de saúde.

De acordo com ROBINSON et al. (2010) o aumento das pesquisas sobre os efeitos tardios do câncer pediátrico indicou também que, um subconjunto das crianças tratadas por LLA da infância apresentava algum tipo de *déficit* neurocognitivo importante a ser avaliado.

Por este motivo, o seguimento realizado por especialistas após o término do tratamento tem como objetivos principais a avaliação do estado geral do paciente do ponto de vista clínico, assim como a análise das possíveis toxicidades advindas do tratamento realizado. Para que esta avaliação seja satisfatória, são imprescindíveis a inclusão da anamnese, exame físico, exames específicos de acordo com a alteração detectada e testes para avaliação cognitiva (LOPES et al. 2000).

ASKINS e MOORE (2008) ressaltam que nem todas as crianças com diagnósticos e tratamentos similares apresentam a mesma alteração no perfil cognitivo. Infelizmente, o mecanismo desencadeante destas alterações não está totalmente estabelecido. Desta forma, a atenção a estes indivíduos deve estar voltada para um método de predição de risco para os indivíduos vulneráveis ao desenvolvimento de alterações cognitivas e, a partir deste processo, implantar estratégias para preservação da função cognitiva, através do investimento de técnicas de reabilitação, acompanhamento do

desenvolvimento acadêmico e introdução de novas terapias farmacológicas.

3.1.3 LLA e Alteração Cognitiva

As preocupações relacionadas aos efeitos colaterais tardios da terapia antineoplásica conduzem ao aprimoramento dos protocolos para o tratamento da leucemia linfóide aguda, visando principalmente à diminuição destes efeitos, tais como a redução das taxas de desenvolvimento de segundo tumor e alterações no padrão neurocognitivo (HILL et al. 1998; LÖNING et al. 2000; SHUSTERMAN e MEADOWS 2000; VORA 2002; ZIEGLER et al. 2005; NATHAN et al. 2007).

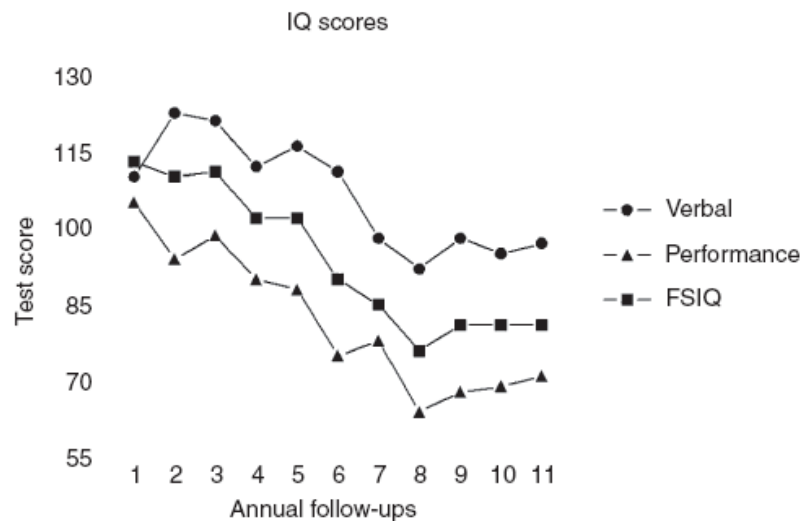
O interesse pelo estudo sobre os efeitos cognitivos surgiu na década de 80, e seu enfoque foi direcionado sobre as populações de riscos mais evidentes, tais como indivíduos portadores de tumores de fossa posterior ou que foram submetidos à RC (ANDERSON e KUNIN-BATSON 2009). Assim, diversas publicações têm focalizado a atenção nos sobreviventes do câncer da infância e que foram submetidos à terapia com drogas potencialmente neurotóxicas, pois estes indivíduos podem apresentar a curto ou longo prazo, baixo desempenho acadêmico, declínio das habilidades aritméticas e na fluência verbal, *déficit* de atenção e percepção visuo espacial (BROWN et al. 1999; KALEITA et al. 1999; ESPY et al. 2001; MONTOUR-PROULX et al. 2005).

Ainda de acordo com AUGER et al. (2000) os efeitos cognitivos mais frequentemente relatados pelos sobreviventes da LLA são alteração nas

habilidades intelectuais, cognitivas e acadêmicas e os declínios nessas áreas podem afetar negativamente na continuidade do processo educativo e nas questões ocupacionais e, conseqüentemente, econômicas.

As funções cognitivas têm se tornado um ponto bastante importante e necessitam de atenção especial. A função cognitiva é um dos domínios mais importantes para QV e sabe-se que é um componente muito mais orgânico do que psicológico. Estudos recentes comparando sobreviventes de tumores hematológicos com sobreviventes de tumores sólidos sugerem que o grupo de indivíduos portadores de leucemias/linfomas apresenta maior prejuízo intelectual, incluindo funções cognitivas e emocionais (CALAMINUS et al. 2000).

Diversos domínios cognitivos podem ser alterados decorrentes à exposição ao tratamento oncológico, e que por sua vez podem afetar o desempenho acadêmico dos sobreviventes (SPIEGLER et al. 2006; NATHAN et al. 2007; CAMPBELL et al. 2007; ASKINS e MOORE 2008; ANDERSON e KUNIN-BATSON 2009; HARILA et al. 2009). Este desempenho pode se refletir em um decréscimo de até 4 pontos no QI em alguns casos, como exemplificado na Figura 3.



Fonte: ASKINS e MOORE (2008)

Figura 3 - Declínio intelectual de um paciente diagnosticado aos 19 meses de idade (meduloblastoma).

Para NATHAN et al. (2007) os domínios mais comumente afetados são:

- o *Atenção e concentração*: o *déficit* de atenção e concentração contribui para a diminuição do QI e baixo desempenho acadêmico. Embora os sobreviventes possam ser capazes de demonstrar um período breve de concentração, muitas vezes podem apresentar dificuldades de concentração para períodos mais longos. Esta dificuldade, na maioria das vezes, pode passar despercebida porque nem sempre esta dificuldade pode se manifestar associada com hiperatividade, definida na área da psiquiatria como transtorno de *déficit* de atenção e hiperatividade. Estes sobreviventes podem apresentar dificuldades na

resolução de um problema que envolve vários aspectos simultâneos ou na assimilação de novas informações.

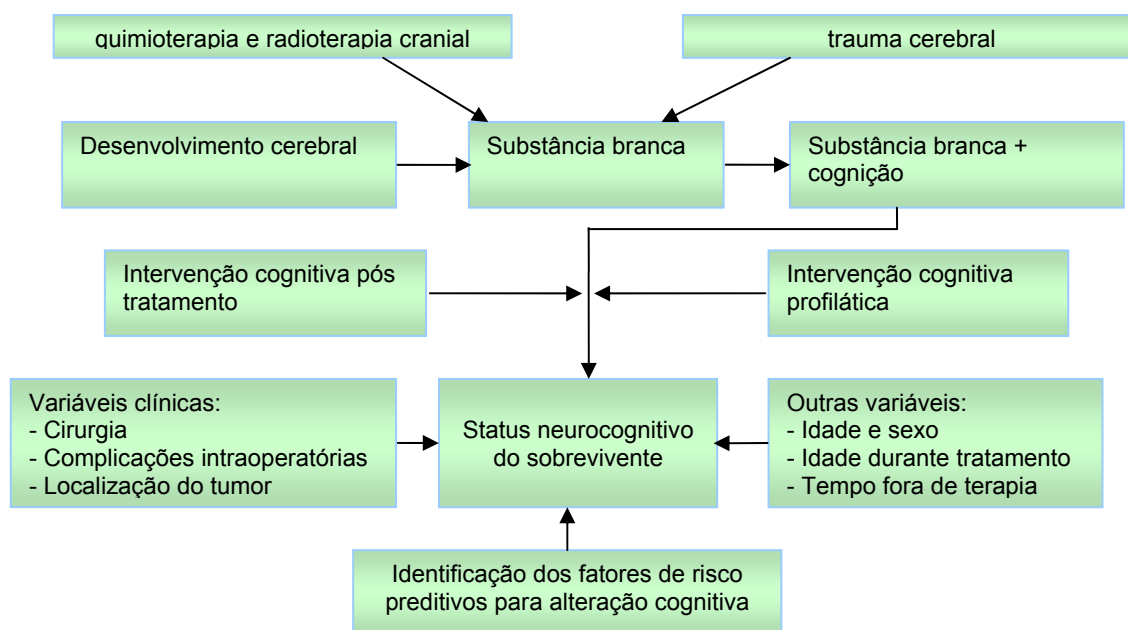
- o *Velocidade de processamento*: a eficiência no gerenciamento das informações é, na maioria das vezes, lenta. Consequentemente, esta deficiência pode exigir destes sobreviventes um tempo adicional na conclusão de tarefas.
- o *Habilidade visuoespacial*: Dificuldades visuo-espaciais e visuo-motoras podem se refletir na redução do QI. Os sobreviventes podem encontrar grandes desafios/barreiras no desempenho de atividades relativamente comuns, tais como escrita, interpretação de mapas, ou montagem de quebra-cabeças.
- o *Função executiva*: As dificuldades neste domínio incluem problemas relacionados com planejamento, discernimento, iniciativa e organização. Estes *déficits* são frequentemente evidenciados durante a resolução de um problema. O sobrevivente é incapaz de adotar uma estratégia eficiente e novos problemas constituem mais um grande desafio.
- o *Memória*: as alterações no campo da memória são multifatoriais e estão interrelacionadas com outras alterações, tais como diminuição da atenção e da velocidade de processamento.

- **Terapia Antineoplásica e Cognição**

De acordo com ASKINS e MOORE (2008) os efeitos colaterais cognitivos podem aparecer como resultado de exposição a várias

modalidades terapêuticas, tais como cirurgia, uso de agentes antineoplásicos e/ou irradiação e esta alteração depende da área afetada pela terapia.

ASKINS e MOORE (2008) ressaltam ainda um importante tópico dentro destas possíveis alterações advindas da terapia antineoplásica. Infelizmente, a alteração cognitiva pode se apresentar de forma muito complexa e depende de inúmeros fatores, conforme mostra a Figura 4.



Fonte: Adaptado de: ASKINS e MOORE (2008)

Figura 4 - Fatores que podem interferir no desenvolvimento das habilidades cognitivas no paciente com câncer.

Desta forma, proporcionar ferramentas que possam melhorar as habilidades acadêmicas nas crianças submetidas à terapia antineoplásica é de alta prioridade e traz implicações diretas na melhora da QV dos sobreviventes (MOORE et al. 2000).

- **MTX**

A neurotoxicidade advinda à exposição ao MTX já está bem estabelecida (ZIEREISEN et al. 2006) e a introdução do MTX nos protocolos de tratamento tem sido associada à redução da inteligência e com problemas acadêmicos, particularmente em aritimética (KRULL et al. 2008a).

Embora esta neurotoxicidade já seja de conhecimento, SURTEES et al. (1998) ressaltam que a fisiopatologia desta toxicidade, não está totalmente compreendida, mas provavelmente sofre influência multifatorial. As teorias mais predominante estudadas estão baseadas nas alterações do metabolismo do folato.

Estudos mostraram que a combinação da terapia antineoplásica utilizando o MTX e radioterapia cranial estava associada com o desenvolvimento de *déficit* de atenção, concentração e memória nos sobreviventes da leucemia linfóide aguda (LANGER et al. 2002).

Este resultado negativo no campo da cognição relacionado à irradiação introduziu o conceito da terapia através da quimioterapia exclusiva como profilaxia do SNC (VEERMAN et al. 1996).

O estudo realizado por MENNES et al. (2005) incidiu sobre o funcionamento da atenção e velocidade de processamento de informações

em 23 crianças previamente tratadas por LLA de acordo com o protocolo do *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), através de um programa computadorizado denominado *Amsterdam Neuropsychological Tasks*. O teste tem duração aproximada de 2 horas e é composto por 8 tarefas. O resultado deste estudo mostrou que os sobreviventes apresentaram escores relativamente menores em 3 tarefas quando comparados com o grupo controle.

Estudo realizado por SPIEGLER et al. (2006) envolveu setenta e nove crianças com diagnóstico de LLA de alto risco. Além da terapia intratecal, o protocolo consistia na aplicação de RC na dose de 18 Gy (25 indivíduos), MTX-HD por via intravenosa (IV) na dose de 8 g/m² (32 indivíduos) e MTX com doses muito elevadas (MTX-VHD) IV na dose de 33,6g/m² em 22 indivíduos. Todos os participantes concluíram os testes de inteligência, desempenho acadêmico, atenção e memória. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa entre os parâmetros cognitivos avaliados das crianças tratadas na dose de 8 g/m² quando comparadas com as crianças que receberam 33,6g/m². Já as crianças tratadas com RC apresentaram pior desempenho nos testes quando comparadas com o grupo que recebeu MTX.

Autores referem ainda que a combinação do MTX-IV com o MTX-IT leva a uma menor chance do desenvolvimento de alterações cognitivas quando comparada com a combinação do MTX-IT com RC (VAN DONGEN-MELMAN et al. 1997; SPIEGLER et al. 2006).

Resultados obtidos no estudo realizado por LOFSTAD et al. (2009) mostram que os indivíduos com diagnóstico de LLA tratados pelo protocolo da Sociedade Nórdica de Pediatria e Hematologia Oncológica - NOPHO-1992 obtiveram escores esperados para a faixa de normalidade, mas estes resultados foram significativamente abaixo dos níveis obtidos pelo grupo controle e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

- **Quimioterapia Intratecal**

De acordo com ABRAHAM e APPAJI (2009) e GAYNON et al. (2010) a introdução da terapia com MTX-IT e RC contribuiu para uma melhora bastante significativa nas taxas de sobrevida dos indivíduos portadores de LLA.

Sobreviventes da leucemia linfóide aguda que receberam radiação cranial associada ao MTX-IT apresentam baixa formação acadêmica, alteração da imagem corporal e alterações do ponto de vista psicológico (HILL et al. 1998). Os autores concluem que a radioterapia cranial utilizada nos protocolos de tratamento da LLA leva ao desenvolvimento de sequelas tardias, principalmente em termos de formação acadêmica e funções psicossociais.

Embora os diferentes mecanismos que podem explicar a base da deficiência cognitiva orgânica já tenham sido explorados, o dano provocado à substância branca cortical e subcortical também têm sido foco de atenção. Calcificações intracerebrais podem estar associadas com a

intensidade do protocolo utilizado, incluindo a utilização do MTX-IT (NATHAN et al. 2007; ASKINS e MOORE 2008).

Apesar destas alterações cognitivas, estudo realizado por SPIEGLER et al. (2006) mostrou que a associação do MTX-IT com MTX-HD ou MTX-VHD não resultou em piora das funções cognitivas, acadêmicas ou neurocognitivas quando comparadas com grupo controle (que não foi submetido a qualquer tratamento semelhante).

NATHAN et al. (2007) ressaltam que a combinação do MTX-IT (como medicação única ou associada com ARA-C e hidrocortisona com altas doses de MTX) está relacionada com alteração cognitiva.

- **Radioterapia**

Grande parte dos sobreviventes da LLA foi submetida ao tratamento com RC profilática durante a terapia antineoplásica (HATA 2001; VON DER WEID 2001; LANGER et al. 2002; JARFELT et al. 2004; NATHAN et al. 2007; ASKINS e MOORE 2008; HARILA et al. 2009).

A utilização de alguns protocolos que previam o uso da radiação cranial associada à terapia do MTX-IT foi associada ao desenvolvimento de *déficit* na área cognitiva dos indivíduos tais como a atenção e concentração (LANGER et al. 2002)

A RC é uma terapia muito eficaz como forma preventiva de doença no sistema nervoso central, mas seu resultado pode acarretar em prejuízos, a longo prazo, do ponto de vista cognitivo (PUI 2006; SPIEGLER et al. 2006; NATHAN et al. 2007; BUIZER et al. 2009; HARILA et al. 2009).

Alterações no padrão de aprendizado e concentração são *déficits* cognitivos que comumente podem desenvolver-se nos indivíduos submetidos à RC, principalmente nos indivíduos que receberam irradiação na dose de 24Gy (LANGER et al. 2002; NATHAN et al. 2007; ASKINS e MOORE 2008). TEMMING e JENNEY (2010) ressaltam que, crianças menores e do sexo feminino apresentam maior risco do desenvolvimento das sequelas cognitivas.

Em termos de fracionamento, estudos têm demonstrado que a radioterapia hiperfracionada não traz benefícios em termos de diminuição e/ou profilaxia para o desenvolvimento de efeitos colaterais, principalmente relacionados às alterações cognitivas (WABER e TARBELL 1997; NATHAN et al. 2007).

Desta forma, os protocolos pediátricos mais atuais pediátricos procuram limitar o uso dessa modalidade de tratamento, visto que cerca de 5% a 25% dos indivíduos podem apresentar alto risco para doença no sistema nervoso central (PUI 2006).

MULHERN et al. (1989) compararam o status funcional e neurocognitivo de sobreviventes da leucemia linfóide aguda submetidos a radioterapia cranial e indivíduos tratados por tumor de Wilms. Indivíduos tratados por LLA apresentaram baixo QI, baixo desempenho na memória visual, problemas aritméticos e muitas intervenções educacionais especiais quando comparados aos indivíduos tratados por tumor de Wilms.

Estudo realizado por HALL et al. (2004) através da avaliação de 3094 indivíduos tratados por hemangioma cutâneo mostrou que a proporção dos

sobreviventes que frequentavam a escola era menor quanto maior a dose de radiação recebida em cérebro (mais de 250 mGy ou 2500 cGy).

Estudo conduzido por LANGER et al. (2002) mostrou que, dos 121 sujeitos envolvidos no trabalho, os que foram submetidos à RC associada com MTX-IT apresentaram baixo escore (101.2-15.9) e alteração no padrão de atenção e concentração quando comparado com o grupo de indivíduos que receberam MTX-IV 109.9-14.9, $P = 0.031$). Estes resultados reforçam a teoria de que a profilaxia do SNC, através da RC utilizada no início dos anos 80 em combinação com MTX-IV parece ser um fator de grande impacto no desenvolvimento de *déficits* cognitivos dos sobreviventes da LLA.

WABER et al. (2004) realizaram um estudo comparativo com sobreviventes da leucemia linfóide aguda através da avaliação neurocognitiva de 2 grupos: indivíduos que receberam RC convencional (18 Gy) e indivíduos submetidos a radioterapia hiperfracionada. A função cognitiva de ambos os grupos não apresentou diferença significativa em relação à inteligência, formação acadêmica, organização visuoespacial ou linguagem. Indivíduos submetidos à radioterapia hiperfracionada apresentaram uma modesta vantagem em relação à memória visual.

HARILA et al. (2009) apontam para a questão de que muitos trabalhos publicados na área da neuropsicologia enfocam a avaliação do *déficit* cognitivo nos indivíduos que receberam RC após 1-2 anos do término da terapia (período esperado para o desenvolvimento destas alterações). Porém, alguns destes trabalhos também mostraram que, indivíduos estavam em um período superior a 10 anos do término do tratamento também

estavam susceptíveis para o desenvolvimento de alterações na cognição advindas da terapia antineoplásica.

Um outro estudo desenvolvido por HARILA et al. (2010) com 74 sobreviventes da LLA mostrou que indivíduos submetidos à RC apresentaram mais efeitos tardios (84%) quando comparados com indivíduos não irradiados (37%).

- **Corticosteróides**

Os corticosteróides têm sido reconhecidos como um componente importante dos protocolos da LLA da infância e ensaios clínicos têm mostrado o benefício terapêutico da dexametasona (DEXA) quando comparada a prednisona. Este benefício pode ser traduzido por uma taxa mais baixa de infiltração no sistema nervoso central e recidiva em medula óssea (MITCHELL et al. 2005; KADAN-LOTTICK et al. 2009).

BOSTROM et al. (2003) concluíram em seu estudo que os indivíduos randomizados para DEXA tiveram uma sobrevida livre de doença de 85% comparadas com 77% dos indivíduos randomizados para PRED (P 0,002).

Estudo desenvolvido por WABER et al. (2004) comparando indivíduos que receberam DEXA e PRED mostrou que os indivíduos do grupo da DEXA apresentaram escores inferiores ao outro grupo, e estes efeitos eram independentes da RC ou do MTX.

WABER et al. (2004) e EISER et al. (2006) também mostram a relação entre o uso de corticóides durante a terapia antineoplásica e desenvolvimento de *déficit* cognitivo nos sobreviventes da LLA.

Terapia envolvendo o uso de glucocorticóide também tem sido relatada como um fator negativo a longo prazo do ponto de vista cognitivo. Significativos *déficits* de memória foram relatados em crianças tratadas com DEXA quando comparadas com crianças submetidas ao tratamento com PRED (NATHAN et al. 2007; KRULL et al. 2008a).

Diferenças no padrão da cognição entre indivíduos expostos à DEXA ou PRED não foram detectadas em alguns estudos. Dados obtidos por EISER et al. (2006) através da utilização do *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL), que é um instrumento de QV e os resultados demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de indivíduos tratados por DEXA quando comparados aos indivíduos que receberam PRED.

KADAN-LOTTICK et al. (2009) realizou um estudo com 92 indivíduos portadores de LLA risco básico após randomização para prednisona (n=41) ou dexametasona (n=51) do protocolo do *Children Cancer Group* (CCG) e concluíram que não houve diferença significativa em termos de alteração cognitiva entre o grupo que utilizou a DEXA quando comparado ao grupo da PRED.

- **Outros Aspectos Envidados na Alteração da Cognição**

Estudo realizado por KRULL et al. (2008b) mostrou uma possível relação entre a presença de polimorfismo da enzima Metil-N-tetraidroredutase (MTHFR) e *déficit* cognitivo. Este polimorfismo pode

explicar parcialmente a variação individual do transtorno de *déficit* de atenção em alguns sobreviventes da LLA.

Outro estudo realizado por SHIMASAKI et al. (2008) sugere que o polimorfismo do MTHFR seja utilizado como indicador de toxicidade à terapia durante uso do MTX.

Já VAN KOOTEN NIEKERK et al. (2008) refere que não há relação entre o polimorfismo do MTHFR e toxicidade ao MTX, mas associa a toxicidade ao uso da 6MP.

Polimorfismos relacionados com metabolismo de drogas (como por exemplo a Glutathione-S-transferase) que podem levar a uma alteração cognitiva são, atualmente, foco de atenção para novas pesquisas (NATHAN et al. 2007).

A relação entre a apolipoproteína E (APOE) e desempenho cognitivo em sobreviventes do câncer de mama mostrou que indivíduos com pelo menos um alelo E4 tiveram significativamente menor desempenho na memória visual e menor pontuação nos testes de função executiva, quando comparadas com sobreviventes que não apresentam o alelo E4, sugerindo que a APOE4 pode ser utilizada como um marcador genético para avaliar aumento da vulnerabilidade induzida por quimioterapia, associada com alteração cognitiva (AHLES et al. 2003).

HARILA et al. (2009) descrevem que o declínio no desempenho cognitivo entre os sobreviventes da LLA também podem ser atribuído às alterações na substância branca destes indivíduos, pois desempenham um papel importante nas funções neurocognitivas.

Diversos autores ressaltam ainda que outras variáveis também devam ser consideradas como fator de risco para o desenvolvimento de alteração cognitiva nos sobreviventes da LLA, tais como sexo (crianças do sexo feminino apresentam maior risco quando comparadas com sexo masculino), idade durante o tratamento (crianças abaixo de 3 anos apresentam risco elevado) e fatores socio-culturais (famílias estruturadas do ponto de vista emocional e financeiro tendem a apresentar melhor preparo em relação ao suporte educacional destes sobreviventes) (NATHAN et al. 2007; ANDERSON e KUNIN-BATSON 2009; BUIZER et al. 2009; KADAN-LOTTICK 2009; LOFSTAD et al. 2009). MABBOTT et al. (2005) destacam também a inclusão de dados sobre enfrentamento familiar e desempenho escolar (por exemplo, o número total de dias frequentado pelo paciente).

3.2 QV

O desenvolvimento de um parâmetro universal para detectar e comparar o impacto psicossocial das condições clínicas e protocolos terapêuticos é de fundamental importância para a melhor compreensão a respeito da QV dos indivíduos (ASSUMPÇÃO et al. 2000). Partindo desta premissa, uma definição mais abrangente de QV tem sido foco de atenção.

A QV relacionada à saúde (QVRS) é caracterizada pelo aspecto multidimensional da saúde e inclui a avaliação dos aspectos físico, psicológico e social (HARILA et al. 2010).

BARREIRE et al. (2003) dizem que “pensar em QV leva a refletir sobre tudo aquilo que se relaciona com o grau de satisfação, felicidade e bem-estar, embora não exista, atualmente, consenso sobre seu significado”.

São inúmeras as controvérsias acerca dos métodos de avaliação e teorias a ser adotados, principalmente no que se refere ao caráter multidimensional e subjetivo do conceito e as variáveis que possam interferir no seu desenvolvimento.

A dificuldade para se obter um conceito multidimensional pode ser facilmente compreendida através do grande número de conceitos encontrados sobre QV (Quadros 1 e 2).

Quadro 1 - Definição de QV de adultos e as respectivas dimensões avaliadas e autores.

ADULTO		
definição	dimensões	autor(es)
Estado de completo bem estar físico, mental e social e não meramente a ausência de doença ou enfermidade	▪ Bem estar físico ▪ Bem estar mental ▪ Bem estar social	World Health Organization, 1947
Percepção individual de bem estar através da satisfação ou não satisfação das dimensões de vida que são importantes para cada indivíduo	▪ Saúde e funcionalidade ▪ Psicológica/ espiritual ▪ Família ▪ Social e econômica	Ferrans e Powers, 1985
Formas individuais de respostas abstratas e complexas aos fatores físicos, mentais e sociais	----	Holmes e Dikerson, 1987
Satisfação do paciente em relação ao seu nível de funcionalidade comparado com o que considera ser possível ou ideal	▪ Aspecto físico ▪ Habilidade funcional ▪ Bem estar familiar ▪ Bem estar emocional ▪ Espiritualidade ▪ Satisfação com o tratamento ▪ Orientações para o futuro ▪ Sexualidade ▪ Reintegração social	Cella e Tulskey, 1990
Definição individual dos pontos positivos e negativos que caracterizam a vida	▪ Bem estar psicológico ▪ Física ▪ Controle dos sintomas ▪ Preocupações nutricionais ▪ Preocupações sociais ▪ afetividade	Grant, Padilla, Farrell e Rhiner, 1990
Percepção do impacto da doença	▪ Funções física, emocional ou psicológica ▪ Função social ▪ Sintomas da doença ou seu tratamento	Clinch e Schipper, 1993
	▪ Bem estar físico, psicológico, social e espiritual ▪ Impacto econômico da doença	Taylor, Jones e Burns, 1995
Construção multidimensional das percepções dos aspectos positivos e negativos das funções física, emocional, social e cognitiva, assim como os aspectos relacionados ao desconforto e outros sintomas decorrentes da doença ou tratamento	----	Osoba, 1994
A congruência entre as condições atuais de vida e as expectativas ou esperanças individuais	----	Mc Daniel e Bach, 1994

Fonte: HINDS e KING e (1998)

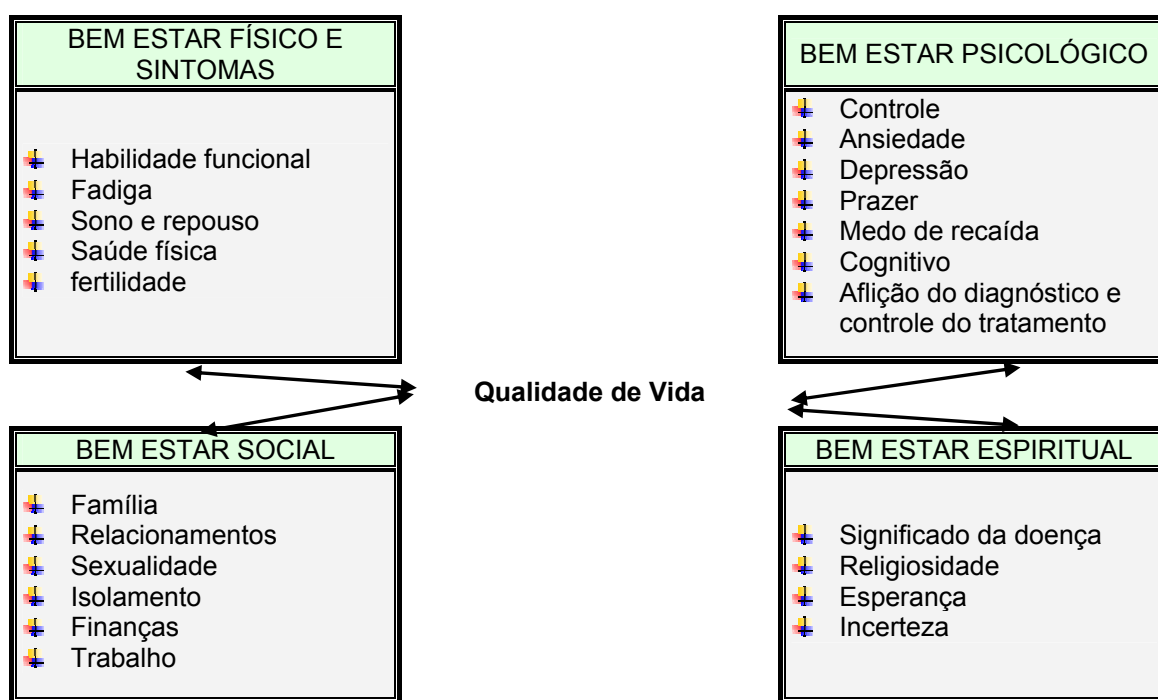
Quadro 2 - Definição de QV de adolescentes e crianças e as respectivas dimensões avaliadas e autores.

ADOLESCENTES E CRIANÇAS		
definição	dimensões	autor(es)
	- Habilidade de comunicação - Felicidade - habilidade para auto cuidado “liberdade” de dor crônica moderada à severa ou desconforto - aprendizado/ escola - habilidade física	Cadman, Goldsmith, Torrance, Boyle e Furlong 1986
Estado subjetivo de bem estar da criança e do adolescente que reflete o quão próximo os seus desejos e esperanças estão de acordo com o que está acontecendo no momento e em relação às suas orientações para o futuro	- esperança - amor próprio - sintomas/ aflição - efeitos físicos adversos decorrentes do tratamento	Hinds (1990)
Impacto da doença e desordens biológicas	Incidência, prevalência, disfunção fisiológica ou taxa de mortalidade	Rosenbaum, Cadman e Kerpalani, 1990
Termo que descreve a total existência do indivíduo ou de um grupo, incluindo os aspectos positivos da saúde	- Condições internas - Condições externas - Condições psicológicas pessoais	Lindstrom e Kohler 1991
	- Mobilidade - Atividade física - Atividade social	Bradlyn, Harris, Warner, Ritchey e Zaboy, 1993
	Sintomas físicos e funcionabilidade nas áreas da mobilidade, atividades social e física	Czyzewski, Mariotto, Bartholomew, LeComte e Sockrider 1994
Opinião pessoal que reflete na satisfação da circunstância atual, participação das atividades e relacionamentos e ter a oportunidade de ter escolhas	- Satisfação - Bem estar - Integração social - Controle	Keith e Schalock 1994
Maneira como cada indivíduo enxerga sua própria saúde e o nível de satisfação que se encontra	----	Vivier, Bernier e Starfield 1994

Fonte: HINDS e KING e (1998)

As primeiras pesquisas sobre QV enfocavam apenas a avaliação de um único domínio (GRANT e RIVERA 1998). Atualmente, os modelos teóricos de QV visam adotar a avaliação de diversos domínios, dentre eles o bem estar geral, os principais domínios físico, psicológico, econômico e social e os componentes de cada domínio (SPILKER 1996).

Alguns investigadores definem a QV a partir da abordagem de quatro dimensões, entre eles o bem estar físico, bem estar psicológico, bem estar social e o bem estar espiritual. Estas dimensões estão representadas na Figura 5 (GRANT e RIVERA 1998).



Fonte: adaptado de Quality of Life From Nursing and Patient Perspectives (1998).

Figura 5 - Modelo teórico de QV utilizado para os sobreviventes do câncer.

3.2.1 QV e Câncer

A QV também é um termo cada vez mais utilizado e vinculado à oncologia (NATHAN et al. 2004; HINDS et al. 2004). Esta tendência se

manteve principalmente na tentativa de se obter uma forma de avaliação da QV que pudesse manter as características de um instrumento sensível e universal, onde fosse possível detectar e comparar o impacto psicossocial de condições clínicas e terapêuticas utilizadas, principalmente na faixa etária pediátrica (KUCZYNSKI e ASSUMPÇÃO 1999).

Durante as últimas décadas, muitos estudos de avaliação de novas modalidades terapêuticas para indivíduos com câncer consideravam a sobrevida global e sobrevida livre de progressão como principais medidas de resposta. Atualmente, os pesquisadores reconhecem que a escolha da melhor estratégia terapêutica também deve implicar na avaliação do impacto desta terapia na QV dos indivíduos (CHENG et al. 2010).

É importante que a avaliação da QV esteja enfocada na perspectiva do paciente e que algumas variáveis como fadiga, depressão, ansiedade, humor, imagem corporal e inclusão social sejam incorporadas na avaliação da QV dos indivíduos oncológicos (GIESLER et al. 2000).

As percepções de como o câncer afetou a vida dos sobreviventes, tanto do ponto de vista positivo quanto negativo podem influenciar na capacidade funcional e QV dos sobreviventes (ZEBRACK et al. 2008).

A utilização de instrumentos de avaliação vai além da obtenção de valores indicativos de QV. CALAMINUS e BARR (2008) sugerem que a estimativa da QV é um dado de extrema importância para avaliar a reintegração dos sobreviventes nas estruturas sociais e acadêmicas.

3.2.2 QV do Sobrevivente do Câncer na Infância

Os estudos envolvendo a avaliação da QV dos sobreviventes do câncer tem evoluído ao longo dos últimos 30 anos. As primeiras pesquisas na área da psicologia oncológica refletiram a busca de uma abordagem centrada nos processos do enfrentamento e das morbidades psicossociais. As pesquisas posteriores, através de abordagens qualitativas e/ou através da utilização de instrumentos de avaliação multidimensionais têm contribuído de forma significativa na compreensão do impacto do câncer nestes sobreviventes (ZEBRACK et al. 2008).

Com as taxas de sobrevivência cada vez maior das crianças com câncer, é essencial que os profissionais voltem sua atenção não só na “cura biológica” deste indivíduo, mas também no direcionamento destes sobreviventes na reinserção social (BARR e SALA 2005).

A avaliação da QV é um aspecto muito importante dentro da assistência ao paciente oncológico e sua família e a incorporação de instrumentos de avaliação da QV pode fornecer dados importantes para uma assistência mais especializada e tem sido considerado como um meio valioso para o delineamento da assistência de enfermagem ao paciente oncológico e sua família (HICKS e LAVENDER 2001).

Desta forma, abordagem da QV se tornou um importante tópico dentro da prática do cuidado à saúde e pesquisa (CONKLIN et al. 2010; HARILA et al. 2010).

Partindo dos dados estatísticos de que cerca de um a cada 900 adultos jovens é um sobrevivente do câncer na infância, o sucesso do

tratamento oncológico precisa envolver a “real” cura deste paciente no que se refere ao plano biológico, psicológico e bem-estar sócio-econômico do paciente e família, onde o tratamento não pode ter como objetivo único a cura sob o ponto de vista biológico, mas envolver a cura do paciente com menor morbidade, integrando este indivíduo à sociedade com a melhor QV possível.

Com o crescente número de sobreviventes, torna-se cada vez mais importante entender a natureza e extensão dos efeitos tardios sobre a qualidade da vida. Os sobreviventes do câncer na infância são vistos com especial atenção para o risco de desenvolvimento de *déficits* nas áreas físicas, psicológicas e sociais advindas do tratamento realizado (MAUNSELL et al. 2006). OEFFINGER et al. (2006) mostrou em seu estudo uma alta prevalência de condições crônicas de saúde nos sobreviventes, sendo que 37,6% reportaram mais de 2 condições crônicas de saúde e 23,8% mais que 3 condições crônicas. Os sobreviventes também apresentavam risco relativo de 10,5 (2,6–43,0) para desenvolvimento de disfunção cognitiva severa quando comparados com grupo controle (irmãos). Os autores concluíram que estas condições estão associadas com diminuição da QV destes sobreviventes.

FU et al. (2006) aplicaram o HUI em 211 sobreviventes do câncer da infância, sendo que 40% da amostra foi representada por sobreviventes da LLA. Os resultados obtidos mostraram que cerca de 40% dos pais entrevistados referiram que seus filhos apresentavam morbidade em 2 atributos: emoção e cognição e cerca de ¼ dos sobreviventes apontaram

níveis moderados a severos na presença de alteração nos domínios da cognição e emoção.

POGANY et al. (2006) realizaram um estudo multicêntrico, através da aplicação do HUI em 2.152 sobreviventes do câncer da infância. Os resultados mostraram que 31,6% dos indivíduos apresentaram alteração no domínio da cognição. Outro ponto ressaltado pelos autores foi que os sobreviventes da LLA que foram submetidos às três modalidades terapêuticas (quimioterapia, radioterapia e cirurgia) ou radioterapia associada com cirurgia apresentaram menor escore no domínio da cognição.

A importância da avaliação da QV dos sobreviventes do câncer da infância também foi relatada no trabalho de BLAAUWBROEK et al. (2007) como um fator relevante no acompanhamento destes indivíduos. Os autores descrevem que existe uma grande possibilidade do desenvolvimento de limitações funcionais ou aparecimento de condições crônicas de saúde que afetam negativamente na QV, principalmente para aqueles que estão há mais de 20 anos fora de terapia. O estudo envolveu 313 sobreviventes do câncer da infância e foi caracterizado por três grupos: o grupo I de sobreviventes com período mediano de 23 anos da data do diagnóstico, grupo II com período mediano de 17,5 anos do diagnóstico e grupo III como controle. Dos indivíduos avaliados neste estudo, os que estavam há mais tempo fora de terapia apresentaram mais efeitos tardios quando comparados aos indivíduos com menor tempo fora de terapia (47,8% - 27.9%, $P < 0.001$)

Ainda segundo BLAAUWBROEK et al. (2007) os indivíduos do grupo I apresentaram baixos escores de QV quando comparados com os indivíduos

do grupo II. (Figura x) Vale ressaltar que, em relação ao tratamento, 42,4% dos indivíduos tratados por LLA do grupo I receberam RC e 58,7% foram tratados com a combinação de quimioterapia e radioterapia (Figura 6).

Figura 6a

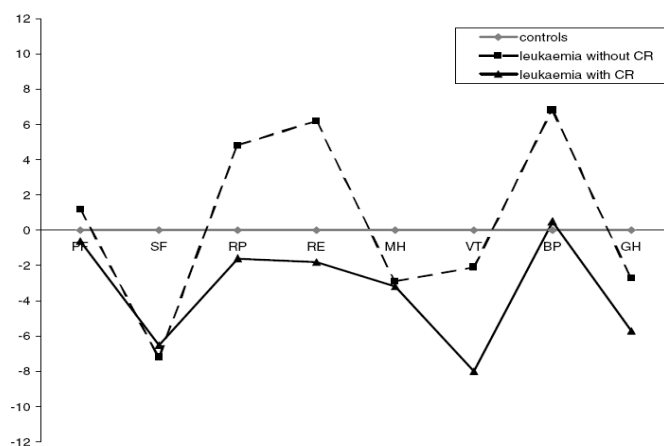
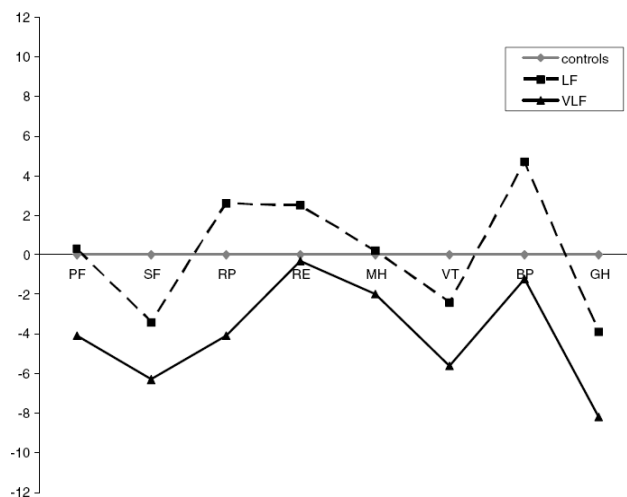


Figura 6b



Fonte: BLAAUWBROEK et al. (2007)

Figura 6 - Diferença (média) entre os escores de indivíduos tratados com quimioterapia ou indivíduos tratados com quimio e radioterapia e grupo controle(a) e diferença (média) entre os escores de indivíduos postadores de LLA submetidos à RC ou não submetidos à RC e grupo controle (b).

ZELTZER et al. (2008) demonstraram que, dos 7.147 indivíduos avaliados em seu estudo, os sobreviventes obtiveram um escore geral mais baixo no domínio físico quando comparado com grupo controle ($51,30 \pm 0,10$ versus $54,98 \pm 0,44$; $P < 0.001$), mas não apresentaram aspectos negativos no domínio emocional da QV.

SHIMODA et al. (2008) mostraram que 35,5% dos sobreviventes do câncer da infância que foram avaliados no estudo ($n = 138$) apresentaram alteração no domínio da cognição. Resultado semelhante foi encontrado por FLUCHEL et al. (2008), onde foram avaliados 95 sobreviventes do câncer da infância, sendo 20% sobreviventes da LLA. Destes indivíduos avaliados, 28% apresentaram alteração no domínio da cognição.

KRULL et al. (2008a) mostrou a viabilidade da utilização de uma bateria de testes denominado DIVERGT. O teste levou, em média, de 20 a 30 minutos e identificou de forma satisfatória todas as crianças com risco para desenvolvimento de *déficits* cognitivos e acadêmicos.

Apesar de tudo, nem todos os sobreviventes do câncer da infância podem apresentar escore relativamente baixo de QV. De acordo com PEMBERGER et al. (2005) escores elevados nos sobreviventes do câncer na infância podem estar relacionados ao fato de que estes indivíduos apresentam boa perspectiva de vida, resultado da experiência anterior com o câncer, onde as consequências dos efeitos tardios advindos do tratamento acabam sendo substituídos por outros “problemas”.

3.2.3 Instrumento de Avaliação da QV - HUI

O HUI é um instrumento que já foi traduzido e adaptado culturalmente em diversas línguas (FELDER-PUIG et al. 2000) e têm sido utilizado em centenas de estudos clínicos na América do Norte, Oeste Europeu, América Central, América do Sul, Cuba, Japão, Hong Kong, Singapura e Austrália. É considerado um instrumento genérico, abrangente, validado, confiável, responsivo e de grande aceitabilidade (FURLONG et al. 2001). Para este estudo foi adotado o HUI que é um questionário para a avaliação da QV elaborado e validado pelo grupo de Epidemiologia e Bioestatística da McMaster University.

O processo de validação e adaptação cultural de um instrumento de QV para a língua portuguesa é um fator de grande importância, pois pode proporcionar novas diretrizes e abordagens de tratamento em nosso meio. Desta forma, buscamos a adoção de um questionário que contemplasse os principais requisitos para um bom instrumento de avaliação da QV, que pudesse ser aplicado na população de indivíduos pediátricos e que fosse um instrumento largamente utilizado. Optamos, desta forma, pela tradução do HUI (SHIMODA et al. 2005; SHIMODA et al. 2008).

O HUI é um instrumento que está relacionado a dois componentes complementares (FEENY et al. 1996): o primeiro componente é denominado de sistema de classificação de multi atributos relacionados ao status de saúde. O segundo componente é o valor deste status a partir de dados correspondentes aos valores destes multi atributos. O estado de saúde

compreende um conceito multidimensional e por este motivo, a abordagem dos multi-atributos é utilizada no HUI.

O HUI é descrito e desenvolvido, basicamente, a partir de 4 componentes principais: sistema de classificação do status de saúde, escores, questionário para coleta dos dados e algoritmos.

O sistema de classificação descreve o status de saúde em termos de capacidade mais do que desempenho, evitando contradições entre habilidades e preferências, como por exemplo, uma simples pergunta referente ao ato de correr pode significar capacidade para correr, oportunidade para correr (incluindo disponibilidade de tempo e local) e preferência por correr.

GRANT et al. (2006) utilizou o HUI para avaliação da QV de 84 sobreviventes do câncer na infância, sendo que 80% dos entrevistados relataram algum tipo de morbidade. Os escores obtidos foram menores para ambos os sexos, quando comparados com o grupo controle (população sem evidência de doença) e as indivíduos do sexo feminino apresentaram escores relativamente mais baixos ($HUI_2=0,83/HUI_3=0,73$) quando comparados aos indivíduos do sexo masculino ($HUI_2=0,90/HUI_3=0,84$, $p<0,02$).

Este instrumento apresenta como vantagens ser um questionário de fácil compreensão, baixo custo, requer um tempo razoavelmente curto para aplicação, pode ser administrado por diversos profissionais (desde que devidamente treinados) e pode ser aplicado para outras pessoas envolvidas no cuidado (pai, mãe, irmãos entre outros). De uma maneira geral, os

resultados obtidos por SHIMODA (2005) demonstraram que os questionários HUI 2 e HUI 3 na língua portuguesa foram muito bem aceitos em nosso meio e em relação aos escores, os resultados mostraram que os sobreviventes da LLA deste estudo apresentam uma boa QV (HUI 2= 0,89 e HUI 3=0,83).

3.2.4 Instrumentos de Avaliação das Habilidades Cognitivas

De acordo com VARDY et al. (2007) existem importantes evidências do desenvolvimento de *déficit* cognitivo resultantes do tratamento realizado nos indivíduos submetidos à terapia antineoplásica. Muitos indivíduos referem diminuição de alguns parâmetros relacionados à cognição após o tratamento, porém estes *déficits* são muitas vezes sutis e ocorrem intermitentemente, dificultando a obtenção de evidências objetivas destes *déficits* e a determinação dos domínios afetados.

VON DER WEID (2001) ressalta em seu estudo a importância da avaliação cognitiva dos sobreviventes LLA através da utilização de instrumentos específicos. Uma meta análise de 13 artigos sobre disfunção cognitiva nos sobreviventes da LLA expostos à quimioterapia (MTX-IV ou MTX-VO) associada com QT-IT foi realizada por PETERSON et al. (2008) confirmou a presença de disfunção neuropsicológica e de sequelas acadêmicas nestes sobreviventes.

Desta forma, autores destacam a necessidade do acompanhamento permanente destes sobreviventes, através da realização de testes periódicos com o objetivo de detectar precocemente qualquer alteração do ponto de

vista cognitivo e realizar intervenções específicas (WABER e TARBELL 1997; PETERSON et al. 2008).

KINGMA et al. (2002) adotou uma metodologia prospectiva e longitudinal, através do acompanhamento de 20 indivíduos, desde o momento do diagnóstico até 7 anos após o término da terapia. Os indivíduos e seus irmãos foram submetidos a 3 avaliações, incluindo 12 medidas psicométricas. Os instrumentos utilizados neste estudo foram *Wechsler Intelligence Scale for Children–Revised* (WISC-R), *Rey Auditory Verbal Learning Test*, *Bourdon-Wiersma dot cancellation test*, *Trail Making Intermediate A and B*, *Beery's developmental test* e *Purdue Pegboard*. Os resultados apontaram que somente 2 das 14 avaliações cognitivas estavam alteradas (inteligência e atenção). Os autores concluíram que os sobreviventes não apresentam comprometimento cognitivo, mesmo quando expostos à QT-IT ou MTX-HD e que o declínio nos 2 domínios da atenção e inteligência podem estar relacionados aos possíveis efeitos colaterais da DEXA.

KURITA (2006) avaliou o *déficit* cognitivo nos indivíduos oncológicos sob terapia antiálgica, através dos seguintes testes: Teste de Trilhas, Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, Extensão de Dígitos e Inventário de Depressão de Beck. O Teste de Trilhas (*Trail Making Test*) foi desenvolvido em 1938 por Partington e Leiter para ser utilizado como medida de avaliação para dano encefálico. Entretanto, tem sido aplicado para avaliação de alterações na cognição como velocidade de

processamento visual, função motora, atenção e flexibilidade (MOLL et al. 2002; KURITA 2006).

A bateria breve de rastreio cognitivo consiste na avaliação da nomeação de figuras, memória incidental, memória imediata, aprendizado, evocação e reconhecimento (MATIOLI 2005; KURITA 2006).

O MEEM tornou-se importante instrumento de rastreio de comprometimento cognitivo, podendo ser utilizado na detecção de perdas cognitivas, no seguimento evolutivo de doenças e no monitoramento de resposta ao tratamento ministrado (ALMEIDA 1998; BRUCKI et al. 2003, NITRINI et al. 2005).

O teste de extensão de dígitos faz parte do *Wechsler Adult Intelligence Scale* e permite a avaliação das funções relacionadas à atenção e memória (KURITA 2006).

KURITA (2006) concluiu em sua tese que a correlação negativa entre a intensidade da dor e função cognitiva no grupo de indivíduos que não recebiam opióides indicou que a dor influenciou no desempenho cognitivo.

KRULL et al. (2008a) trabalhou com a hipótese da viabilidade da utilização de instrumentos de rastreamento de baixo custo e de fácil aplicação para detecção de alterações cognitivas. Os autores utilizaram o DIVERGT em 240 sobreviventes, que é uma bateria de testes composta pelo *Digit Span Test*, *the Verbal Fluency Test*, *the Grooved Pegboard Test* e o *Trail Making Test*. O estudo mostrou que o DIVERGT demonstrou sensibilidade e confiabilidade para detectar alterações no padrão da cognição ($\chi^2=15.06$, $P < 0,001$).

KADAN-LOTTICK et al. (2009) avaliou as habilidades cognitivas relacionadas à inteligência, desempenho acadêmico, velocidade de processamento, atenção e concentração de 92 indivíduos submetidos à terapia com corticosteróides através dos seguintes testes: *Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV)*, *Wechsler Individual Achievement Test-Second Edition-Abbreviated (WIAT-II-A)*, *Beery Developmental Test of Visual Motor Integration*, *the Conners' Continuous Performance Test II (CPT II)*, e *the Children's Memory Scale (CMS)*. Os resultados mostraram que os indivíduos não apresentaram diferença significativa nas habilidades cognitivas em relação ao tipo de corticosteróide utilizado, sendo necessária a realização de estudos longitudinais.

O desempenho cognitivo têm sido associado com diferentes regiões do cérebro dos sobreviventes do câncer da infância e a formação acadêmica da mãe teve correlação positiva significativa com bom desempenho no campo da memória, bem como na velocidade de processamento (KESLER et al. 2010).

O resumo dos artigos do embasamento teórico está representado no Quadro 3.

Quadro 3 - Resumo dos artigos sobre sobreviventes da LLA e cognição.

Referências	Casuística	Instrumentos de avaliação	Principais resultados
HILL et al. (1998)	10 sobreviventes da LLA e 10 controles	<i>Wide Range Assessment of Memory and Learning</i> e <i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i> .	A quimioterapia afeta a memória verbal e visual, bem como o QI nas crianças diagnosticadas até os 5 anos de idade. O grupo de sobreviventes apresentou queda de 10-20 pontos no QI quando comparados com o grupo controle.
BROWN et al. (1998)	47 sobreviventes da LLA (protocolo POG-8602)	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i> , <i>Developmental Test of Visual-Motor Integration</i> e <i>Woodcock-Johnson Psychoeducational Test Battery</i>	Os sobreviventes tiveram um desempenho pior nos testes não-verbais e as meninas tiveram um desempenho pior quando comparados com os meninos. A idade e o tempo de tratamento não foram associados com as alterações cognitivas e acadêmicas.
KALEITA (1999)	30 sobreviventes da LLA (protocolo CGC-107)	Escala de McCarthy	Os sobreviventes apresentaram desempenho semelhante ao da população normal no McCarthy: domínio verbal =52,0; domínio da percepção=53,6; domínio quantitativo=49,6; índice cognitivo geral=102,1; Memória=49,2; e Motor=51,0.
KINGMA et al. (2002)	31 sobreviventes da LLA (protocolo ALL-7)	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised</i> , <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> , <i>Beery's developmental test</i> , <i>Purdue Pegboard</i>	Sobreviventes da LLA não apresentaram comprometimentos cognitivos após a quimioterapia intratecal e altas doses de methotrexate
LANGER et al. (2002)	121 sobreviventes da LLA (protocolos ALL-BFM 81, ALL-BFM 83 ou COALL 82)	<i>Hamburg-Wechsler Intelligence Scales for Children</i> , <i>The Recurring Figures Test</i> e <i>The Test d2 de Brickenkamp</i>	A RC em combinação com o MTX foi associada com déficit de atenção e concentração dos indivíduos avaliados.

Cont/ Quadro 3

MENNES et al. (2005)	23 sobreviventes da LLA (protocolo EORTC)	Amsterdam Neuropsychological Tasks	Sobreviventes da LLA tratados com quimioterapia exclusiva apresentam maior dificuldade no processamento das informações quando comparados com grupo controle, principalmente quando a atenção deve ser focada com precisão.
SPIEGLER (2006)	79 indivíduos com diagnóstico de LLA alto risco	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children, Wide Range Achievement Test, Woodcock Reading Mastery Test-Revised, e Children's Memory Scale.</i>	A avaliação neurocognitiva foi realizada cinco anos após o diagnóstico (média de 10,5 anos, DP= 2,7 anos). Nenhuma diferença foi detectada em qualquer medida cognitiva entre as crianças tratadas com doses elevadas de MTX e as crianças tratadas com MTX +RC apresentaram baixo escore nos testes cognitivos quando comparadas com o grupo de MTX exclusivo.
CAMPBELL (2007a)	30 sobreviventes da LLA e 30 controles	<i>Working Memory Index (WMI) do Wechsler Intelligence Scale for Children-4 ed. (WISC-IV) do Wechsler Adult Intelligence Scale-3 ed.(WAIS-III) e Color-Word Interference.</i>	Os resultados sugerem que o comprometimento das funções executivas pode estar associado às dificuldades de alguns sobreviventes da LLA no processo de enfrentamento e controle dos fatores emocionais.
KRULL et al. (2008b)	240 sobreviventes do câncer na infância (55 sobreviventes da LLA)	<i>Digit Span Test, Verbal Fluency Test, Grooved Pegboard Test, e Trail Making Test.</i>	Os resultados indicam que a triagem cognitiva aplicada foi o melhor preditor de funcionamento cognitivo nos indivíduos avaliados.
ABRAHAN e APPAJI (2009)	77 sobreviventes da LLA (protocolo MCP-841 do NCI)	<i>The Bender Gestalt test (BGT), Colored Progressive Matrices e Binet Kamat test (BKT)</i>	Evidências preliminares de declínio no QI e déficit cognitivo nos indivíduos expostos à RC e MTX-IT
HARILA (2009)	64 sobreviventes da LLA e 45 controles	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale, Benton Visual Retention Test (BVTR) e Verbal intelligence quotient</i>	Sobreviventes da LLA podem desenvolver um comprometimento progressivo das funções neuropsicológicas, especialmente quando o tratamento incluiu a irradiação craniana.

Cont/ Quadro 3

KADAN- LOTTICK et al. (2009)	100 sobreviventes da LLA	Wechsler Intelligence Scale for Children-4 ed.(WISC-IV), Wechsler Individual Achievement Test-2 ed–Abbreviated (WIAT-II-A), Beery Developmental Test of Visual Motor Integration, the Conners' Continuous Performance Test II (CPT II), e Children's Memory Scale (CMS)	O estudo não demonstrou diferença significativa nas habilidades cognitivas de sobreviventes da LLA em relação ao tipo de corticosteróide utilizado.
LOFSTAD et al. (2009)	35 indivíduos em remissão e 35 controles	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children-3 ed.</i>	Trinta e três indivíduos obtiveram escore dentro da faixa de normalidade pelo WISC-III. Porém, seus resultados ainda foram significativamente mais baixos quando comparados com grupo controle($p < 0,001$)
PATEL et al. (2009)	12 sobreviventes (2 da LLA)	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children-3 ed., Conners' Continuous Performance Test, The California Verbal Learning Test for Children, Wide Range Achievement Test-Third Revision and Woodcock-Johnson Tests of Achievement-Revised, Social Skills Rating System e Child Behavior Checklist</i>	Os pais e as crianças classificaram o programa proposto como muito útil e importante para a melhora do desempenho acadêmico e das habilidades de resolução dos problemas.
ARMSTRONG (2010)	1877 sobreviventes do câncer na infância com implicações no SNC	<i>CCSS Neuro-cognitive Questionnaire (NCQ)</i>	O CCSS identificou uma série de relações entre a RT e o desenvolvimento tardio de alterações das funções cognitivas.

Cont/ Quadro 3

KESLER et al. (2010)	28 sobreviventes da LLA e 31 controles (protocolos COG/POG e ALL)	Wechsler Preschool Scale of Intelligence 3ed, the Wechsler Intelligence Scale for Children 4 ed., Wechsler Adult Intelligence Scale 3 ed, Children's Category Test, Wide Range Assessment of Learning and Memory 2 ed, Motor-Free Visual Perceptual Test 3 ed, Woodcock-Johnson Tests of Cognitive Abilities 3 ed.	A reserva cognitiva pode ser um fator importante nos desfechos cognitivos dos sobreviventes da LLA.
ROBINSON et al. (2010)	15 sobreviventes da LLA e controles	<i>The Wechsler Intelligence Scale for Children—4 ed., Delis- Kaplan Executive Function System, visual N-back task.</i>	Os resultados obtidos confirmam a teoria da ativação compensatória em regiões cerebrais dos sobreviventes da LLA e que são necessárias para realização de algumas tarefas, semelhante à ativação observada em indivíduos com esclerose múltipla.

CASUÍSTICA E MÉTODO

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 CASUÍSTICA

Foi utilizada uma amostra não probabilística, de conveniência. Nesse estudo, chamamos de sobreviventes do câncer, aqueles indivíduos que estão fora de tratamento há pelo menos 5 anos (PICADO et al. 1998).

Participaram deste estudo os indivíduos matriculados no Departamento de Pediatria do Hospital A.C. Camargo, acompanhados no Grupo de Estudos Pediátricos dos Efeitos Tardios do Terapia Oncológica (GEPETTO) e que atenderam os critérios abaixo relacionados.

- Critérios de inclusão:
 - ter idade igual ou superior a 12 anos no momento da entrevista;
 - ter o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado (próprio sujeito de pesquisa ou seu representante legal) (Apêndice 1)
- Critérios de exclusão:
 - portadores de Síndrome de Down;
 - antecedente de trauma craniano;
 - antecedente de epilepsia e outros diagnósticos relacionados ao sistema neurológico
 - apresentar recaída da doença ou desenvolvimento de um segundo tumor no período do estudo.

4.2 MÉTODO

4.2.1 Tipo de Estudo

Estudo observacional, de corte transversal.

4.2.2 Dinâmica de Acompanhamento

Após orientação, concordância em participar deste estudo e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os indivíduos preencheram os instrumentos específicos.

4.2.3 Coleta de dados

Os dados foram coletados através de duas formas:

- Informações fornecidas pelo paciente;
- Ficha clínica com preenchimento realizado pelo enfermeiro responsável pelo estudo através de análise do prontuário (Apêndice 2).

4.2.4 Variáveis do Estudo

As variáveis estudadas foram obtidas por meio de fichas clínicas, entrevista e análise de prontuário. Foram consideradas as variáveis sócio-demográficas e clínicas para descrição da casuística. As variáveis específicas foram utilizadas para a realização dos testes estatísticos.

- **Variáveis sócio-demográficas**

As variáveis sócio-demográficas estudadas incluíram:

- o Sexo: categorizado em sexo masculino e feminino.
- o Idade na entrevista
- o Cor da pele: segundo informações coletadas nos prontuários dos indivíduos, a variável foi dividida em:
 - o branca
 - o não branca: onde foram agrupadas as raças parda, negra e amarela.
- o Categoria em relação ao seguro de saúde na instituição: esta variável foi categorizada em:
 - o convênio/particular
 - o plano de saúde governamental
- o Nível de escolaridade: de acordo com a informação obtida durante a entrevista (segundo Lei de Diretrizes e Bases 9.394 de 1996)
- o Classificação econômica segundo *Critério de classificação econômica Brasil* (anexo 1). Este critério estima o poder de compra das pessoas e famílias urbanas.

- **Variáveis clínicas**

As características clínicas estudadas foram:

- o Idade ao diagnóstico: calculada através da data do diagnóstico e da data do nascimento.

- o Tempo de tratamento: calculado através da data do diagnóstico e da data do término do tratamento.
- o Tempo fora de tratamento: calculado através da data do término do tratamento e da data da entrevista.
- o Protocolo utilizado: cada paciente foi caracterizado de acordo com o protocolo de tratamento no qual foi submetido, sendo grupo 1 (GBTLI-80, 82 ou 85), grupo 2 (GBTLI-93 ou BFM-86) e grupo 3 (GBTLI-99) (Figura 7). O resumo com as principais terapias relacionadas com alteração cognitiva estão descritas nos Quadros 4 e 5.

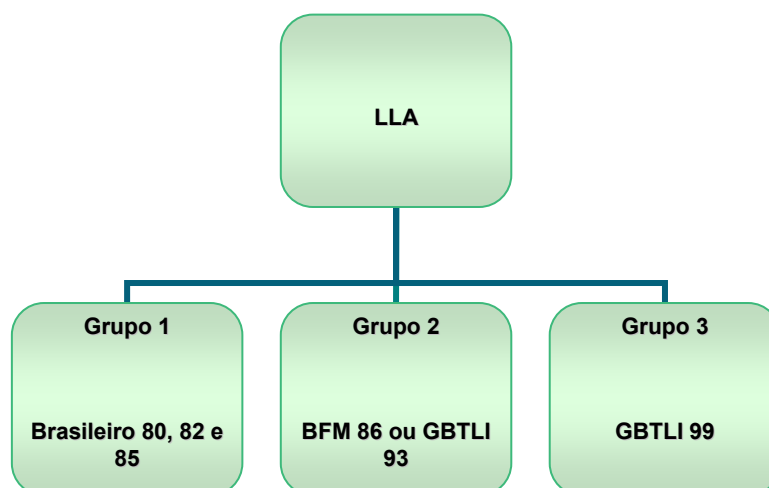


Figura 7 - Caracterização dos grupos segundo protocolo de tratamento

Quadro 4 - Resumo das principais terapias relacionadas com alteração cognitiva dos protocolos GBTLI

Terapia Medicamentosa	GBTLI - 80	MTX (VO) - 25 mg/m2/semana MTX (IT) -12 mg/m2/dose PRED (VO) - 40 mg/m2
	GBTLI - 82	MTX (VO)- 25 mg/m2/semana MTX (IT)-10 mg/m2 + ARA-C – 50 mg/m2+DEXA 2 mg/m2 PRED (VO) - 60 mg/m2
	GBTLI - 85	MTX (IM) – 40 mg/m2/semana MTX (IT)- 8 a 10 mg/m2 + ARA-C – 20 a 70 mg/m2+DEXA 2 mg/m2, dose ajustada a idade PRED(VO) - 40 mg/m DEXA (VO) – 6 a 12 mg/m2
	GBTLI-93	MTX-2g/m2 (IV) por 24 horas (4 doses) MTX (IT)- 6 a 10 mg/m2 + ARA-C – 30 a 70 mg/m2+DEXA 2 mg/m2, dose ajustada a idade DEXA (VO)- 6 mg/m2
	GBTLI-99	MTX-1-2g/m2 (IV) por 6 horas MTX (IT)- 8 a 15 mg/m2 + ARA-C – 16 a 30 mg/m2+DEXA 2 mg/m2, dose ajustada a idade DEXA (VO)- 6 mg/m2
Irradiação	GBTLI - 80	Randomização: 18Gy ou 24Gy (alto risco=24Gy)
	GBTLI - 82	18Gy para baixo risco e 24Gy para alto risco, inclusão de MADIT
	GBTLI - 85	Dose mantida para indivíduos de alto risco
	GBTLI-93	entre 1 e anos-12 Gy, entre 2 e 3 anos-18Gy e acima de 3 anos-24 Gy
	GBTLI-99	somente se neuroleucemia ao diagnóstico

Fonte: PEREIRA (2010)

Quadro 5 - Resumo das principais terapias relacionadas com alteração cognitiva do protocolo BFM-86

Terapia medicamentosa	Methotrexate (EV) - 5 g/ m2 (4 doses)
	Methotrexate (IT) - 12 mg (9 doses)
	Dexametasona (VO) - 10 mg/m2
	Prednisona (VO) - 60 mg/m2
Irradiação (reindução)	< 1 ano de idade: sem radioterapia, mesmo com diagnóstico de doença no SNC
	1 - < 2 anos: 12 Gy (18 Gy se SNC positivo)
	≥ 2 anos: fator de risco entre 0,8 - <1,2= 12 Gy; fator de risco ≥1,2=18 Gy (24 Gy se SNC positivo).

Fonte: REITER et al. (1994)

4.2.5 Avaliação do Estado de Saúde e QV

O uso de medidas alternativas para avaliação da disfunção cognitiva, tais como instrumentos de QV, tem contribuído de forma significativa na melhora da sobrevida dos indivíduos.

Optamos por utilizar o HUI, pois é um instrumento já traduzido e adaptado culturalmente em diversas línguas (FELDER- PUIG et al. 2000) e é considerado um instrumento genérico, abrangente, validado, confiável, responsivo e de grande aceitabilidade (FURLONG et al. 2001). A tradução e validação do HUI para a língua portuguesa foram realizadas por SHIMODA (2005). Este processo de validação sugeriu a viabilidade da utilização de um instrumento de avaliação da QV em diversas situações, em populações de diversas crenças e culturas e de diferentes níveis sócio-econômicos (SHIMODA et al. 2005; SHIMODA et al. 2008). (Apêndice 3)

O HUI 2 é composto por 7 atributos: sensação, mobilidade, emoção, cognitivo, auto- cuidado, dor e fertilidade – cada um composto por 3 - 5

níveis (4x5x5x4x4x5x3) descritos em 24000 estados de saúde. O HUI 3 possui 8 atributos: visão, audição, fala, deambulação, destreza, emoção, cognitivo e dor - cada um com 5 - 6 níveis (6x6x5x5x5x6x6x6) que definem 972000 estados de saúde (Apêndice 4).

No presente estudo, o atributo fertilidade não foi avaliado e, portanto foi adotado um atributo de valor = 1,00. Os questionários HUI fornecem informações necessárias para a categorização dos dados de acordo com o sistema de classificação do HUI 2 e do HUI 3.

O questionário padrão é composto por 15 questões de múltipla escolha baseadas nos atributos do HUI e uma questão que aborda a avaliação global do estado de saúde atual do indivíduo, através da utilização dos conceitos excelente, muito bom, bom, regular e péssimo.

No nosso caso foi definido o uso do instrumento de avaliação do estado de saúde baseado na última semana, ou seja, o paciente deve responder às questões de acordo com as experiências da semana anterior à entrevista.

Os escores do HUI representam as preferências, que são derivadas de funções (TORRANCE et al. 1996; FEENY et al. 2002). Os escores de atributos simples são definidos dentro de uma escala que varia de 0,00 a 1,00 e os escores de multi- atributos são definidos em uma escala onde 0,00 = morte e 1,00 = saúde perfeita. Valores negativos representam um estado considerado pior que a morte.

O estado de saúde abrangente de cada indivíduo é definido como a combinação de um nível de cada um dos 7 atributos no HUI 2 e a

combinação de um nível de cada um dos 8 atributos no HUI 3 (FURLONG et al. 2001).

O HUI 2 multi atributos inclui 7 atributos simples e o HUI 3 multi atributos inclui 8 atributos simples. Cada atributo simples é definido como função total (por exemplo, nível 1) e representa a escala 1,00 e a menor/ mais baixa função representa a escala 0,00. Todos os atributos simples são definidos em um intervalo de 0,00 a 1,00.

Os dados obtidos através dos questionários foram transformados em escores através de algoritmos já estabelecidos pelo HUI:

- “HUI 2 e 3 *attribute levels*”
- “HUI 2 e 3 *single- attribute utility score*”
- “HUI 2 e 3 *comprehensive health states*”
- Cálculo do HRQL

Após a obtenção de todos os valores de cada atributo HUI 2 e HUI 3 avaliado (de acordo com escores pré definidos), o cálculo do escore foi realizado através das seguintes fórmulas:

$$\text{HUI 2} \quad u = 1,06 \times (b1 \times b2 \times b3 \times b4 \times b5 \times b6 \times b7) - 0,06$$

$$\text{HUI 3} \quad u = 1,371 \times (b1 \times b2 \times b3 \times b4 \times b5 \times b6 \times b7 \times b8) - 0,371$$

Em relação ao sistema de classificação do nível do atributo cognição, para ambos os componentes, foi adotado como critério de alteração:

cognição	Atributo	categoria
HUI 2	1	ausente
	2	leve
	3	moderada
	4	severa
HUI 3	1	ausente
	2 ou 3	leve
	4	moderada
	5 ou 6	severa

4.2.6 Avaliação das Funções/ Habilidades Cognitivas

As funções cognitivas no presente estudo foram realizadas através da utilização dos seguintes instrumentos:

- **Teste de Trilhas – *Trail Making Test***

Na primeira fase (Trilha A), o indivíduo deverá traçar uma linha conectando, de forma sequencial, os números dispostos de forma aleatória. Na segunda parte (Trilha B), o indivíduo deverá conectar, também de forma crescente, números e letras que deverão ser alternadas entre si (1-A, 2-B, 3-C) até a combinação M-12, acionando a flexibilidade cognitiva (KURITA 2006) (Apêndice 5)

Desta forma, adotamos o mesmo parâmetro utilizado por KURITA (2006), ou seja, quanto maior o tempo utilizado para finalizar o teste, maior a alteração cognitiva.

- **Bateria Breve de Rastreio Cognitivo**

Esta mini-bateria consiste na apresentação inicial de uma folha de papel com 10 desenhos de figuras concretas. É solicitado ao indivíduo que nomeie os 10 itens (Teste de percepção visual e nomeação). Em seguida, a folha é retirada e pede-se que ele diga quais as figuras que constavam da folha, permitindo o tempo de um minuto para a recordação (Memória Incidental). A folha então é reapresentada, com a instrução de que os itens sejam memorizados pelo indivíduo. Após 30 segundos a folha é novamente retirada, pedindo-se que sejam mencionadas as figuras mostradas, constituindo a Memória Imediata (tempo de um minuto). Este procedimento é repetido mais uma vez, com a instrução de que será solicitada lembrança

após um intervalo (Aprendizado) A iniciativa e o planejamento são avaliados através de outros dois testes: Teste de fluência verbal, através da nomeação de animais em um período de 1 minuto para avaliação da linguagem, memória semântica e funções executivas, e desenho do relógio para avaliação das funções executivas e habilidade visual-construtiva. Após cerca de cinco minutos, em que esses dois testes são realizados, o examinador solicita ao indivíduo que evoque as figuras previamente apresentadas, oferecendo um minuto para a evocação (Memória em 5 minutos). No último teste, apresentamos uma folha com 20 figuras, que contém as 10 figuras mostradas previamente e 10 outras figuras; o paciente deve reconhecer quais figuras ele já tinha visto (Reconhecimento). Obtêm-se, desta forma, as cinco medidas relacionadas à memória (VITIELLO et al. 2007) (Apêndice 6).

Como ponto de corte para alteração cognitiva, foi utilizado o mesmo parâmetro de KURITA (2006), através da fluência verbal (número total de nomeações citadas em 1 minuto) e escolaridade (até 8 anos escore <9 e escolaridade igual ou superior a 9 anos, escore <13)

- **Mini-Exame do Estado Mental – *Mini Mental State Examination***

O MEEM é um teste de avaliação das funções cognitivas e que apresenta como características a utilização de pequeno tempo de aplicação, confiabilidade e validade (AGUIRRE et al. 2010) (Apêndice 7).

O ponto de corte indicando alteração cognitiva segundo CHENG et al. (2010) pode ser definido como escore inferior a 18 para analfabetos, menos de 21 pontos em indivíduos com educação elementar, e menos de 25 em indivíduos com ensino médio.

KURITA (2006) adotou o ponto de corte segundo quadro abaixo.

<i>Escolaridade</i>	<i>categoria</i>	Ponto de corte (pontos)
	analfabetos	< 21
	entre 1 e 4 anos	< 25
	entre 5 e 8 anos	< 26
	entre 9 e 11 anos	< 28
	acima de 11 anos	< 29

Para este estudo foi adotado o parâmetro utilizado por KURITA (2006) por caracterizar a população brasileira em termos de formação educacional.

- **Extensão de Dígitos – *Digit Span Test***

O teste consiste na apresentação de uma série de números para que sejam repetidos na mesma ordem que são lidos (Ordem Direta) e outros na ordem contrária (Ordem Indireta). Em ambos os testes, a aplicação deverá ser interrompida após o erro na repetição da sequência numérica (FIGUEIREDO e NASCIMENTO 2007) (Apêndice 8).

Como ponto de corte para caracterização da alteração cognitiva, foi utilizado o número de acertos inferior a 5 no teste da ordem direta e inferior a 3 no teste de ordem indireta.

- **Avaliação do score de depressão**

Foi aplicado o Inventário de Depressão de Beck – BDI, criado por Aaron T. BECK et al. (1961) no *Center for Cognitive Therapy*, do Departamento de Psiquiatria da Universidade de Pennsylvania – USA. Este

instrumento já foi validado para o português por GORENSTEIN e ANDRADE (1996), PINTO (1997) e GORENSTEIN e ANDRADE (1998). (Apêndice 9).

O BDI tem sido a medida de auto-avaliação de depressão mais amplamente usada tanto em pesquisa como em clínica, tendo sido traduzido para vários idiomas e países. A escala original consiste de 21 itens, incluindo sintomas e atitudes, cuja intensidade varia de 0 a 3. Os itens se referem a tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, auto-depreciação, auto-acusações, idéias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática, diminuição da libido (GORENSTEIN e ANDRADE 1998).

4.3 ESTRATÉGIA DE PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

4.3.1 Banco de Dados

Foi criado um banco de dados no programa Microsoft® Office Excel 2003 para inclusão dos dados obtidos atualizando-o a cada inclusão de paciente. Posteriormente, estes dados foram exportados e analisados utilizando-se o programa SPSS 15.0,

4.3.2 Análise Estatística

Para descrição da casuística, os indivíduos foram descritos por médias, medianas e porcentagens (%).

A aderência à distribuição normal das variáveis foi avaliada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Uma vez que foi rejeitada a hipótese de normalidade, optou-se pelo emprego de testes não paramétricos.

Para verificar a associação entre as variáveis dependentes contínuas e as variáveis independentes foi utilizado o Teste de Mann-Whitney.

Para verificar associação entre as variáveis dependentes e independentes categóricas foi utilizado o Teste Exato de Fisher em razão do tamanho da amostra.

Foi realizada a análise da consistência interna, sendo o coeficiente alfa de Cronbach o parâmetro utilizado (LO BIONDO-WOOD e HABER 2001; DEVELLIS 2003). O alfa de Cronbach pode assumir valores entre um e infinito negativo (embora apenas valores positivos façam sentido). Pesquisadores, como regra geral, postulam que quanto maior o alfa de Cronbach mais exata é a medida (POLIT et al. 2004). Para a comparação entre grupos, é recomendável que as escalas do instrumento possuam coeficiente superior a 0,70, porém, índices superiores a 0,60 são considerados satisfatórios (STREINER e NORMAN 2003).

4.4 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

O estudo foi aprovado em 31 de janeiro de 2008 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital A.C. Camargo, sob nº 1015/07. (Anexo 2) e a autorização para uso do instrumento HUI no presente trabalho em 5 de julho de 2006. (Anexo 3)

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

5.1.1 Caracterização segundo variáveis sócio-demográficas

Foram entrevistados 17 indivíduos do sexo masculino e 16 indivíduos do sexo feminino, representando respectivamente 51,5% e 48,5% da amostra. A raça branca foi representada por 66,7% dos indivíduos e 33,3% foi representado pela categoria não branca. Grande parte dos indivíduos (84,8%) foi tratada sob o plano de saúde governamental em vigência da época e os demais indivíduos pertenciam à categoria particular ou conveniada. (Tabela 1)

Tabela 1 - Frequência absoluta e relativa de indivíduos segundo sexo, raça e plano de saúde. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	categoria	N (%)
sexo	masculino	17 (51,5)
	feminino	16 (48,5)
raça	branca	22 (66,7)
	não branca	11 (33,3)
plano de saúde	plano de saúde governamental	28 (84,8)
	convênio/ particular	5 (15,2)
total		33 (100,0)

Em relação à variável idade na entrevista, o grupo composto por indivíduos entre 12,0 e 19,9 anos, bem como o grupo formado por indivíduos entre 20,0 e 27,9 anos de idade foi representado por 12 indivíduos cada (36,4%), seguido do grupo de indivíduos que apresentaram idade superior a 28 anos no momento da entrevista, representado por 9 indivíduos (27,2%). Esta variável apresentou média de 23,19 e mediana de 23,40 anos (DP= 6,37; mín. 12,0, máx. 37,04).

Quanto à escolaridade, cerca da metade da amostra foi composta por indivíduos com curso superior incompleto (51,5%), seguido dos indivíduos com formação fundamental ou ensino médio incompleto (18,2% para cada categoria). Somente 9,1% dos indivíduos apresentaram graduação em ensino superior e 3,0% em pós-graduação. Para a variável classe econômica, foi observado que grande parte dos indivíduos pertencia à classe B1 (33,3%) e classe B2 (48,5%), seguida dos indivíduos pertencentes à classe C (18,2%). Estes dados estão representados na Tabela 2.

Tabela 2 - Frequência absoluta e relativa de indivíduos segundo idade na entrevista, escolaridade e classe econômica. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	categoria	N (%)
idade na entrevista	12 – 19 anos	12 (36,4)
	20 – 28 anos	12 (36,4)
	acima de 28 anos	9 (27,2)
escolaridade	fundamental	6 (18,2)
	médio incompleto	-
	médio completo	6 (18,2)
	superior incompleto	17 (51,5)
	superior completo	3 (9,1)
	pós graduação	1 (3,0)
classe econômica	A1	-
	A2	-
	B1	11 (33,3)
	B2	16 (48,5)
	C	6 (18,2)
	D	-
	E	-
total		33 (100,0)

5.1.2 Caracterização segundo variáveis clínicas

Dos 33 indivíduos avaliados, 17 foram diagnosticados com até 5 anos de idade, correspondendo a metade da amostra (51,5%), seguido do intervalo compreendido entre 5 e 9 anos de idade (33,3%) e do intervalo acima de 9 anos (15,2%). A idade ao diagnóstico apresentou média de 5,4 anos e mediana de 5,0 anos (DP= 3,4; mín. 0,63; máx. 13,4). Em relação ao tempo de tratamento, a maioria dos indivíduos foi tratado no período compreendido entre 2 e 3 anos (57,6%), seguido dos indivíduos submetidos à terapia pelo período de até 2 anos (30,3%) e pelos indivíduos que foram

tratados por um período superior a 3 anos (12,1%). O tempo de tratamento apresentou média de 2,25 anos e mediana de 2,10 anos (DP= 0,82; mín. 0,82; máx. 5,22). Para o tempo fora de tratamento, o grupo de indivíduos fora de terapia entre 13 e 21 anos foi representado por 45,5% da amostra, seguido do grupo fora de terapia entre 5 e 13 anos (33,3) e pelo grupo que está fora de terapia há mais de 21 anos (21,2%). Esta variável apresentou média de 15,49 anos e mediana de 17,16 anos (DP= 6,14; mín. 5,28; máx. 28,49). Estes dados estão representados na Tabela 3.

Tabela 3 - Frequência absoluta e relativa de indivíduos fora de terapia segundo idade ao diagnóstico, tempo de tratamento e tempo fora de tratamento. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	Categoria	N (%)
idade ao diagnóstico	até 5 anos	17 (51,5)
	5 – 9 anos	11 (33,3)
	acima de 9 anos	5 (15,2)
tempo de tratamento	até 2 anos	10 (30,3)
	2 – 3 anos	19 (57,6)
	acima de 3 anos	4 (12,1)
tempo fora de tratamento	5 – 13 anos	11 (33,3)
	13 – 21 anos	15 (45,5)
	acima de 21 anos	7 (21,2)
total		33 (100,0)

Quanto ao protocolo de tratamento, observou-se que a amostra foi composta por 22 indivíduos submetidos ao tratamento pelo protocolo BFM-86 (12 indivíduos) ou GBTLI 93 (10 indivíduos), perfazendo 67,5% do total de entrevistados e 8 indivíduos foram tratados através do protocolo

Brasileiro 80 (4 indivíduos) ou 85 (4 indivíduos), correspondendo 24,2% dos indivíduos envolvidos no trabalho. Na amostra deste trabalho não foram identificados indivíduos tratados pelo protocolo Brasileiro 82. Em relação ao local de aplicação da radioterapia, o crânio foi a região mais irradiada (63,6%) e a associação entre crânio e neuroeixo foi identificada em 4 indivíduos, representando 12,1% da amostra. Para a variável dose total de radioterapia, observou-se que a maioria dos indivíduos foi tratado com 1800cGy (42,4%), seguido dos indivíduos que receberam dose total de 2400cGy (12,1%) e 1200 cGy (9,1%). Outras dosagens totais foram identificadas nos prontuários, perfazendo 12,1% da amostra, sendo 3 indivíduos submetidos a 2400cGy em crânio e 1200cGy em neuroeixo e somente 1 paciente exposto à dose de 1800cGy em crânio e 1200cGy em neuroeixo. Estes dados estão representados na Tabela 4.

Tabela 4 - Frequência absoluta e relativa de indivíduos fora de terapia segundo protocolo de tratamento, local e dose de radioterapia. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	Categoria	N (%)
protocolo de tratamento	BFM 86 ou GBTLI 93	22 (66,7)
	Brasileiro 80 ou 85	8 (24,2)
	GBTLI 99	3 (9,1)
local da radioterapia	crânio	21 (63,6)
	crânio e neuroeixo	4 (12,1)
	não irradiou	1 (24,3)
dose total de radioterapia	2400 cGy	4 (12,1)
	1800 cGy	14 (42,4)
	1200 cGy	3 (9,1)
	outro	4 (12,1)
	não irradiou	8 (24,3)
total		33 (100,0)

Para a dose administrada de medicações IT, os indivíduos tratados pelo protocolo GBTLI-80 receberam MTX na dose média de 9,33 mg e mediana de 8,00 mg (DP=2,31; mín.=8,00; máx.=12,00) e os indivíduos do protocolo GBTLI-85 receberam MTX na dose média de 8,8 mg e mediana de 8,00 (DP=1,79; mín.=8,00; máx.=2,00). Em relação aos indivíduos do protocolo BFM-86, a dose média de MTX-IT foi de 11,08 mg e mediana de 12,00 mg (DP=2,15; mín.=6,00 ;máx.=15,00) e a dose média de DEXA-IT foi de 1,22 mg com mediana de 1,2 mg (DP=0,28; mín.=0,70;máx.=1,60). Dos 12 indivíduos deste grupo, somente 1 recebeu hidrocortisona IT. Para os indivíduos do protocolo GBTLI-93 observou-se que a dose média de MTX-IT foi de 11,2 mg com mediana de 12,0 mg (DP=1,40; mín.=8,00 ;máx.=12,00) e dose média de 1,41 mg com mediana de 1,50 mg para a DEXA-IT (DP=0,54 mín.=0,60; máx.=2,00). O grupo de indivíduos do GBTLI-99 receberam média de 14,00 mg com mediana de 15,00 mg de MTX-IT (DP=1,73; mín.=1,60 ;máx.=2,00) e dose média de 1,87 mg e mediana de 2,00 mg para DEXA-IT (DP=0,23 mín.=1,60 ;máx.=2,00). (Tabela 5).

Tabela 5 - Estatística descritiva das doses de MTX-IT e DEXA-IT, segundo protocolo utilizado. Hospital A.C. Camargo, 2011.

Protocolo	MTX-IT (mg)				DEXA-IT (mg)			
	média (DP)	mediana	mínimo	máximo	média (DP)	mediana	mínimo	máximo
GBTLI-80	9,33	8,00	8,00	12,00	-	-	-	-
GBTLI-85	8,80	8,00	8,00	12,00	-	-	-	-
BFM-86	11,08	12,00	2,15	6,15	1,22	1,20	0,70	1,60
GBTLI-93	11,20	12,00	8,00	12,00	1,41	1,50	0,60	2,00
GBTLI-99	14,00	15,00	12,00	15,00	1,87	2,00	1,60	2,00

Em relação à dose total de MTX-IV, de acordo com o protocolo utilizado, os indivíduos submetidos ao BFM-86 ou GBTLI-93 receberam média de 7,03g e mediana de 6,68g (DP=3,14; mín. 3,02; máx.=16,00). Para o GBTLI-80 e GBTLI-85, observou-se que as doses administradas foram de 3,45g com mediana de 2,77g de MTX-IV (DP=2,21; mín.= 1,85; máx.=9,12) e os indivíduos do protocolo GBTLI-99 receberam dose média de 7,11g com mediana de 6,78g (DP2,91; mín. 4,42; máx. 12,00). Estes dados estão representados na Tabela 6.

Tabela 6 - Estatística descritiva das doses de MTX-IV (g), segundo protocolo utilizado. Hospital A.C. Camargo, 2011.

Protocolo	média (DP)	mediana	mínimo	máximo
GBTLI-80 ou GBTLI-85	3,45 (2,21)	2,77	1,85	9,12
BFM-86 ou GBTLI-93	7,03 (3,14)	6,68	3,02	16,00
GBTLI-99	7,11 (2,91)	6,78	4,42	12,00

Em relação aos dados referentes ao tipo de corticosteróide prescrito, observou-se que 13 indivíduos (39,4%) receberam PRED-VO, seguido dos 12 indivíduos (36,4%) tratados com DEXA-VO e 8 indivíduos (24,2%) tratados com DEXA-VO e PRED-VO (Tabela 7).

Tabela 7 - Frequência absoluta e relativa de indivíduos segundo tipo de corticosteróide utilizado. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	categoria	N (%)
corticosteróide	dexametasona	13 (39,4)
	prednisona	12 (36,4)
	dexametasona e prednisona	8 (24,2)
total		33 (100,0)

5.1.3 Caracterização segundo testes cognitivos

Os Testes conitivos foram aplicados em todos os 33 indivíduos envolvidos no estudo. Apresentaremos a seguir os dados referentes de cada teste utilizado.

Trilha A e Trilha B

Em relação ao tempo utilizado para realização do teste de trilha A, os indivíduos apresentaram tempo médio de 48,9 e mediana de 46,0 segundos para finalizar o teste (DP= 18,9; mín. 12,0; máx. 120,0). Para o teste de Trilha B, os indivíduos terminaram o teste após uma média de 108,9 e mediana de 100,0 segundos (DP= 47,6; mín. 38,0. máx. 240,0), como pode ser visto na Tabela 8.

Tabela 8 - Estatística descritiva do tempo (segundos) utilizado para o teste de Trilha A e teste de Trilha B. Hospital A.C. Camargo, 2011.

Teste de Trilhas	média (DP)	mediana	mínimo	máximo
Trilha A	48,9 (18,9)	46,0	12,0	20,0
Trilha B	108,9 (47,6)	100,0	38,0	240,0

Bateria Breve de Rastreio Cognitivo

Para a Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, observou-se que os indivíduos apresentaram melhor desempenho no momento da aplicação das figuras de aprendizado (memória imediata II) com pontuação média de 9,5 e mediana de 10,0 (DP 0,7; mim. 8,0; máx. 10,0), memória imediata I com pontuação média de 9,3 e mediana de 9,0 (DP= 0,8; mín. 7,0; máx. 10,0) e memória tardia (M5) com pontuação média de 9,1 e mediana de 9,0 (DP=

1,0; mín. 7,0; máx. 10,0). Os componentes do reconhecimento e da memória incidental apresentaram médias e medianas de 7,2/ 1,5 e 8,8/1,4 respectivamente. Para o reconhecimento de palavras através do teste de fluência verbal, os indivíduos apresentaram média de 18,67 e mediana de 17,00 nomeações (DP=5,46; mín.=7,00; máx.=30,00) e no desenho do relógio os indivíduos apresentaram média de 9,67 com mediana de 10,00 acertos (DP=0,65; mín.=8,00; máx.=10,00). (Tabela 9)

Tabela 9 - Estatística descritiva dos componentes da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo. Hospital A.C. Camargo, 2011.

Bateria Breve de Rastreio Cognitivo	média (DP)	mediana	mínimo	máximo
Memória incidental	7,2 (1,5)	8,0	2,0	9,0
Memória imediata I	9,3 (0,8)	9,0	7,0	10,0
aprendizado	9,5 (0,7)	10,0	8,0	10,0
M5	9,1 (1,0)	9,0	7,0	10,0
reconhecimento	8,8 (1,4)	9,0	5,0	10,0

MEEM e Extensão de Dígitos

Na análise dos dados obtidos através do MEEM, observou-se que 17 (51,5%) dos indivíduos apresentaram desempenho indicativo para alteração e 16 (48,5%) não apresentaram resultado indicativo para alteração cognitiva. Quando realizado o teste de Extensão de Dígitos, observou-se que 9,1% e 33,3% dos indivíduos apresentaram desempenho indicativo para alteração cognitiva e 90,9% e 66,7% dos indivíduos não apresentaram desempenho indicativo de alteração pelos testes direto e indireto respectivamente. (Tabela 10)

Tabela 10 - Frequência absoluta e relativa das alterações nos testes MEEM e Extensão de Dígitos Direta e Indireta. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	categoria	N (%)	
		sim	não
Teste cognitivo	MEEM	17 (51,5)	16 (48,5)
	Extensão Direta	3 (9,1)	30 (90,9)
	Extensão Indireta	11 (33,3)	22 (66,7)
total		33 (100,0)	

- **Correlação das variáveis clínicas com os testes MEEM e Teste de Extensão**

MEEM

Quando realizada a comparação da distribuição de sexo, raça e plano de saúde segundo desempenho indicativo para alteração cognitiva apresentada, observou-se que os grupos foram semelhantes e não houve diferença estatisticamente significativa pelo teste exato de Fisher, demonstrado na Tabela 11.

Em relação ao erro aritmético apresentado durante uma das fases do testes, os 14 indivíduos que apresentaram resultado indicativo para alteração cognitiva obtiveram uma média de 4,14 erros aritméticos com mediana de 4,00 (DP=0,95; mín.=2,00; máx.=5,00) e os indivíduos que foram negativos para alteração cognitiva apresentaram média de 1,25 erros aritméticos com mediana de 1,00 erro (DP=0,50; mín.= 1,00; máx.=2,00) (dados não representados em tabela)

Tabela 11 - Correlação do sexo, raça e plano de saúde, segundo alteração cognitiva apresentada no MEEM. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	categoria	alteração cognitiva MEEM		total (%)	p (Fisher)
		sim (%)	não (%)		
sexo	masculino	8 (17,1)	9 (52,9)	17 (100,0)	0,732
	feminino	9 (56,3)	7 (43,8)	16 (100,0)	
raça	branca	10 (45,5)	12 (54,5)	22 (100,0)	0,465
	não branca	7 (63,6)	4 (36,4)	11 (100,0)	
plano de saúde	governamental	14 (50,0)	14 (50,0)	28 (100,0)	1,000
	convênio ou particular	3 (60,0)	2 (40,0)	5 (100,0)	

Na análise da escolaridade e classe econômica, segundo desempenho indicativo para alteração cognitiva apresentada no MEM, observou-se que os grupos também foram semelhantes e não houve diferença estatisticamente significativa. (Tabela 12)

Tabela 12 - Correlação da escolaridade e classe econômica, segundo alteração cognitiva apresentada no MEEM. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	categoria	alteração cognitiva MEEM		total (%)	p (Fisher)
		sim (%)	não (%)		
escolaridade	grupo I*	6 (50,0)	6 (50,0)	12 (100,0)	1,000
	grupo II*	11 (52,4)	10 (47,6)	21 (100,0)	
classe econômica	grupo I**	15 (55,6)	12 (44,4)	27 (100,0)	0,175
	grupo II**	5 (83,3)	1 (16,7)	6 (100,0)	

*grupo I: fundamental e médio; grupo II: superior completo e incompleto

** grupo I: classes B1 e B2; grupo II: classe C

Na comparação da distribuição do protocolo utilizado, local e dose de radioterapia e tipo de corticosteróide, segundo desempenho indicativo para alteração cognitiva apresentada, observou-se que os grupos foram semelhantes e não houve diferença estatisticamente significativa. (Tabela 13)

Tabela 13 - Correlação do protocolo, dose e local de radioterapia e tipo de corticosteróide, segundo alteração cognitiva apresentada no MEEM. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	categoria	alteração cognitiva MEEM		total (%)	p (Fisher)
		sim (%)	não (%)		
protocolo	GBTLI-80 ou GBTLI-85	2 (25,0)	6 (75,0)	8 (100,0)	0,101
	BFM-86 ou GBTLI-93	14 (63,6)	8 (36,4)	22 (100,0)	
local da radioterapia	crânio	14 (63,6)	8 (36,4)	22 (100,0)	0,139
	crânio e neuro-eixo	1 (20,0)	4 (80,0)	5 (100,0)	
dose total da radioterapia	até 1200 cGy	3 (37,5)	5 (62,5)	8 (100,0)	0,438
	acima de 1200 cGy	11 (44,0)	14 (56,0)	25 (100,0)	
tipo de corticosteróide	dexametasona	7 (58,3)	5 (41,7)	12 (100,0)	0,434
	prednisona	5 (38,5)	8 (61,5)	13 (100,0)	

Através do teste não paramétrico de Mann-Whitney, representado na Tabela 14, observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre as idades ao diagnóstico e na entrevista, duração de tratamento e período fora de terapia em relação ao desempenho indicativo de alteração cognitiva apresentada pelo MEEM.

Tabela 14 - Comparação das variáveis idade ao diagnóstico, idade na entrevista, tempo de tratamento e tempo fora de tratamento, segundo alteração cognitiva apresentada no MEEM. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	alteração cognitiva	N	média (DP)	p Mann-Whitney
idade ao diagnóstico	sim	17	4,444 (3,058)	0,074
	não	16	6,244 (3,529)	
idade na entrevista	sim	17	24,090 (5,269)	0,423
	não	16	22,073 (7,665)	
tempo de tratamento	sim	17	2,194 (0,552)	0,873
	não	16	2,314 (1,055)	
tempo fora de tratamento	sim	17	15,652 (5,346)	0,845
	não	16	15,313 (7,055)	

Extensão Direta

Quando realizada a comparação da distribuição das variáveis categóricas, segundo desempenho indicativo para alteração cognitiva apresentada pelo teste de Extensão Direta, observou-se que os grupos não foram semelhantes, pois somente 3 indivíduos apresentaram indicativo de alteração.

Extensão Indireta

Quando realizada a comparação da distribuição de sexo, raça e plano de saúde segundo desempenho indicativo para alteração cognitiva apresentada pelo teste de Extensão Indireta, observou-se que os grupos

foram semelhantes e não houve diferença estatisticamente significativa pelo teste exato de Fisher, demonstrado na Tabela 15.

Tabela 15 - Correlação do sexo, raça e plano de saúde, segundo alteração cognitiva apresentada no teste de trilha indireta. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	categoria	alteração cognitiva Extensão Indireta		total (%)	p (Fisher)
		sim (%)	não (%)		
sexo	masculino	4 (23,5)	13 (76,5)	17 (100,0)	0,282
	feminino	7 (43,8)	9 (56,3)	16 (100,0)	
raça	branca	6 (27,3)	16 (72,7)	22 (100,0)	0,437
	não branca	5 (45,5)	6 (54,5)	11 (100,0)	
plano de saúde	governamental	8 (28,6)	20 (71,4)	28 (100,0)	0,304
	convênio ou particular	3 (60,0)	2 (40,0)	5 (100,0)	

Na análise da escolaridade e classe econômica, segundo desempenho indicativo para alteração cognitiva apresentada no teste de extensão indireta, observou-se que os grupos também foram semelhantes e não houve diferença estatisticamente significativa. (Tabela 16)

Tabela 16 - Correlação da escolaridade e classe econômica, segundo alteração cognitiva apresentada no teste de trilha indireta. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	categoria	alteração cognitiva		total (%)	p (Fisher)
		Extensão Indireta			
		sim (%)	não (%)		
escolaridade	grupo I*	6 (50,0)	6 (50,0)	12 (100,0)	0,149
	grupo II*	5 (23,8)	16 (76,2)	21 (100,0)	
classe econômica	grupo I**	9 (33,3)	18 (66,7)	27 (100,0)	1,000
	grupo II**	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (100,0)	

*grupo I: fundamental e médio; grupo II: superior completo e incompleto

** grupo I: classes B1 e B2; grupo II: classe C

Na comparação da distribuição do protocolo utilizado, local e dose de radioterapia aplicada segundo desempenho indicativo para alteração cognitiva apresentada, observou-se que os grupos foram semelhantes e não houve diferença estatisticamente significativa. (Tabela 17)

Tabela 17 - Correlação do protocolo, dose e local de radioterapia e tipo de corticosteróide, segundo alteração cognitiva apresentada no teste de trilha indireta. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável		categoria	alteração cognitiva		total (%)	p (Fisher)
			Extensão Indireta			
			sim (%)	não (%)		
protocolo		GBTLI-80 ou GBTLI-85	1 (12,5)	7 (87,5)	8 (100,0)	0,210
		BFM-86 ou GBTLI-93	9 (40,9)	13 (59,1)	22 (100,0)	
local da radioterapia		crânio	8 (36,4)	14 (63,6)	22 (100,0)	1,000
		crânio e neuro-eixo	2 (40,0)	3 (60,0)	5 (100,0)	
dose total da radioterapia		até 1200 cGy	4 (44,4)	5 (55,6)	9 (100,0)	0,438
		acima de 1200 cGy	7 (29,2)	17 (70,8)	24 (100,0)	
tipo de corticosteróide		dexametasona	3 (25,0)	9 (75,0)	12 (100,0)	0,411
		prednisona	6 (46,2)	7 (53,8)	13 (100,0)	

O teste de Mann-Whitney também mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre as idades ao diagnóstico e na entrevista, duração de tratamento e período fora de terapia em relação ao desempenho indicativo de alteração cognitiva apresentada pelo teste de trilha indireta, conforme apresentado na Tabela 18.

Tabela 18 - Comparação das variáveis idade ao diagnóstico, idade na entrevista, tempo de tratamento e tempo fora de tratamento, segundo alteração cognitiva apresentada no teste de trilha indireta. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	alteração cognitiva	N	média (DP)	p Mann-Whitney
idade ao diagnóstico	sim	11	6,198 (4,6430)	0,807
	não	22	4,958 (2,577)	
idade na entrevista	sim	11	22,561 (7,111)	0,836
	não	22	23,387 (6,356)	
tempo de tratamento	sim	11	2,150 (0,651)	0,560
	não	22	2,304 (0,907)	
tempo fora de tratamento	sim	11	14,213 (5,890)	0,248
	não	22	16,125 (6,290)	

5.1.4 Caracterização segundo questionário HUI

Tempo de aplicação do teste

Em relação ao tempo utilizado para preenchimento do HUI, os indivíduos apresentaram tempo médio de 7,79 minutos e mediana de 7,0 minutos para finalizar o teste (DP= 3,64; mín. 4,0; máx. 20,0)

Consistência interna

O coeficiente alfa de Cronbach, calculado para os 15 itens do HUI, produziu um valor de 0,7410 mostrando-se satisfatório para este estudo (Tabela 19)

Tabela 19 - Consistência interna do instrumento HUI na língua portuguesa, segundo coeficiente alfa de Cronbach. Hospital A.C. Camargo, 2011.

questão	α^*
01	0,7223
02	0,7188
03	0,6874
04	0,7191
05	0,7430
06	0,7331
07	0,7403
08	0,7369
09	0,7309
10	0,7385
11	0,7338
12	0,7194
13	0,7420
14	0,7265
15	0,7090
α	0,7410

α^* : α se o item for deletado

Os indivíduos envolvidos neste trabalho levaram, em média, 7,79 minutos para completar o questionário HUI e mediana de 7,00 minutos (DP=3,64; mín.=4,00; máx.=20,00)

De uma maneira geral, os indivíduos avaliados neste estudo apresentaram média final de 0,756 para o HUI 2 e média de 0,652 para o HUI 3.

Na aplicação do questionário HUI 2 e HUI 3 foram avaliados todos os atributos presentes no instrumento. Através do cálculo do escore, observou-se que os indivíduos apresentaram alterações no componente da cognição do HUI 2 (63,6%) e do HUI 3 (63,6%) e no componente dos sentidos do HUI 2 (51,5%) (Tabela 20)

Tabela 20 - Frequência absoluta e relativa dos atributos afetados segundo sistema de classificação. Hospital A.C. Camargo, 2011.

Sistema de classificação	Atributo	sim (%)	escore médio	não (%)	escore médio
HUI 2	sentido	17 (51,5)	0,77	16 (48,5)	1,00
	mobilidade	2 (6,1)	0,76	31 (93,9)	1,00
	cognição	21 (63,6)	0,95	12 (36,4)	0,99
	auto-cuidado	4 (12,1)	0,92	29 (87,9)	0,94
	aspecto emocional	9 (27,3)	0,99	24 (72,7)	1,00
	dor	9 (27,3)	1,00	24 (72,7)	1,00
HUI 3	visão	7 (21,2)	0,92	26 (78,8)	1,00
	audição	6 (18,2)	0,77	27 (81,8)	1,00
	fala	12 (36,4)	0,97	21 (63,6)	1,00
	cognição	21 (63,6)	0,95	12 (36,4)	1,00
	mobilidade	2 (6,1)	0,86	31 (93,9)	0,95
	destreza	1 (3,0)	1,00	32 (97,0)	1,00
	aspecto emocional	11 (33,3)	0,91	22 (66,7)	0,98
	dor	11 (33,3)	1,00	22 (66,7)	1,00

Em relação ao protocolo utilizado, os indivíduos do grupo do BFM-86 ou GBTLI-93 apresentaram menor escore geral de QV pelo HUI 2 (0,730)

quando comparados aos escores apresentados pelos indivíduos do GBTLI-80 ou GBTLI-85 (0,809) e do GBTLI-99 (0,812). Já para o escore geral de QV HUI 3, os indivíduos do BFM-86 ou GBTLI-93 mantiveram menor escore (0,610), seguido do grupo do GBTLI-99 (0,664) e do GBTLI 80 ou GBTLI-85 (0,762) (Tabela 21)

Tabela 21 - Escores gerais de QV pelos componentes do HUI 2 e HUI 3, segundo protocolo utilizado. Hospital A.C. Camargo, 2011.

Sistema de classificação	protocolo	HUI escore geral
HUI 2	GBTLI 80 ou GBTLI-85	0,809
	BFM-86 ou GBTLI-93	0,730
	GBTLI-99	0,812
HUI 3	GBTLI 80 ou GBTLI-85	0,762
	BFM-86 ou GBTLI-93	0,610
	GBTLI-99	0,664

Quando realizado o cálculo para obtenção dos escores médios, de acordo com a dose de radiação, observou-se que os indivíduos pertencentes ao grupo que recebeu até 1200 cGy apresentou escore médio maior (HUI 2= 0,797; HUI 3=0,706) quando comparado ao grupo que recebeu doses acima de 1200 cGy (HUI 2=0,743; HUI 3=0,634). (Tabela 22)

Tabela 22 - Escores gerais de QV pelos componentes do HUI 2 e HUI 3, segundo dose de radiação. Hospital A.C. Camargo, 2011.

Sistema de classificação	Dose de radiação	HUI escore geral
HUI 2	até 1200 cGy	0,797
	acima de 1200 cGy	0,743
HUI 3	até 1200 cGy	0,706
	acima de 1200 cGy	0,634

Em relação ao tipo de corticosteróide prescrito, os resultados demonstram que os indivíduos que receberam DEXA exclusiva obtiveram maior escore médio de QV (HUI 2=0,801; HUI 3=0,717), seguido dos indivíduos que receberam PRED exclusiva (HUI 2=0,732; HUI 3=0,672). Os indivíduos submetidos ao tratamento com associação das duas drogas apresentam menor escore médio de QV (HUI 2=0,728; HUI 3=0,520) (Tabela 23)

Tabela 23 - Escores gerais de QV pelos componentes do HUI 2 e HUI 3, segundo corticosteróide. Hospital A.C. Camargo, 2011.

Sistema de classificação	corticosteróide	HUI escore geral
HUI 2	dexametasona	0,801
	prednisona	0,732
	dexametasona e prednisona	0,728
HUI 3	dexametasona	0,717
	prednisona	0,672
	dexametasona e prednisona	0,520

- **Avaliação do Estado Global de Saúde**

A análise dos dados em relação ao estado de saúde do indivíduo no momento da entrevista mostrou que 27,3% dos indivíduos avaliaram seu estado de saúde atual como excelente e 42,4% referem como muito boa. Os outros indivíduos classificaram seu estado geral como bom (21,2%) e regular (9,1%). (Tabela 24)

Tabela 24 - Frequência absoluta e relativa de indivíduos segundo classificação geral do estado de saúde. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	categoria	N (%)
estado geral de saúde	excelente	9 (27,3)
	muito boa	14 (42,4)
	boa	7 (21,2)
	regular	3 (9,1)
total		33 (100,0)

Os escores obtidos através da derivação dos atributos das questões 11 e 12 do questionário HUI 2 e HUI 3 demonstraram que 57,6% dos indivíduos apresentam resultado sugestivo de alteração cognitiva, classificada como suave pelo HUI 2. No componente do HUI 3, foi observado que 24,2% dos indivíduos apresentaram resultado sugestivo para alteração grave, 21,2% para alteração moderada e 18,2% para alteração suave. Somente 12 (36,4%) dos indivíduos avaliados não apresentaram desempenho indicativo para alteração na cognição, de acordo com os dados apresentados na Tabela 25.

Tabela 25 - Frequência absoluta e relativa de indivíduos segundo grau de alteração cognitiva pelo HUI 2 e HUI 3. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	categoria	N (%)
HUI 2	nenhuma	12 (36,4)
	suave	19 (57,6)
	moderada	2 (6,0)
HUI 3	nenhuma	12 (36,4)
	suave	6 (18,2)
	moderada	7 (21,2)
	grave	8 (24,2)
total		33 (100,0)

• **Correlação dos escores do HUI 2 e HUI 3 com tratamento radioterápico e os Testes MEEM e Teste de Exensão**

Em relação ao tratamento e dose de irradiação, não houve diferença estatisticamente significativa para a variável HUI. No caso do tratamento radioterápico, os indivíduos apresentaram média de 0,76 (DP=0,232) para o HUI 2 com $p=0,424$ e média de 0,65 (DP=0,330) para o HUI 3 ($p=0,665$). Para a dose aplicada, os indivíduos obtiveram média de 0,75 (DP=0,233) para o HUI 2 ($p=0,780$) e média de 0,652 (DP=0,329) para o HUI 3 ($p=0,983$).

Quando realizada a comparação dos escores obtidos no HUI 2 e HUI 3 segundo desempenho indicativo para alteração cognitiva apresentada pelo MEEM, observou-se que houve diferença estatisticamente significativa pelo teste de Mann-Whitney para a variável HUI 3 ($p<0,001$), demonstrado na Tabela 26 e Figura 8.

Tabela 26 - Comparação das médias HUI 2 e HUI 3, segundo alteração cognitiva apresentada no MEEM. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	alteração cognitiva	N	média (DP)	p Mann-Whitney
HUI 2	sim	17	0,875 (0,157)	0,001
	não	16	0,645 (0,239)	
HUI 3	sim	17	0,462 (0,340)	< 0,001
	não	16	0,852 (0,157)	

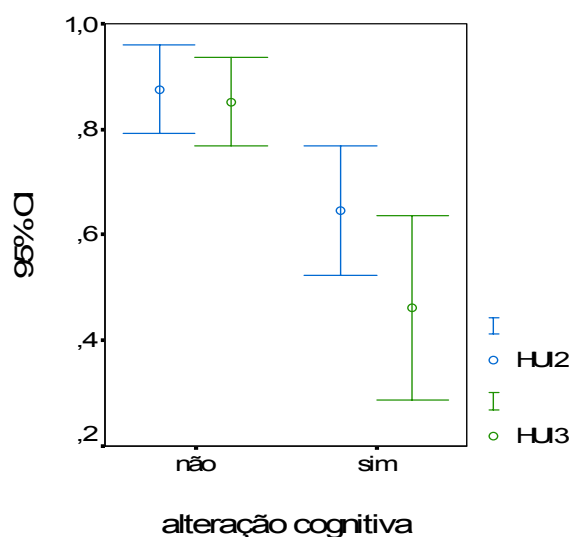


Figura 8 - Médias HUI 2 e HUI 3 segundo alteração no MEEM

Na análise do estado geral de saúde pelo teste exato de Fisher, segundo desempenho indicativo para alteração cognitiva apresentada no MEEM, observou-se que os grupos também foram semelhantes e não houve diferença estatisticamente significativa. (Tabela 27)

Tabela 27 - Frequência absoluta e relativa do estado geral de saúde, segundo alteração cognitiva apresentada no MEEM. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	categoria	alteração cognitiva		total (%)	p (Fisher)
		sim (%)	não (%)		
estado geral de saúde	excelente ou muito boa	10 (43,5)	13 (56,5)	23 (100,0)	0,259
	boa ou regular	7 (70,0)	3 (30,0)	10 (100,0)	

Na comparação da distribuição do HUI 2 e do HUI 3 segundo desempenho indicativo para alteração cognitiva no teste de trilha indireta, observou-se mais uma vez que os grupos foram semelhantes e não houve diferença estatisticamente significativa. (Tabela 28 e Figura 9)

Tabela 28 - Comparação das médias HUI 2 e HUI 3 segundo alteração cognitiva apresentada no teste de trilha indireta. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	alteração cognitiva	N	média (DP)	p
				Mann-Whitney
HUI 2	sim	11	0,619 (0,167)	0,036
	não	22	0,825 (0,167)	
HUI 3	sim	11	0,514 (0,305)	0,048
	não	22	0,720 (0,326)	

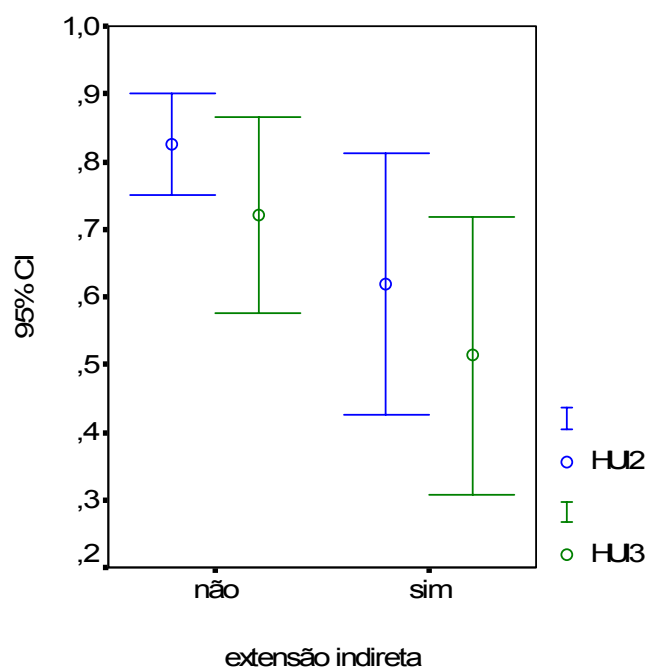


Figura 9 - Médias HUI 2 e HUI 3 segundo alteração no Teste de Extensão Indireta

Em relação à análise do estado geral de saúde, segundo desempenho indicativo para alteração cognitiva apresentada no teste de trilha indireta, observou-se que os grupos também foram semelhantes e não houve diferença estatisticamente significativa. (Tabela 29)

Tabela 29 - Frequência absoluta e relativa do estado geral de saúde, segundo alteração cognitiva apresentada no teste de trilha indireta. Hospital A.C. Camargo, 2011.

variável	categoria	alteração cognitiva		total (%)	p (Fisher)
		sim (%)	não (%)		
estado geral de saúde	excelente ou muito boa	8 (34,8)	15 (65,2)	23 (100,0)	1,000
	boa ou regular	3 (30,0)	7 (70,0)	10 (100,0)	

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Os notáveis avanços no tratamento do câncer na infância têm uma relação direta na melhoria das taxas de sobrevivência destes indivíduos, com taxa de sobrevida próxima a 90% no caso da LLA (PUI e EVANS 2006).

A introdução de um serviço de acompanhamento de indivíduos sobreviventes do câncer na infância é altamente recomendável, pois estas avaliações proporcionam a oportunidade para que sejam avaliados tanto os aspectos físicos associados aos tratamentos realizados quanto detectar possíveis alterações que podem influenciar na vida destes indivíduos.

BLAAUWBROEK et al. (2007) afirmam que existe uma grande possibilidade dos serviços de saúde não conseguirem manter o seguimento dos sobreviventes do câncer na infância que já se encontram há muito tempo fora de terapia, pois muitos acreditam que não necessitam mais deste atendimento. Desta forma, torna-se imperativo a criação de métodos eficazes para localização, conscientização e acompanhamento destes sobreviventes por um serviço especializado.

O Hospital A.C. Camargo é pioneiro no atendimento ao paciente pediátrico oncológico e é considerado um modelo na implantação de um serviço especializado no seguimento dos sobreviventes do câncer da infância no Brasil. O GEPETTO iniciou suas atividades em 1999, através da formação de uma equipe interdisciplinar, composta por profissionais especialistas nas áreas da oncologia pediátrica, cardiologia, endocrinologia,

ginecologia, nefrologia, odontologia e psiquiatria além de outros profissionais, tais como enfermeiro, fisioterapeuta, educadores e assistente social (RIGON et al. 2003). O grupo conta, atualmente, com mais de 1200 indivíduos avaliados.

Estudos realizados por OEFFINGER et al. (2006) e BLAAUWBROEK et al. (2007) já mostravam a importância da criação de serviços especializados no acompanhamento destes sobreviventes.

OEFFINGER et al. (2006) mostraram que entre os sobreviventes do câncer da infância, a incidência cumulativa média de uma condição crônica de saúde pode chegar a 70,0% (95% CI, 69,0 -77,9) mesmo após 30 anos do diagnóstico de câncer. Destaca ainda que, entre os sobreviventes com condições crônicas de saúde, cerca de 40,0% podem evoluir para quadros mais graves, incapacitantes ou até para condições de saúde com de risco de morte devido esta alteração.

BLAAUWBROEK et al. (2007) apontaram que indivíduos fora de terapia há mais de 20 anos (47,8%) apresentaram efeitos tardios graves (graus 3 e 4) quando comparados aos indivíduos com menos de 20 anos fora de terapia (27,9%, $P < 0,001$). Os autores também destacam que os sobreviventes que estavam há mais tempo fora de terapia apresentaram menor pontuação no escore de QV, e maior número de efeitos tardios graves quando comparados aos indivíduos que foram diagnosticados na década de 90.

Outro ponto de grande destaque levantado por TEMMING e JENNEY (2010) é que os efeitos tardios da terapia antineoplásica podem ser,

geralmente, leves ou moderados e não deverão ter um impacto significativo a curto prazo. Para que os profissionais entendam melhor o impacto do tratamento da LLA nos desfechos cognitivos, a adoção de seguimentos padronizados são necessários no acompanhamento destes sobreviventes.

Para tanto, nosso estudo propôs a utilização de uma ferramenta de fácil aplicação, baixo custo e que apresentasse as características necessárias para detectar as possíveis alterações no domínio da cognição dos sobreviventes da LLA.

A incorporação de métodos eficazes de rastreamento pode auxiliar, de forma bastante positiva, no seguimento dos sobreviventes do câncer da infância. Autores já defendiam a teoria de que a detecção precoce e o tratamento dos efeitos tardios podem ter um impacto importante na QV e na saúde dos sobreviventes na vida adulta (PEMBERGER et al. 2005; MAUNSELL et al. 2006; SPENCER 2006).

Partindo das ideias apresentadas sobre a utilização de um instrumento para detectar alterações cognitivas, aliada ao fato de que estas alterações podem interferir diretamente na QV dos sobreviventes, optamos pela utilização do HUI para definir se este questionário de QV pode ser incorporado como método de rastreamento dos indivíduos com alterações cognitivas.

MULHERN (1989) demonstrou uma correlação entre os atributos avaliados pelo questionário HUI e função neuropsicológica dos sobreviventes de meduloblastoma. Os resultados mostraram que os escores relacionados ao atributo **cognitivo** eram significativamente menores que os

demais atributos avaliados (sensação, mobilidade, emoção, auto cuidado e dor) e apresentaram correlação positiva com o grau de QI e aprendizado.

Em nosso estudo, dos 33 indivíduos incluídos na pesquisa, 21 relataram apresentar dificuldades sob o aspecto da **cognição** através do escore obtido pelo questionário HUI (questão referente à memória e capacidade de resolução de problemas). Destes 33 indivíduos, 17 apresentaram evidência positiva pelo MEM (HUI 2, $p=0,001$ e HUI 3, $p<0,001$) e 11 pela Extensão Indireta (HUI 2, $p=0,036$ e HUI 3, $p=0,048$). Estes resultados sugerem que o questionário HUI apresenta sensibilidade adequada para detectar possíveis alterações que possam estar presentes nestes indivíduos.

Outro resultado que reforça a hipótese do nosso trabalho é o coeficiente alfa de Cronbach obtido. O alfa de Cronbach é um importante indicador estatístico de fidedignidade de um instrumento psicométrico e quanto maior a correlação entre os itens do instrumento, maior será o valor obtido (POLIT et al. 2004). O coeficiente calculado para os 15 itens do HUI produziu um valor de 0,74 mostrando-se satisfatório para este trabalho. O tempo médio para preenchimento do questionário foi de 7,79 minutos, resultado semelhante ao obtido em nosso estudo prévio de validação do instrumento que foi de 10 minutos (SHIMODA 2005).

Em relação aos instrumentos de avaliação cognitiva, a escolha foi baseada, principalmente, na facilidade e tempo para execução e na disponibilidade destes instrumentos em relação à validação em nosso meio e a combinação com o HUI permitiu a avaliação de outros aspectos

importantes, tais como a sensibilidade do instrumento para detecção de alterações no domínio cognitivo e escore de QV.

Na identificação das alterações cognitivas através de testes específicos, observou-se que os indivíduos apresentaram bom desempenho no teste de Trilha, completando o teste em tempo inferior a 50 segundos no Trilha A e tempo inferior a 110 segundos no teste de Trilha B. No trabalho de KURITA (2006), os indivíduos avaliados apresentaram tempo médio de execução um pouco maior (57,6 segundos no Trilha A e 177,9 segundos no Trilha B).

Para a Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, os indivíduos também apresentaram médias de acertos mais baixas na memória incidental (média=7,2), no reconhecimento (média=8,8) e na memória após 5 minutos (média=9,1). Estes resultados apresentam-se semelhantes aos obtidos por KURITA (2006): média de memória incidental de 6,3 a 7,9 e memória após 5 minutos de 8,4 a 8,8. No aspecto da fluência verbal, nosso estudo mostrou que os indivíduos apresentaram média de 18,67 e média para o desenho do relógio de 9,67, resultados relativamente semelhantes quando comparados aos resultados de KURITA (2006) (15,8-16,3/8,7-10,0 respectivamente)

A aplicação do MEEM em nosso estudo mostrou que, de uma maneira geral, 51,5% dos indivíduos apresentaram resultado positivo para alteração cognitiva e que 33,3% apresentaram alteração na Extensão de Dígitos Indireta. No estudo realizado por HARILA et al. (2009), os sobreviventes da LLA que foram irradiados apresentaram escores mais

baixos na Extensão de Dígitos e no Teste de Trilha A ($p<0,05$) quando comparados ao grupo de indivíduos não irradiados.

Nossos resultados também sugerem pontos importantes para serem investigados. O MEEM produziu valores sugestivos para alteração cognitiva em 63,6% dos indivíduos submetidos ao protocolo do grupo 2 (BFM-86 ou GBTLI-93), 63,6% dos indivíduos submetidos à RC e 44% dos indivíduos que receberam doses de irradiação superior a 1200 cGy. Também apresentou valores para alteração cognitiva em 58,3% dos indivíduos que receberam dexametasona e 38,5% dos indivíduos que receberam prednisona. Já no teste de Extensão Indireta, os resultados não foram tão semelhantes. O teste produziu escores sugestivos de alteração em 40,9% dos indivíduos do grupo 2 do protocolo, 40% dos indivíduos com irradiação em crânio e neuro eixo e em 44,4% dos indivíduos submetidos à doses inferiores a 1200 cGy.

Quanto ao corticosteróide, 46,2% dos indivíduos do grupo da PRED apresentaram escore sugestivo de alteração e apenas 25% dos indivíduos do grupo da DEXA mostraram escores inferiores. Nossos resultados não estão em conformidade com os achados de WABER et al. (2000) que avaliou 44 indivíduos do protocolo 87-01 do *Dana-Farber Cancer Institute* e 23 indivíduos do protocolo 91-01 da mesma instituição. As crianças tratadas no protocolo 87-01 receberam PRED na dose de 40 mg/m²/dia (risco básico) ou 120 mg/m²/dia (alto risco) e os indivíduos tratados no protocolo 91-01 receberam DEXA em dose de 6 mg/m²/dia (risco básico) ou 18 mg/m²/dia (alto risco). As crianças tratadas no protocolo 91-01 apresentaram baixo

desempenho nos testes cognitivos utilizados, sugerindo que a terapia com DEXA pode aumentar o risco para o desenvolvimento de efeitos neurocognitivos tardios. Os nossos resultados podem ser justificados pelo tamanho da amostra utilizada e a realização de um trabalho envolvendo uma casuística maior pode ser necessária para obtenção de outros dados relativos ao uso do corticosteróide.

A partir das concepções apresentadas, a avaliação do domínio cognitivo é, sem dúvida, um grande desafio dentro da oncologia pediátrica. AUGER et al. (2000) já descreviam a importância da adoção de métodos de rastreamento que fossem eficazes na detecção de alterações cognitivas e implementação de intervenções específicas realizadas, principalmente, por expertises na área da neuropsicologia e educação.

Desta forma, optou-se pela utilização do HUI em conjunto com outros instrumentos de avaliação da cognição já consagrados na literatura. No entanto, vale dizer que HUMPL et al. (2001) relatam que a avaliação da QV nas crianças tratadas em uma idade mais precoce pode gerar um escore diferente daquelas tratadas entre a faixa etária pré-escolar à adolescência. No nosso caso não foi previsto que isto pudesse ocorrer, uma vez que a avaliação dos atributos foi baseada na capacidade do indivíduo e não nas suas preferências.

OEFFINGER et al. (2006) demonstraram em seu estudo que o *déficit* cognitivo ocupa a quarta posição dos agravos crônicos apresentados pelos sobreviventes do câncer na infância e que estes indivíduos apresentam risco relativo 10,5 vezes maior de apresentarem *déficit* cognitivo severo quando

comparados com seus irmãos. O estudo também mostrou que os sobreviventes da LLA apresentavam risco de 2,2 vezes maior para desenvolvimento de agravos crônicos e risco 4,1 vezes maior desta condição ser grave ou debilitante quando comparados com os irmãos.

FU et al. (2006) identificaram que 2,7% dos 211 sobreviventes tratados em Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicarágua e Panamá apresentaram nível moderado a grave no atributo da cognição dentro do componente HUI 2 e 23,4% dos sobreviventes no componente HUI 3. O atributo da cognição no HUI 2 obteve o pior escore (média=0,79) e foi o segundo atributo com menor escore no HUI 3 (média=0,82). Neste trabalho, a média geral obtida para o HUI 2 foi de 0,72 e HUI 3 de 0,76.

GRANT et al. (2006) apresentou através de seus resultados que os sobreviventes apresentam maiores morbidades relacionadas aos atributos da emoção com escore médio para o HUI 2 de 0,88 (DP=0,19, mín.=0,00, máx. 1,00) HUI 3 de 0,92 (DP=0,11, mín.=0,33, máx.=1,00) e cognição com escore médio HUI 2 de de 0,92 (DP=0,10, mín=0,66, máx. 1,00) e HUI 3 de 0,89 (DP=0,19, mín.=0,32, máx.=1,00).

Os resultados obtidos em nosso estudo apontaram que o *déficit* cognitivo ocupa a primeira posição dos atributos afetados nos sobreviventes. Em relação aos atributos avaliados pelo HUI, observou-se que 63,6% dos indivíduos apresentaram alteração no domínio da cognição, tanto pelo componente do HUI 2 quanto do HUI 3, seguido da fala (HUI 3) e pelo sentido (HUI 2). Um ponto que chamou nossa atenção na obtenção destes escores é que os indivíduos apontaram a mobilidade (escore médio=0,76), a

audição (escore médio=0,77) e sentido (escore médio=0,77) como os domínios de escore mais baixo quando comparados aos demais escores obtidos. Este dado pode estar relacionado ao fato de que algumas crianças tratadas por LLA da infância podem trazer como sequela tardia, alteração das funções auditivas pela exposição à RC. Para a questão da mobilidade, a pergunta presente no questionário é “Qual das seguintes frases melhor descreve a capacidade do indivíduo, durante a última semana, de andar?” e as respostas esperadas vão desde a plena capacidade para andar pela vizinhança sem dificuldade e sem equipamentos até incapacidade para realizar esta atividade sozinho mesmo com o auxílio de equipamentos. Infere-se aqui um ponto para reflexão: será que os indivíduos compreenderam esta pergunta como uma atribuição puramente **física** (habilidade para) ou como uma questão de **independência** (autonomia para)? Nos deparamos, algumas vezes, com situações onde indivíduos que, mesmo apresentando idade suficiente para assumir seus compromissos e suas próprias decisões, se vêem acompanhados de seus pais durante as consultas de retorno no GEPETTO.

OEFFINGER et al. (2006) ressaltam em seu estudo que indivíduos tratados nos períodos compreendidos entre as décadas de 70 e 80 têm alto risco para o desenvolvimento de condições crônicas de saúde relacionadas ao tratamento antineoplásico recebido, e estes efeitos crônicos podem se manifestar, na sua maioria, como cardiopatias associadas ao uso de antraciclinas e *déficits* cognitivos associados com RC.

Na obtenção dos escores médios segundo protocolo de tratamento utilizado em nosso estudo, observou-se que os indivíduos submetidos ao BFM-86 ou GBTLI-93 obtiveram escore médio de 0,73 (HUI 2) e 0,61 (HUI 3), escores relativamente mais baixos quando comparados com os outros dois grupos (GBTLI-80 e 85 e GBTLI-99). Este dado aponta para dois pontos: 1. o resultado obtido pode ser decorrente do tamanho da amostra utilizada ou 2. os indivíduos que foram submetidos à terapia com MTX-IV (5 g/m² para BFM-86 ou 2 g/m² para GBTLI-93) associado à RC podem apresentar escores de QV mais baixos em relação aos indivíduos expostos à RC e MTX-VO (25 mg/m²/semana) ou somente ao MTX-IV (1g/m²)? SPIEGLER et al. (2006) avaliaram 79 sobreviventes da LLA submetidos ao protocolo adaptado do BFM e os resultados mostraram que não houve detecção de alterações em nenhum dos testes cognitivos entre as crianças tratadas com doses elevadas de MTX-IV. Porém, as crianças tratadas com MTX-IV em altas doses associada com RC obtiveram escores mais baixos quando comparadas com o grupo que não foi exposto à RC.

Em relação à dose de irradiação, os resultados apontaram escores médios mais baixos para os indivíduos submetidos a dose superior de 1200 cGy (HUI 2= 0,743 e HUI 3=0,634) quando comparados com o grupo exposto a dose inferior a 1200 cGy. Remetendo para a informação de que 51,5% dos indivíduos do nosso estudo tinham até 5 anos de idade e 33,3% entre 5 e 9 anos ao diagnóstico, podemos relacionar este resultado com a questão levantada por ROBINSON et al. (2010). O desenvolvimento cognitivo na infância e adolescência é caracterizada, em parte, pela

aquisição e amadurecimento de competências necessárias para processamento das informações cada vez mais complexas. Sendo a memória de trabalho um componente central de muitos destes processos, o *déficit* nesta área pode acarretar em dificuldades de ajustamento psicossocial dos sobreviventes. O estudo realizado por estes autores mostrou que, através de exames de neuro-imagem, os sobreviventes requerem uma quantidade maior de circulação sanguínea na área do córtex cingular quando comparados com grupo controle de indivíduos saudáveis.

Em relação ao tipo de corticosteróide utilizado, nossos resultados sugerem que os sobreviventes que receberam uma combinação da DEXA com a PRED obtiveram escore geral de QV inferior (HUI 2= 0,728 e HUI 3= 0,520) quando comparados com indivíduos que receberam as medicações isoladamente. O uso da DEXA na terapia da LLA na infância ainda merece destaque. A publicação realizada por WABER et al. (2000), mostrou que os indivíduos submetidos à terapia com DEXA eram mais susceptíveis ao desenvolvimento das alterações cognitivas, mas vale observar que estes indivíduos apresentavam pouca idade ao diagnóstico, ou seja, o desenvolvimento das funções cognitivas se mantém ao longo da ontogênese do ser humano, onde o amadurecimento de cada função cognitiva não deve ser vista de forma isolada, mas sim como uma interrelação entre todas elas. Vale lembrar mais uma vez que, em nosso trabalho, metade dos indivíduos foram diagnosticados com até 5 anos de idade.

A avaliação global da QV é um dado bastante importante para que possamos determinar se o escore final obtido está em conformidade com a auto-avaliação do indivíduo.

Estudo conduzido por MAUNSELL et al. (2006) através da avaliação de 1.334 sobreviventes do câncer na infância mostrou que 62,3% dos sobreviventes avaliaram sua QV como muito boa ou excelente *versus* 71,2% dos indivíduos do grupo controle, mostrando que não houve diferença significativa entre os grupos.

Em nosso trabalho, os indivíduos classificaram seu estado geral de saúde como excelente ou muito boa (69,7%) e somente 9,1% classificou como regular. Isto nos remete à questão de que, apesar dos indivíduos serem portadores de alguma sequela tardia (que não seja extremamente limitante ou debilitante) advinda da terapia antineoplásica, muitas vezes esta sequela (relacionada ao domínio cognitivo ou não) não é, necessariamente, traduzida em termos negativos da QV.

Outro ponto a ser observado é que nenhum dos indivíduos envolvidos neste trabalho apresentaram escore indicativo de depressão pelo Inventário de Beck.

No trabalho desenvolvido por da COSTA (2005) com sobreviventes do câncer da infância, a autora observou que somente 4,7% dos indivíduos apresentou sintoma de depressão detectável pelo Inventário de Beck.

PEMBERGER et al. (2005) observaram que, em uma amostra de 78 indivíduos, 85,9% não apresentaram sintomas de depressão detectáveis pelo Inventário de Depressão de Beck. Estes resultados fazem com que os

profissionais reflitam sobre a sensibilidade de determinados instrumentos para detecção de depressão em determinados estados de saúde ou se realmente o grupo de sobreviventes não apresentam depressão. Infere-se aqui a necessidade de uma avaliação mais específica por parte de profissionais especializados.

A importância da questão do rastreamento traz a seguinte reflexão: em países carentes de recursos econômicos na área da saúde onde o sistema de saúde público, muitas vezes, favorece os princípios do tratamento e não da prevenção ou mesmo quando tratamos da questão sobre “a relação do tempo com o dinheiro”, a adoção de instrumentos eficazes e financeiramente viáveis na puericultura, talvez, fosse uma boa alternativa, principalmente quando falamos de intervenções precoces no processo de educação/ ensino da criança. Estes princípios corroboram com a teoria apresentada por VARDY et al. (2007) e KRULL et al. (2008a) que a adoção de um método de avaliação cognitiva eficaz e de baixo custo pode ser extremamente útil na triagem dos indivíduos que podem apresentar algum *déficit* cognitivo como efeito tardio da terapia antineoplásica e estas ferramentas podem fornecer dados importantes para intervenções mais precoces e eficientes.

A introdução de novos métodos que possam auxiliar no acompanhamento das alterações cognitivas dos sobreviventes deve ser considerada. A utilização de métodos complementares, a partir do diagnóstico médico de disfunção cognitiva (como, por exemplo, *déficit* de atenção ou transtorno de aprendizagem) é de extrema importância,

principalmente quando discutimos em termos de disponibilidade de tempo por parte dos indivíduos e profissionais envolvidos no acompanhamento destes sobreviventes, bem como o custo financeiro envolvido. AGUIRRE et al. (2010) defendem a premissa de que a terapia por estímulo cognitivo, através de intervenções psicossociais, melhora as habilidades cognitivas e consequentemente a QV, envolvendo baixo custo quando comparada a outras intervenções.

Em termos da interdisciplinaridade, devemos lembrar que a equipe envolvida no acompanhamento destes indivíduos deve voltar a atenção para além dos agravos agudos decorrentes destes tratamento, pois os efeitos tardios podem (ou não) causar impactos negativos na vida destes indivíduos. A aquisição de competências específicas para este cuidado por parte destes profissionais se torna imperativo, uma vez que as manifestações podem se apresentar somente pelo domínio físico, mas também pela esfera psicossocial, ambiental e espiritual.

Outro ponto que precisamos contextualizar é o fato de que, os “futuros” sobreviventes da terapia antineoplásica, infelizmente, ainda não são completamente isentos do desenvolvimento das sequelas tardias do tratamento, principalmente nos casos de indivíduos submetidos à RC.

O estudo de revisão realizado por BUIZER et al. (2009) descreve que os *déficits* cognitivos nestes sobreviventes podem se desenvolver mesmo na ausência do tratamento radioterápico e podem estar presentes no campo da atenção e da função executiva, influenciando de forma negativa no desempenho acadêmico.

ROBINSON et al. (2010) reforça a teoria de que, se as alterações cognitivas tendem a se tornar mais sutis a partir da introdução de protocolos que substituíram a RC pela QT-IT, torna-se essencial a adoção de uma nova metodologia de pesquisa que seja suficientemente sensível para analisar essas mudanças.

As conclusões realizadas por CAMPBELL et al. (2007) e VARDY et al. (2007) destacam a necessidade da realização de mais estudos prospectivos e longitudinais, com o objetivo de acompanhar as crianças desde o diagnóstico até o seguimento realizado pelo grupo de sobreviventes, a inclusão de grupos controle para que os domínios cognitivos sejam avaliados com maior precisão e realização de trabalhos multicêntricos para grupos específicos, como comparação entre uso da DEXA e da PRED.

Intervenções especiais no campo da educação têm sido propostas por vários autores, com intuito de melhorar o desempenho acadêmico dos sobreviventes. O estudo conduzido por MITBY et al. (2003), incluindo 12.430 sobreviventes do câncer da infância (com 33,9% da amostra representada por sobreviventes da LLA) mostrou que cerca de 25% dos sobreviventes necessitaram a intervenção de um programa especial de ensino. Para os sobreviventes da LLA, a razão de risco foi de 4,4 (IC=95%, 3,75–5,16) quando comparados com os irmãos e foi detectado que o MTX-IT e a RC, administrada isoladamente ou em combinação, elevaram a chance da necessidade do programa especial de ensino. Uma correlação positiva foi encontrada entre altas doses de RC e utilização do programa especial de ensino. Em relação à continuidade deste sobrevivente no meio acadêmico,

os sobreviventes da LLA apresentaram uma razão de risco de 1,6 (1,23-2,16) de não finalizarem seus estudo quando comparados com seus irmãos, nos casos em que não houve a aplicação do programa especial.

HARDY et al. (2011) propõe a utilização de um programa denominado de *Captain's Log* (ou Diário do Capitão). É um programa utilizado em mais de 650 escolas americanas para melhorar as habilidades relacionadas com memória, atenção, concentração, audição, autocontrole, paciência e velocidade de processamento dos alunos.

Vale ressaltar que, a partir da implantação de ações específicas, torna-se importante a aplicação de métodos de mensuração/avaliação do grau de satisfação dos indivíduos após a realização desta intervenção que possam melhorar as habilidades no campo da cognição e, conseqüentemente, na QV destes indivíduos.

Estudo realizado por PATEL et al. (2009) aplicou um questionário de satisfação após a implementação de um programa especial de treino cognitivo e os resultados mostraram que, tanto os indivíduos (3,63) quanto os pais (média 3,64) avaliaram como uma intervenção essencial para a melhoria das alterações cognitivas.

ROBINSON et al. (2010) ainda afirmam que, grande parte das pesquisas sobre disfunções neurocognitivas enfocam seus objetivos na detecção das alterações globais do domínio cognitivo como função executiva, atenção e memória verbal e visuo-espaciais. Porém, a memória de trabalho também deveria receber especial destaque, uma vez que é

responsável pela armazenamento temporário de informações e cumpre um papel ativo no processamento destas informações.

Os resultados obtidos neste trabalho nos fazem refletir sobre o seguinte aspecto: como lidar com as alterações detectadas nesta população? Estes sobreviventes, em sua grande maioria, advindos de um sistema público de saúde (o que é, na maioria das vezes, reflexo direto de sua condição econômica) talvez não tenham acesso a um programa específico para tratamento destes *déficits*. Obtêm-se, então, um novo paradigma relacionado ao acompanhamento destes indivíduos.

Dentro deste contexto, os profissionais devem buscar meios que permitam a avaliação adequada das alterações cognitivas, principalmente por serem considerados métodos preciosos de informações para o direcionamento de uma assistência individualizada, sistematizada e especializada ao sobrevivente do câncer na infância e de sua família.

Faz-se necessária a sensibilização dos serviços de saúde, no sentido de compreenderem a real importância da promoção e melhoria do seu estado de saúde, neste caso, das alterações cognitivas. Diversos autores já defenderam a ideia de que as alterações cognitivas podem ter influência direta no desempenho/papel deste indivíduo na sociedade. Vale lembrar que um dos objetivos do tratamento oncológico pediátrico é que os sobreviventes sejam indivíduos totalmente integrados no convívio social.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

1. O *déficit* cognitivo nos sobreviventes da LLA foi identificado através dos resultados obtidos pelo MEEM e pelo teste de Trilha Indireta. A aplicação do MEEM em nosso estudo mostrou que 51,5% dos indivíduos apresentaram resultado positivo para alteração cognitiva e que 33,3% apresentaram alteração na Extensão de Dígitos Indireta;
2. Do total de 33 indivíduos avaliados, 21 relataram apresentar dificuldades sob o aspecto da **cognição** através do escore obtido pelo questionário HUI, sendo que 17 indivíduos apresentaram evidência positiva pelo MEM e 11 pela Extensão Indireta. Os indivíduos do protocolo BFM-86 ou GBTLI-93 obtiveram menor escore de QV em relação ao grupo dos indivíduos do GBTLI-99 e do GBTLI 80 ou GBTLI-85. De uma forma geral, a maioria dos indivíduos avaliou seu estado geral de saúde com excelente ou muito bom (69,7%). Estes resultados sugerem que o HUI apresenta as características essenciais para a detecção de alterações no domínio da cognição;
3. Em relação às variáveis de tratamento, os indivíduos submetidos ao protocolo BFM-86 ou GBTLI-93 (42,4%), irradiados em crânio (42,4%), com doses superiores a 12 Gy (33,3%) e uso de dexametasona (21,2%) apresentaram resultados indicativos de alteração cognitiva pelo MEEM e os indivíduos submetidos ao protocolo BFM-86 ou GBTLI-93 (27,3%), irradiados em crânio

(24,2%), com doses superiores a 12 Gy (21,2%) e uso de prednisona (18,2%) apresentaram resultados indicativos de alteração cognitiva pelo Teste de Trilha Indireta;

4. Foi incluído um total de 33 indivíduos, sendo a maioria da cor branca (66,7%), tratada pelo sistema de saúde governamental (84,8%), com curso superior incompleto (51,5%) e pertencente à classe B2 (48,5%). Quanto às variáveis clínicas, os indivíduos apresentaram média de 5,4 anos ao diagnóstico, média de 2,25 de tempo de tratamento, média de 23,19 anos na entrevista e média de 15,49 anos fora de terapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abraham A, Appaji L. Cognitive assessment of children with acute lymphoblastic leukemia: preliminary findings. **Indian J Med Paediatr Oncol** 2009; 30:14-9.

Aguirre E, Spector A, Hoe J, et al. Maintenance Cognitive stimulation therapy (CST) for dementia: A single-blind, multi-centre, randomized controlled trial of maintenance CST vs. CST for dementia. **Trials** 2010; 28:11-46.

Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, et al. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. **Psychooncology** 2003; 12:612–619.

Anderson FS, Kunin-Batson AS. Neurocognitive late effects of chemotherapy in children: the past 10 years of research on brain structure and function. **Pediatr Blood Cancer** 2009; 52:159–164.

Almeida OP. Mini mental state examination and the diagnosis of dementia in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr** 1998; 56:605-12.

Armstrong GT. Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: the experience of the childhood cancer survivor study. **Eur J Paediatr Neurol** 2010; 14:298–303.

Askins MA, Moore BD. Preventing neurocognitive late effects in childhood cancer survivors. **J Child Neurol** 2008; 23:1160-71.

Assumpção Jr FB, Kuccznski E, Sprovieri MH, Aranha EMG. Escala de avaliação de QV (AUQEI – Autoquestionnaire qualité de vie enfanté imagé) Validade e confiabilidade de uma escala para QV em crianças de 4 a 12 anos. **Arq Neuropsiquiatr** 2000; 58:119-27.

Auger N, Kelly KP, Bayles A, et al. Consensus statements investigating cognitive consequences fou childhood acute lymphoblastic leukemia. **Semin Oncol Nurs** 2000; 16:298-99.

Barr RD, Sala A. Quality-adjusted survival: a rigorous assessment of cure after cancer during childhood and adolescence. **Pediatr Blood Cancer** 2005; 44:201-4.

Barreire SG, Oliveira OA, Kazama W, Kimura M, Santos VLCG. QV de crianças ostomizadas na ótica das crianças e das mães. **J Pediatr (Rio J)** 2003; 79:55-62.

Blaauwbroek R, Stant AD, Groenier KH, et al. Health-related quality of life and adverse late effects in adult (very) long-term childhood cancer survivors. **Eur J Cancer** 2007; 43:122–13.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh G. An inventory for measuring depression. **Arch Gen Psychiatry** 1961; 4:561-71.

Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. **Blood** 2003; 101:3809-17.

Brandalise SR, Odone V, Pereira W, Andrea M, Zanichelli M, Aranega V. Treatment results of three consecutive Brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-80, GBTLI-82 and -85. ALL Brazilian Group. **Leukemia** 1993; 7 Suppl 2:S142-5.

Brandalise SR, Pinheiro VR, Aguiar SS, et al. Benefits of the intermittent use of 6-mercaptopurine and methotrexate in maintenance treatment for low-risk acute lymphoblastic leukemia in children: randomized trial from the Brazilian Childhood Cooperative Group-Protocol ALL-99. **J Clin Oncol** 2010; 28:1911-18.

Brown RT, Sawyer MG, Antoniou G, et al. Longitudinal follow-up of the intellectual and academic functioning of children receiving central nervous system-prophylactic chemotherapy for leukemia: a four-year final report. **J Dev Behav Pediatr** 1999; 20:373-77.

Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr** 2003; 61:777-81.

Buizer AI, de Sonnevile LM, Veerman AJ. Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: a critical review of the literature. **Pediatr Blood Cancer** 2009; 52:447–54.

Calaminus G, Barr R. Economic evaluation and health-related quality of life. **Pediatr Blood Cancer** 2008; 50:1112-5.

Calaminus G, Weinspach S, Teske C, Göbel U. Quality of Life in children and adolescents with cancer: first results of an evaluation of 49 patients with the PEDQOL® questionnaire. **Klin Padiatr** 2000; 212:211-15.

de Camargo B, Santos MO, Rebelo MS, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. **Int J Cancer** 2010; 126:715-20.

Campbell LK, Scaduto M, Sharp W, et al. A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. **Pediatr Blood Cancer** 2007; 49:65-73.

Cheng J, Liu B, Zhang X, et al. Health-related quality of life in glioma patients in China. **BMC Cancer** 2010, 10:305.

Conklin HM, Helton S, Ashford J, et al. Predicting methylphenidate response in long-term survivors of childhood cancer: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. **J Pediatr Psychol** 2010; 35:144-55.

Costa CL. Avaliação de aspectos psicossociais da população de pacientes fora de tratamento de câncer infantil: qualidade de vida, morbidade psiquiátrica. São Paulo, 2005. 111 p. **Tese** (Doutorado)-Fundação Antonio Prudente.

DeVellis RF. **Scale development: theory and applications**. 2nd ed. London: Thousand Oaks; 2003.

Eiser C, Eiser JR, Stride CB. Quality of life in children newly diagnosed with cancer and their mothers. **Health Qual Life Outcomes** 2005, 3:29.

Eiser C, Davies H, Jenney M, Stride C, Glaser A. HRQOL implications of treatment with dexamethasone for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Pediatr Blood Cancer** 2006; 46:35-9.

Espy KAMI, Kaufmann PM, Kramer JH, et al. Chemotherapeutic CNS prophylaxis and neuropsychologic change in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. **J Pediatr Psychol** 2001; 26:1-9.

Farhi DC, Rosenthal NS. Acute lymphoblastic leukemia. **Clin Lab Med** 2000; 20:17-28.

Figueiredo VLM, Nascimento E. Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. **Psic Teor Pesq** 2007; 23:313-8.

Feeny DH, Torrance GW, Furlong WJ. Health Utilities Index. In: Spilker B, editor. **Quality of Life and pharmacoeconomics in clinical trials**. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p.239-52.

Feeny D, Furlong W, Torrance G, et al. Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system. **Med Care** 2002; 40:113-28.

Felder-Puig R, Frey E, Sonnlleithner G, et al. German cross-cultural adaptation of the Health Utilities Index and its application to a sample of childhood cancer survivors. **Eur J Paediatr** 2000; 159:283-8.

Fluchel M, Horsman JR, Furlong W, et al. Self and proxy-reported health status and health-related quality of life in survivors of childhood cancer in uruguay. **Pediatr Blood Cancer** 2008; 50:838-43.

Fu L, Talsma D, Baez F, et al. Measurement of health-related quality of life in survivors of cancer in childhood in Central America: feasibility, reliability, and validity. **J Pediatr Hematol Oncol** 2006; 28:331-41.

Furlong WJ, Feeny DH, Torrance GW, et al. The Health Utilities Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies. **Ann Med** 2001; 33:375-84.

Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. **Leukemia** 2010; 24:285-97.

Giesler RB, Miles BJ, Cowen ME, Kattan MW. Assessing quality of life in men with clinically localized prostate cancer: development of a new instrument for use in multiple settings. **Qual Life Res** 2000; 9:645-65.

Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the beck depression Inventory and State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian Subjects. **Braz J Med Biol Res** 1996; 29:453-57.

Gorenstein C, Andrade L. Inventário de depressão de Beck: Propriedades Psicométricas da Versão em Português. **Rev Psiq Clin** 1998; 25:245-50.

Grant MM, Rivera LM. Evolution of quality of life in oncology and oncology nursing. In: King CR, Hinds P, editors. **Quality of life from nursing patients perspective: theory, research, practice**. London: Jones & Bartlett Learning; 1998. p.3-22.

Grant J, Cranston A, Horsman J, et al. Health status and health-related quality of life in adolescent survivors of cancer in childhood. **J Adolesc Health** 2006; 38:504-10.

Hall P, Adami HO, Trichopoulos D, et al. Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood: swedish population based cohort study. **BMJ** 2004; 328:19.

Hardy KK, Willard VW, Bonner MJ. Computerized cognitive training in survivors of childhood cancer: a pilot study. **J Pediatr Oncol Nurs** 2011; 28:27-33.

Harila MJ, Winqvist S, Lanning M, Bloigu R, Harila-Saari AH. Progressive neurocognitive impairment in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr Blood Cancer** 2009; 53:156-61.

Harila J, Salo J, Lanning M, Vilkkumaa I Harila-Saari AH. High health-related quality of life among long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr Blood Cancer** 2010; 55:331-6.

Hata M, Ogino I, Aida N, et al. Prophylactic cranial irradiation of acute lymphoblastic leukemia in childhood: outcomes of late effects on pituitary function and growth in long-term survivors. **Int J Cancer** 2001; 96:S117-24.

Hicks MD, Lavender R. Psychosocial practice trends in pediatric oncology. **J Pediatr Oncol Nurs** 2001; 18:143-53.

Hill JM, Kornblith AB, Jones D, et al. A comparative study of the long term psychosocial functioning of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors treated by intrathecal methotrexate with or without cranial radiation. **Cancer** 1998; 82:208-18.

Hinds PS, King C. Nursing and patients perspectives on quality of life. In: King C, Hinds PS, editors. **Quality of life from nursing patients perspective: theory, research, practice**. London: Jones & Bartlett Learning; 1998. p.413-25.

Hinds PS, Gattuso JS, Fletcher A, et al. Quality of life as conveyed by pediatric patients with cancer. **Qual Life Res** 2004; 13:761-72.

Humpl T, Fritsche M, Bartels U, Gutjahr P. Survivors of childhood cancer for more than twenty years. **Acta Oncol** 2001; 40:44-9.

Jarfelt M, Bjarnason R, Lannering B. Young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: spontaneous GH secretion in relation to CNS radiation. **Pediatr Blood Cancer** 2004; 42:582-8.

Kadan-Lottick NS, Brouwers P, Breiger D, et al. A comparison of neurocognitive functioning in children previously randomized to dexamethasone or prednisone in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Blood** 2009; 114:1746-52.

Kaleita TA, Reaman GH, MacLean WE, et al. Neurodevelopmental outcomes of infants with acute lymphoblastic leukemia: a children's cancer group report. **Cancer** 1999; 85:1859-65.

Kesler SR, Tanaka H, Koovakkattu D. Cognitive reserve and brain volumes in pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Brain Imaging Behavior** 2010; 4:256-69.

Kingma A, VanDommelen R, Mooyart E, et al. No major cognitive impairment in young children with acute lymphoblastic leukemia using chemotherapy only: a prospective longitudinal study. **J Pediatr Hematol/Oncol** 2002; 24:106-14.

Krull KR, Okcu MF, Potter B, et al. Screening for neurocognitive impairment in pediatric cancer long-term survivors. **J Clin Oncol** 2008a; 26:4138-43.

Krull KR, Brouwers P, Jain N, et al. Folate pathway genetic polymorphisms are related to attention disorders in childhood leukemia survivors. **J Pediatr** 2008b; 152:101-5.

Kuczynski E, Assumpção FB. Definições atuais sobre o conceito de QV na infância e adolescência. **Pediatria Moderna** 1999; 35:73-78.

Kurita GP. **Alteração cognitiva e o tratamento da dor oncológica**. São Paulo; 2006. [Tese de Doutorado-Universidade de São Paulo].

Langer T, Martus P, Ottensmeier H, Hertzberg H, Beck JD, Meier W. CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part III: neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: impairments of concentration, attention, and memory. **Med Pediatr Oncol** 2002; 38:320-8.

Leite EP, Muniz MTC, Azevedo ACAC, et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com leucemia linfóide aguda. **Rev Bras Saúde Matern Infant** 2007; 413-21.

Leung W, Hudson M, Zhu Y, et al. Late effects in survivors of infant leukemia. **Leukemia** 2000; 14:1185-90.

Lichtenfeld L. Cancer care and survivorship planning: promises and challenges. **J Oncol Practice** 2009; 5:116-8.

Lo Biondo-Wood G, Haber J. **Pesquisa em enfermagem: métodos, avaliação crítica e utilização**. 4^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. Confiabilidade e validade; p.186-99.

Lofstad GE, Reinfjell T, Hestad K, Diseth TH. Cognitive outcome in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy only. **Acta Pædiatrica** 2009; 98:180-6.

Löning L, Zimmermann M, Reiter A, et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Münster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. **Blood** 2000; 95:2770-5.

Lopes LF, De Camargo B, Bianchi A. Os efeitos tardios do tratamento do câncer na infância. **Rev Ass Med Bras** 2000; 46:277-84.

Mabbott DJ, Spiegler BJ, Greenberg ML, Rutka JT, Hyder DJ, Bouffet E. Serial evaluation of academic and behavioral outcome after treatment with cranial radiation in childhood. **J Clin Oncol** 2005; 23:2256-63.

Maunsell E, Pogany L, Barrera M, Shaw AK, Speechley KN. Quality of life among long-term adolescent and adult survivors of childhood cancer. **J Clin Oncol** 2006; 24:2527-35.

Matioli MNPS. **Estudo comparativo do desempenho em testes neuropsicológicos de indivíduos com diagnóstico de doença de Alzheimer e demência vascular.** São Paulo; 2005. [Dissertação de Mestrado-Universidade de São Paulo].

Mennes M, Stiers P, Vandebussche E, et al. Attention and Information processing in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. **Pediatr Blood Cancer** 2005; 44:479-86.

Meeske KA, Siegel S, Globe DR, Mack WJ, Bernstein L. Prevalence and correlates of fatigue in long-term survivors of childhood leukemia. **J Clin Oncol** 2005; 23:5501-10.

Ministério da Educação. **Lei de diretrizes e bases.** Disponível em: <http://portal.mec.gov/arquivos/pdf/ldb.pdf>, [2011 fev 18].

Mitby PA, Robison LL, Whitton JA, et al. Utilization of special education services and educational attainment among long-term survivors of childhood cancer a report from the childhood cancer survivor study **Cancer** 2003; 97:1115-26.

Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, Lilleyman J, Vora A, Eden TOB. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK medical research council ALL97 randomized trial. **Br J Haematol** 2005; 129:734-45.

Moore IM, Espy KA, Kaufmann P, et al. Consequences and central nervous system injury following treatment for childhood leukemia. **Semin Oncol Nurs** 2000; 16:279-90.

Moore IM. Advancing biobehavioral research in childhood cancer. **J Pediatr Oncol Nurs** 2004; 21:128-31.

Moore BD. Neurocognitive outcomes in survivors of childhood cancer. **J Pediatr Psychology** 2005; 30:51-63.

Moll J, de Oliveira-Souza R, Moll FT, Bramati IE, Andreiuolo PA. The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail making test. **Arq Neuropsiquiatr** 2002; 60:900-5.

Montour-Proulx I, Kuehn SM, Keene DL, et al. Cognitive changes in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only according to the Pediatric Oncology Group 9605 protocol. **J Child Neurol** 2005; 20:129-33.

Mulhern RK, Horowitz ME, Ochs J. Assessment of quality of life among pediatric patients with cancer: psychological assessment. **J Consult Clin Psychol** 1989; 1:130-35.

[NCI] National Cancer Institute. **Estimated number of cancer survivors in the United States from 1971 to 2005.** Available from: <URL:<http://plan2009.cancer.gov/pdf/nci2009plan.pdf>>. [2011 jan 15].

Nathan PC, Furlong W, Barr RD. Challenges to the measurement of health-related quality of life in children receiving cancer therapy. **Pediatr Blood Cancer** 2004; 43:215-23.

Nathan PC, Patel SK, Dilley K, et al. Guidelines for Identification of, advocacy for, and intervention in neurocognitive problems in survivors of childhood cancer a report from the children's oncology group. **Arch Pediatr Adolesc Med** 2007; 161:798-806.

Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R; Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: cognitive and functional evaluation. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology]. **Arq Neuropsiquiatr** 2005; 63:720-7.

Oeffinger KC, Mertens C, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. **N Engl J Med** 2006; 355:1572-82.

Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, et al. The international incidence of childhood cancer. **Int J Cancer** 1988; 42:511-20.

Patel SK, Katz ER, Richardson R, Rimmer M, Kilian S. Cognitive and problem solving training in children with cancer: a pilot project. **J Pediatr Hematol Oncol** 2009; 31:670-77.

Pemberger S, Jagsch R, Frey E, et al. Quality of life in long-term childhood cancer survivors and the relation of late effects and subjective well-being. **Support Care Cancer** 2005; 13:49-56.

Pereira WV. **Aspectos epidemiológicos, biotipologia e evolução do tratamento da leucemia linfocítica aguda na infância e adolescência no Rio Grande do Sul**. São Paulo; 2010. [Tese de Doutorado-Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo]

Peterson CC, Johnson E, Ramirez LY, et al. A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of chemotherapy-only treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr Blood Cancer** 2008; 51:99-104.

Picado SBR, Castro CC, Casella EB, Cristófani M, Filho VO. Avaliação de parâmetros evolutivos e alterações de imagens em 28 crianças sobreviventes de leucemia linfoblástica aguda (LLA) fora de terapia há 5 anos ou mais conforme o tipo de profilaxia em sistema nervoso central. **Rev Pediatr** 1998; 20:179-90.

Pinto D. Uma análise linguística da adaptação brasileira do inventário beck de depressão. **J Bras Psiq** 1997; 46:249-53.

Pogany L, Barr RD, Shaw A, Speechley KN, Barrera M, Maunsell E. Health status in survivors of cancer in childhood and adolescence. **Qual Life Res** 2006; 15:143-57.

Polit DF, Beck CT, Hungler BP. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem**. 5[ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. Análise dos dados de pesquisa; p.309-55.

Pui CH, Evans W. Drug therapy: treatment of acute lymphoblastic leukemia. **N Engl J Med** 2006; 354:166-78.

Pui CH. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program** 2006:142-6.

Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. **Blood** 1994; 84:3122-33.

Ribeiro KB, Lopes LF, de Camargo B. Trends in childhood leukemia mortality in Brazil and correlation with social inequalities. **Cancer** 2007; 110:1823-31.

Riehm H, Feickert HJ, Schrappe M, Henze G, Schellong G: Therapy results in five ALL-BFM studies since 1970. Implications of risk factors for prognosis. **Haematol Blood Transfus** 1987; 30:139-46.

Rigon H, Lopes LF, Latorre MR, et al. The GEPETTO program for surveillance of long-term survivors of childhood cancer: a preliminary report from a single institution in Brazil. **Med Pediatr Oncol** 2003; 40:405-6.

Robison LL. The childhood cancer survivor study: a resource for research of long-term outcomes among adult survivors of childhood cancer. **Minn Med** 2005; 88:45-9.

Robinson KE, Livesay KL, Campbell LK, et al. Working memory in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia: functional neuroimaging analyses. **Pediatr Blood Cancer** 2010; 54:585-90.

Shimasaki N, Mori T, Torii C, et al. Influence of MTHFR and RFC1 polymorphisms on toxicities during maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia or lymphoma. **J Pediatr Hematol Oncol** 2008; 30:347-52.

Shimoda S, de Camargo B, Horsman J, et al. Translation and cultural adaptation of Health Utilities Index (HUI) Mark 2 (HUI2) and Mark 3 (HUI3) with application to survivors of childhood cancer in Brazil. **Qual Life Res** 2005; 14:1407-12.

Shimoda S. **QV dos sobreviventes do câncer pediátrico em uma instituição brasileira**. São Paulo; 2005. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

Shimoda S, Horsman J, Furlong W, Barr RD, de Camargo B. Disability and health-related quality of life in long-term survivors of cancer in childhood in Brazil. **J Pediatr Hematol Oncol** 2008; 30:563-70.

Shusterman S, Meadows AT. Long term survivors of childhood leukemia. **Curr Opin Hematol** 2000; 7:217-22.

Spencer J. The Role of Cognitive Remediation in childhood cancer survivors experiencing neurocognitive late effects. **J Pediatr Oncol Nurs** 2006; 26:321-5.

Spiegler BJ, Kennedy K, Maze R, et al. Comparison of long-term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation or high-dose or very high-dose intravenous methotrexate. **J Clin Oncol** 2006; 24:3858-64.

Spilker B. **Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials**. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott- Raven;1996. Introduction; p.1-10.

Streiner DL, Norman GR. **Health measurement scales: a practical guide do their development and use**. 3 ed. Oxford: Oxford Univerisy Press; 2003.

Surtees R, Clelland J, Hann I. Demyelination and single-carbon transfer pathway metabolites during the treatment of acute lymphoblastic leukemia: CSF studies. **J Clin Oncol** 1998; 16:1505-11.

Temming P, Jenney MEM. The neurodevelopmental sequelae of childhood leukaemia and its treatment. **Arch Dis Child** 2010; 95:936-40.

Torrance GW, Feeny DH, Furlong WJ, Barr RD, Zhang Y, Wang Q. Multi-attribute utility function for a comprehensive health status classification system: Health Utilities Mark 2. **Med Care** 1996; 34:702-22.

Van Dongen-Melman JEWM, De Groot A, Van Dongen JJM, et al. Cranial irradiation is the major cause of learning problems in children treated for leukemia and lymphoma: a comparative study. **Leukemia** 1997; 11:1197-200.

van Kooten Niekerk PB, Schmiegelow K, Schroeder H. Influence of methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms and coadministration of antimetabolites on toxicity after high dose methotrexate. **Eur J Haematol** 2008; 81:391-98.

Vardy J, Rourke S, Tannock F. Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: a review of published studies and recommendations for future research. **J Clin Oncol** 2007; 25:2455-63.

Veerman AJ, Hahlen K, Kamps WA, et al. High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. Results of protocol ALLVI from the dutch childhood leukemia study group. **J Clin Oncol** 1996; 14:911-18.

Vitiello APP, Ciríaco JGM, Takahashi DY, Nitrini R, Caramelli P. Avaliação cognitiva breve de indivíduos atendidos em ambulatório de neurologia geral **Arq Neuropsiquiatr** 2007; 65:299-303.

Vora A. Acute lymphoblastic leukemia: optimizing treatment strategies in children. **Paediatr Drugs** 2002; 4:405-16.

Von der Weid N. Late effects in long-term survivors of ALL in childhood: experiences from the SPOG late effects study. **Swiss Med Wkly** 2001; 131:180-7.

Waber DP, Tarbell NJ. Toxicity of CNS prophylaxis for childhood leukemia. **Oncology (Williston Park)** 1997; 11:259-64; discussion 264-5.

Waber, DP; Carpentieri C, Klar N, et al. Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. **J Pediatr Hematol/Oncol** 2000; 22:06-213.

Waber DP, Silverman LB, Catania L, et al. Outcomes of a randomized trial of hyperfractionated cranial radiation therapy for treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia: therapeutic efficacy and neurotoxicity. **Clin Oncol** 2004; 22:2701-7.

Zebrack BJ, Yi J, Petersen L, Ganz PA. The impact of cancer and quality of life for long-term survivors. **Psycho-Oncology** 2008; 17:891-900.

Zeltzer LK, Lu Q, Leisenring W, et al. Psychosocial outcomes and health-related quality of life in adult childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study cancer. **Epidemiol Biomarkers Prev** 2008; 17:435-46.

Ziegler DS, Dalla Pozza L, Waters KD, Marshall GM. Advances in childhood leukaemia: successful clinical-trials research leads to individualised therapy. **Med J Aust** 2005; 182:78-81.

Ziereisen F, Dan B, Azzi N, et al. Reversible acute methotrexate leukoencephalopathy: atypical brain MR imaging features. **Pediatr Radiol** 2006; 36:205-212.

Anexo 1 - Critério de Classificação Brasil

CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL

A adoção do mercado a um Critério de Classificação Econômica comum, restabelece a unidade dos mecanismos de avaliação do potencial de compra dos consumidores, após alguns anos de existência de dois critérios.

O novo sistema, batizado de Critério de Classificação Econômica Brasil, enfatiza sua função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de "classes sociais". A divisão de mercado definida pelas entidades é, exclusivamente de classes econômicas.

SISTEMA DE PONTOS

Posse de itens

	Não tem	T E M			
		1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	2	3	4	5
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	2	3	4	4
Automóvel	0	2	4	5	5
Empregada mensalista	0	2	4	4	4
Aspirador de pó	0	1	1	1	1
Máquina de lavar	0	1	1	1	1
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	2	2	2	2
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	1	1	1

Grau de Instrução do chefe de família

Analfabeto / Primário incompleto	0
Primário completo / Ginásial incompleto	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	2
Colegial completo / Superior incompleto	3
Superior completo	5

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	PONTOS	TOTAL BRASIL (%)
A1	30-34	1
A2	25-29	5
B1	21-24	9
B2	17-20	14
C	11-16	36
D	6-10	31
E	0-5	4

Empregada doméstica

Considerar apenas os empregados mensalistas, isto é, aqueles que trabalham pelo menos 5 dias por semana, durnam ou não no emprego. Não esquecer de incluir babás, motoristas, cozinheiras, copeiras, arrumadeiras, considerando sempre os mensalistas.

Aspirador de Pó

Considerar mesmo que seja portátil e também máquina de limpar a vapor (Vaporetto).

Máquina de Lavar

Perguntar sobre máquina de lavar roupa, mas quando mencionado espontaneamente o tanquinho deve ser considerado.

Videocassete e/ou DVD

Verificar presença de qualquer tipo de vídeo cassete ou aparelho de DVD.

Geladeira e Freezer

No quadro de pontuação há duas linhas independentes para assinalar a posse de geladeira e freezer respectivamente. A pontuação entretanto, não é totalmente independente, pois uma geladeira duplex (de duas portas), vale tantos pontos quanto uma geladeira simples (uma porta) mais um freezer.

As possibilidades são:

Não possui geladeira nem freezer	0 ponto
Possui geladeira simples (não duplex) e não possui freezer	2 pontos
Possui geladeira de duas portas e não possui freezer	3 pontos
Possui geladeira de duas portas e freezer	3 pontos
Possui freezer mas não geladeira (caso raro mas aceitável)	1 ponto

Observações Importantes

Este critério foi construído para definir grandes classes que atendam às necessidades de segmentação (por poder aquisitivo) da grande maioria das empresas. Não pode, entretanto, como qualquer outro critério, satisfazer todos os usuários em todas as circunstâncias. Certamente há muitos casos em que o universo a ser pesquisado é de pessoas, digamos, com renda pessoal mensal acima de US\$ 50.000. Em casos como esse, o pesquisador deve procurar outros critérios de seleção que não o CCEB.

A outra observação é que o CCEB, como os seus antecessores, foi construído com a utilização de técnicas estatísticas que, como se sabe, sempre se baseiam em coletivos. Em uma determinada amostra, de determinado tamanho, temos uma determinada probabilidade de classificação correta, (que, esperamos, seja alta) e uma probabilidade de erro de atividades profissionais. Veículos de uso misto (lazer e profissional) não devem ser considerados.

classificação (que, esperamos, seja baixa). O que esperamos é que os casos incorretamente classificados sejam pouco numerosos, de modo a não distorcer significativamente os resultados de nossa investigação.

Nenhum critério, entretanto, tem validade sob uma análise individual. Afirmarções freqüentes do tipo “... *conheço um sujeito que é obviamente classe D, mas pelo critério é classe B...*” não invalidam o critério que é feito para funcionar estatisticamente. Servem porém, para nos alertar, quando trabalhamos na análise individual, ou quase individual, de comportamentos e atitudes (entrevistas em profundidade e discussões em grupo respectivamente). Numa discussão em grupo um único caso de má classificação pode pôr a perder todo o grupo. No caso de entrevista em profundidade os prejuízos são ainda mais óbvios. Além disso, numa pesquisa qualitativa, raramente uma definição de classe exclusivamente econômica será satisfatória.

Portanto, é de fundamental importância que todo o mercado tenha ciência de que o CCEB, ou qualquer outro critério econômico, não é suficiente para uma boa classificação em pesquisas qualitativas. Nesses casos deve-se obter além do CCEB, o máximo de informações (possível, viável, razoável) sobre os respondentes, incluindo então seus comportamentos de compra, preferências e interesses, lazer e hobbies e até características de personalidade.

Uma comprovação adicional da conveniência do Critério de Classificação Econômica Brasil é sua discriminação efetiva do poder de compra entre as diversas regiões brasileiras, revelando importantes diferenças entre elas.

Distribuição da população por região metropolitanas

CLASSE	TOTAL	GDE FORT	GDE REC	GDE SALV	GDE BH	GDE RJ	GDE SP	GDE CUR	GDE POA	DF
A1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3
A2	5	4	4	4	5	4	6	5	5	9
B1	9	5	5	6	8	9	10	10	7	9
B2	14	7	8	11	13	14	16	16	17	12
C	36	21	27	29	38	39	38	36	38	34
D	31	45	42	38	32	31	26	28	28	28
E	4	17	14	10	4	3	2	5	5	4

Renda familiar por classes

Classe	Pontos	Renda média familiar (R\$)
A1	30 a 34	7.793
A2	25 a 29	4.648
B1	21 a 24	2.804
B2	17 a 20	1.669
C	11 a 16	927
D	6 a 10	424
E	0 a 5	207

Anexo 2 - Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa - CEP



**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 31 de Janeiro de 2008.

À
Dra. Beatriz de Camargo

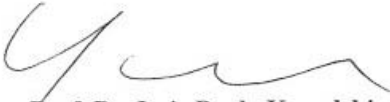
Ref.: Projeto de Pesquisa nº 1015/07
“Correlação de déficit cognitivo com qualidade de vida nos sobreviventes da leucemia linfóide”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Antonio Prudente - Hospital A.C. Camargo, em sua última reunião de 11/12/2007, aprovaram a realização do estudo em referência, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Teste de trilhas (parte A), Teste de trilhas (parte B), Mini-exame do Estado Mental, Extensão de Dígitos, Bateria Breve de rastreio cognitivo, Inventário de depressão de Beck, Questionário de 15 itens para preenchimento por terceiros – Avaliação do estado de saúde durante uma semana e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do pesquisador com resoluções do CNS;
- Declaração sobre o plano de recrutamento dos sujeitos de pesquisa, circunstâncias e responsáveis pela obtenção do TCLE;
- Declaração sobre os dados coletados, publicação dos dados e propriedade das informações geradas;
- Declaração de infra-estrutura e instalações;
- Justificativa da não apresentação do orçamento financeiro;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Pediatria.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 6 meses.

Atenciosamente,


Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 3 – Autorização para uso do instrumento HUI



Health Utilities Inc.
88 Sydenham Street, Dundas, Ontario, Canada L9H 2V3
Telephone (905) 525-9140, extension 22389; Fax (905) 627-7914
www.healthutilities.com

USER LICENSING AGREEMENT

1. Secrecy, Protection of Work and Intellectual Property Rights

Health Utilities Inc. (HUI Inc.) owns and shall retain copyright and all other intellectual property rights to all questionnaires, procedure manuals, coding algorithms and other technical information that it develops and distributes (the Ainformation@). This information is not for public release and HUI Inc. retains the exclusive distribution rights to this information. The User will have no rights in and to the same. The User shall not in any way do anything to infringe upon, harm or contest the ownership or validity of the HUI Inc's copyright or intellectual property rights as described herein. The User shall promptly notify HUI Inc. in writing of any and all infringements or misuses of HUI Inc. copyright which come to a User attention. The User shall co-operate with HUI Inc. to stop any such infringement.

All HUI Inc. technical documents, such as questionnaires and procedures manuals, used by the User will contain the following copyright notice: Health Utilities Inc., Dundas ON Canada

The User will not divulge or disseminate HUI Inc. questionnaires, procedure manuals, coding algorithms or other technical information in whole or in part to any person outside a written licensing agreement.

2. Permission and Licensing Terms for Use of HUI Inc. Proprietary Materials and Information

Permission to use HUI Inc. proprietary materials (e.g., questionnaires and procedure manuals) and proprietary information (e.g., algorithms for converting sets of questionnaire responses into HUI attribute levels) is granted under license. These materials and information may be used only with written permission from HUI Inc. and under the terms of the license.

Permission for use of HUI Inc. proprietary materials and information is granted one project at a time, and the User will obtain permission in writing from an authorized representative of HUI Inc. to use or modify or distribute these materials or information.

HUI Inc. grants non-exclusive, non-transferable license to use its materials and information in one project. This license does not permit selling, distributing, commercially exploiting or making the materials or information available on a network or through remote access technology.

All reports and publications by the User will reference appropriate HUI-related background published manuscripts, and HUInc. questionnaires and procedures manuals, according to the usual rules of citation.

3. Disclaimer

While all due diligence and care has been taken in the preparation of all HUInc proprietary materials to ensure they are of the highest possible quality and mistake free, HUInc. provides such materials and information As is@. HUInc. does not guarantee the materials and information nor provide warranties whatsoever, either expressed or implied, including, but not limited to, implied warranties of merchantability or fitness for a particular purpose. Users assume the entire risk as to quality and performance of the materials and information. HUInc. does not guarantee or warrant its copyright in the materials and information provided to the Client. In no event shall HUInc. be liable for any indirect, special, consequential or incidental damages or claims for loss of business or loss of profits, even if HUInc. shall have been advised of the possibility of such potential loss or damage.

4. Term

This Agreement shall be effective for the duration of the study as named in paragraph 6. Licensee.

5. Governing Law

This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the Province of Ontario, Canada.

6. Licensee

HUInc is pleased to grant license to **Sandra Shimoda** at **Hospital do Cancer** on **July 5, 2006** for use in “**Prevalence and correlation of neurocognitive dysfunction with quality of life of ALL survivors**” of the following instruments **HUI23S1BR.15Q, HUI23-15Q.MNL.**

7. HUInc Authorized Signature

_____: John Horsman, Health Utilities
Inc., 88 Sydenham Street, Dundas, ON, Canada L9H 2V3.



Health Utilities Inc.

88 Sydenham Street, Dundas, Ontario, Canada L9H 2V3

Telephone (905) 525-9140, extension 22389 / 22377

Fax (905) 627-7914

www.healthutilities.com

July 5, 2006

Sandra Shimoda
Nurse
Hospital do Cancer
Rua Tamandare, 842
Sao Paulo, Brazil

HUInc File #: 20060518-01
FedEx Tracking #: 8381-3452-2564

Dear : Ms. Shimoda

Re: HUI® instrumentation for "Prevalence and correlation of neurocognitive dysfunction with quality of life of ALL survivors"

Please find enclosed a copy of the following documents for the above named study, in response to your recent request:

1. HUI23S1BR.15Q: Health Utilities Index Mark 2 and Mark 3 (HUI2/3) 15-item Questionnaire for Self-Administered, self-Assessed, 1-week Health Status Assessment, Portuguese-language version;
2. Health Utilities Index (HUI®) Procedure Manual: Algorithm for Determining HUI Mark2 (HUI2)/Mark 3 (HUI3) Health Status Classification Levels, Health States, Health-Related Quality of Life Utility Scores and Single-Attribute Level Utility Scores from 15-item Self-Administered Health Status Questionnaires;
3. Reprint of Furlong et al., The Health Utilities Index (HUI®) system for assessing health-related quality of life in clinical studies, in the Special Section: Health-Related Quality of Life in Clinical Studies, Annals of Medicine, 2001; 33: pp 375-384;
4. Reprint of Horsman et al., The Health Utilities Index (HUI®): concepts, measurement properties and applications, Health and Quality of Life Outcomes 2003, 1:54. also available online from <http://www.hqlo.com/content/1/1/54>;
5. HUI2/3 Health-State Classification Systems;
6. HUI® Service Centre brochure; and
7. HUInc. Invoice #324....

Items #1 & #2 are the components of the HUI instruments that you requested.

HUInc. would like to congratulate you on your successful grant application. We are pleased to grant permission for the enclosed copyrighted documents to be used in the "Prevalence and correlation of neurocognitive dysfunction with quality of life of ALL survivors" study.

Thank you for your interest in the HUI and good luck with the data analysis for your study. We look forward to seeing some published results. If you require additional information or clarification, please do not hesitate to contact me.

Best wishes

John

John R. Horsman
Coordinator, HUI® Service Centre
horsmanj@mcmaster.ca

as per
Health Utilities Inc.
88 Sydenham Street
Dundas, ON Canada L9H 2V3

Anexo 4 – Questionário HUI

HUI23P1Br.15Q

Health Utilities Index Mark 2 e Mark 3(HUI2/3)
Questionário de 15 itens para preenchimento por terceiros
Avaliação do estado de saúde durante uma semana

Número de identificação do indivíduo: _____

Nome do indivíduo: _____

Data do preenchimento deste questionário: _____

1. Qual das seguintes frases melhor descreve a capacidade do indivíduo, durante a última semana, de enxergar bem o suficiente para ler um jornal?

- a) capaz de enxergar bem o suficiente sem óculos ou lentes de contato.
- b) capaz de enxergar bem o suficiente com óculos ou lentes de contato.
- c) incapaz de enxergar bem o suficiente mesmo com óculos ou lentes de contato.
- d) incapaz de enxergar de modo algum.

2. Qual das seguintes frases melhor descreve a capacidade do indivíduo, durante a última semana, de enxergar bem o suficiente para reconhecer um amigo do outro lado da rua?

- a) capaz de enxergar bem o suficiente sem óculos ou lentes de contato.
- b) capaz de enxergar bem o suficiente com óculos ou lentes de contato.
- c) incapaz de enxergar bem o suficiente mesmo com óculos ou lentes de contato.
- d) incapaz de enxergar de modo algum.

3. Qual das seguintes frases melhor descreve a capacidade do indivíduo, durante a última semana, de ouvir o que foi dito em uma conversa em um grupo com pelo menos 3 outras pessoas?

- a) capaz de ouvir o que foi dito sem aparelho de surdez
- b) capaz de ouvir o que foi dito com aparelho de surdez
- c) incapaz de ouvir o que foi dito mesmo com aparelho de surdez
- d) incapaz de ouvir o que foi dito mas não utilizou aparelho de surdez
- e) incapaz de ouvir de modo algum

4. Qual das seguintes frases melhor descreve a capacidade do indivíduo, durante a última semana, de ouvir o que foi falado em uma conversa com uma outra pessoa em um ambiente tranquilo?

- a) capaz de ouvir o que foi dito sem aparelho de surdez
- b) capaz de ouvir o que foi dito com aparelho de surdez
- c) incapaz de ouvir o que foi dito mesmo com aparelho de surdez
- d) incapaz de ouvir o que foi dito mas não utilizou aparelho de surdez
- e) incapaz de ouvir de modo algum

5. Qual das seguintes frases melhor descreve a capacidade do indivíduo, durante a última semana, de ser compreendido enquanto fala a sua própria língua com pessoas que não o conhecem?

- a) capaz de ser compreendido completamente.
- b) capaz de ser compreendido parcialmente.
- c) incapaz de ser compreendido.
- d) incapaz de falar de modo algum

6. Qual das seguintes frases melhor descreve a capacidade do indivíduo, durante a última semana, de ser compreendido enquanto fala a sua própria língua com pessoas que o conhecem bem?

- a) capaz de ser compreendido completamente.
- b) capaz de ser compreendido parcialmente.
- c) incapaz de ser compreendido.
- d) incapaz de falar de modo algum

7. Qual das seguintes frases melhor descreve o estado emocional do indivíduo durante a última semana?

- a) feliz e interessado na vida.
- b) um tanto feliz
- c) um tanto infeliz
- d) muito infeliz
- e) tão infeliz que não vale a pena viver

8. Qual das seguintes frases melhor descreve a dor e o desconforto experimentado pelo indivíduo durante a última semana?

- a) livre de dor e desconforto
- b) dor ou desconforto de leve a moderado, que não impediu nenhuma atividade
- c) dor ou desconforto moderado, que impediu algumas poucas atividades
- d) dor ou desconforto de moderado a severo, que impediu algumas atividades
- e) dor ou desconforto severo, que impediu a maior parte das atividades

9. Qual das seguintes frases melhor descreve a capacidade do indivíduo, durante a última semana, de andar?

- a) capaz de andar pela vizinhança sem dificuldade e sem equipamentos
- b) capaz de andar pela vizinhança com dificuldade, mas não requer o auxílio de equipamentos ou ajuda de outra pessoa
- c) capaz de andar pela vizinhança com o auxílio de equipamentos, mas sem a ajuda de outra pessoa
- d) capaz de andar somente curtas distâncias com equipamentos e requer uso de cadeira de rodas para andar pela vizinhança
- e) incapaz de andar sozinho mesmo com o auxílio de equipamentos.

10. Qual das seguintes frases melhor descreve a capacidade do indivíduo, durante a última semana, de usar suas mãos e dedos?

- a) uso completo das duas mãos e dos dez dedos
- b) limitações no uso das mãos ou dos dedos, mas não requer equipamentos especiais ou ajuda de outra pessoa
- c) limitações no uso das mãos ou dos dedos, mas independente com o uso de equipamentos especiais (não requer ajuda de outra pessoa)
- d) limitações no uso das mãos ou dos dedos, requerendo a ajuda de outra pessoa para algumas tarefas (não independente, mesmo com o uso de equipamentos especiais)
- e) limitações no uso das mãos ou dos dedos, requerendo ajuda de outra pessoa para a maioria das tarefas (não independente, mesmo com o uso de equipamentos especiais)

11. Qual das seguintes frases melhor descreve a capacidade do indivíduo, durante a última semana, de lembrar das coisas?

- a) capaz de lembrar a maior parte das coisas
- b) um tanto esquecido
- c) muito esquecido
- d) incapaz de lembrar qualquer coisa de modo algum.

12. Qual das seguintes frases melhor descreve a capacidade do indivíduo, durante a última semana, de pensar e resolver problemas do dia-a-dia?

- a) capaz de pensar claramente e resolver os problemas do dia-a-dia
- b) teve um pouco de dificuldade quando tentou pensar e resolver os problemas do dia-a-dia
- c) teve alguma dificuldade quando tentou pensar e resolver os problemas do dia-a-dia
- d) teve muita dificuldade quando tentou pensar e resolver os problemas do dia-a-dia
- e) incapaz de pensar ou resolver os problemas do dia-a-dia.

13. Qual das seguintes frases melhor descreve a capacidade do indivíduo, durante a última semana, de realizar atividades básicas do dia-a-dia?

- a) comer, tomar banho, vestir-se e utilizar o vaso sanitário normalmente
- b) comer, tomar banho, vestir-se e utilizar o vaso sanitário sozinho, porém com dificuldade
- c) requer equipamento específico para conseguir comer, tomar banho, vestir-se ou utilizar o vaso sanitário sozinho
- d) requer ajuda de outra pessoa para comer, tomar banho, vestir-se ou utilizar o vaso sanitário.

14. Qual das seguintes frases melhor descreve o estado emocional do indivíduo durante a última semana?

- a) geralmente feliz e livre de preocupações
- b) ocasionalmente aborrecido, zangado, irritado, ansioso ou deprimido
- c) frequentemente aborrecido, zangado, irritado, ansioso ou deprimido
- d) quase sempre aborrecido, zangado, irritado, ansioso ou deprimido
- e) extremamente aborrecido, zangado, irritado, ansioso ou deprimido a ponto de necessitar de ajuda profissional

15. Qual das seguintes frases melhor descreve a dor ou desconforto sentido pelo indivíduo durante a última semana?

- a) livre de dor e desconforto
- b) dor ou desconforto ocasionais. Desconforto é aliviado com o uso de medicações que não requerem prescrição médica, ou através de atividades de auto-controle, sem a interrupção das atividades normais
- c) dor ou desconforto freqüentes. Desconforto é aliviado com medicações que requerem prescrição médica com interrupção ocasional das atividades normais
- d) dor ou desconforto freqüentes; freqüente interrupção das atividades normais. Desconforto é aliviado com o uso de medicações controladas
- e) dor ou desconforto severos. Dor não é aliviada com medicações e leva a constante interrupção das atividades normais

16. No geral, como você avaliaria a saúde do indivíduo durante a última semana?

- a) excelente
- b) muito boa
- c) boa
- d) regular
- e) péssima

17. Quem forneceu as informações utilizadas para responder às questões deste questionário? (por favor, indique todas as respostas que forem aplicáveis)

- a) a pessoa que preencheu este questionário
- b) o próprio indivíduo
- c) outros. Coloque o grau de parentesco entre o indivíduo e cada pessoa que forneceu as informações _____

18. Quem preencheu as respostas neste questionário?

- a) marido ou esposa do indivíduo
- b) pai ou mãe do indivíduo
- c) filho/a do indivíduo
- d) amigo do indivíduo
- e) profissional da saúde
- f) o próprio indivíduo
- g) outra pessoa (especifique): _____

Muito Obrigado por responder a este questionário.

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1) Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou seu representante legal

Nome do paciente: _____
Doc. de identidade: _____ data de nascimento : _____
Endereço: _____ apto _____
Bairro: _____ cidade: _____ estado: _____ cep: _____
Telefone(s) para contato: () _____
Nome do representante legal: _____
Doc. de identidade: _____ data de nascimento : _____
Endereço: _____ apto _____
Bairro: _____ cidade: _____ estado: _____ cep: _____
Telefone(s) para contato: () _____

2) Dados sobre a pesquisa

- Título da pesquisa: Correlação de *déficit* cognitivo com QV nos sobreviventes da leucemia linfóide aguda.
- Pesquisadora principal: Beatriz de Camargo CRM 34869 - SP
- Avaliação de risco: sem risco

3) Explicações do pesquisados ao sujeito da pesquisa ou seu representante legal

Este trabalho tem por objetivo avaliar as funções mentais nos sobreviventes da leucemia linfóide aguda. Para isto, gostaria de contar com sua participação. Será necessária sua permissão para entrevistá-lo(a). Nesta entrevista farei perguntas sobre seu estado de saúde atual e o(a) senhor(a) responderá a outros instrumentos que avaliam suas funções mentais como memória, atenção, entre outras. As informações são confidenciais e utilizadas apenas para fins científicos. Será garantido o anonimato de suas respostas.

4) Esclarecimentos dados pelo pesquisador sobre garantias do sujeito da pesquisa

- Acesso, em qualquer momento, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa;
- Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo;
- Garantia de confidencialidade, privacidade e sigilo.

5) Consentimento pós- esclarecido

Declaro que, após ter sido convenientemente esclarecido dos benefícios deste estudo e de ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar da presente pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

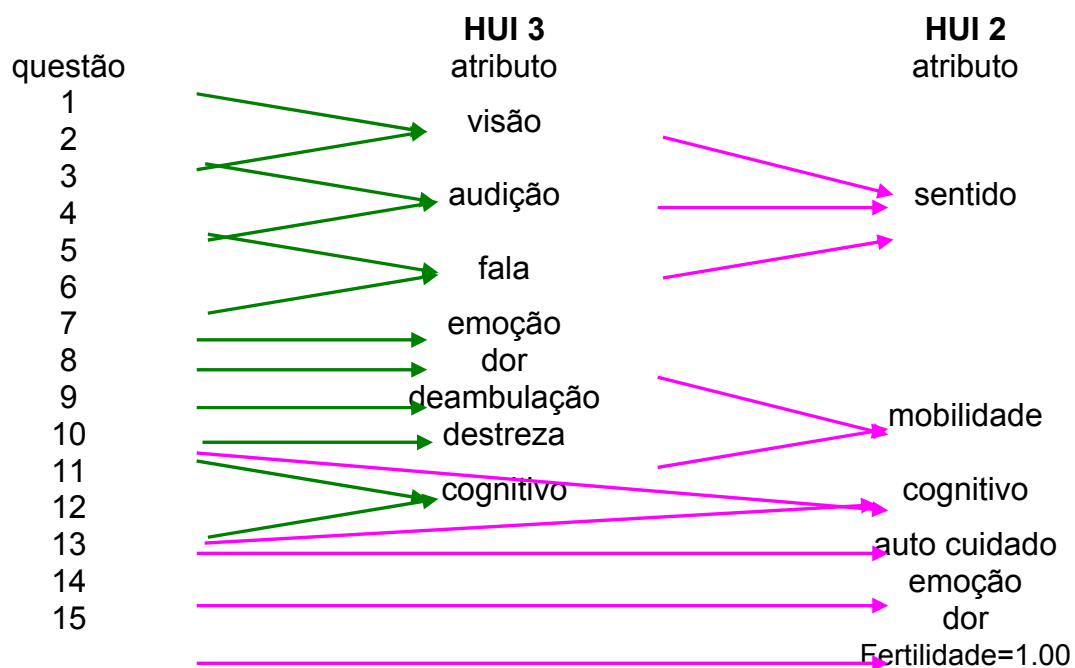
Assinatura do sujeito da pesquisa
ou representante legal.

Assinatura do pesquisador.

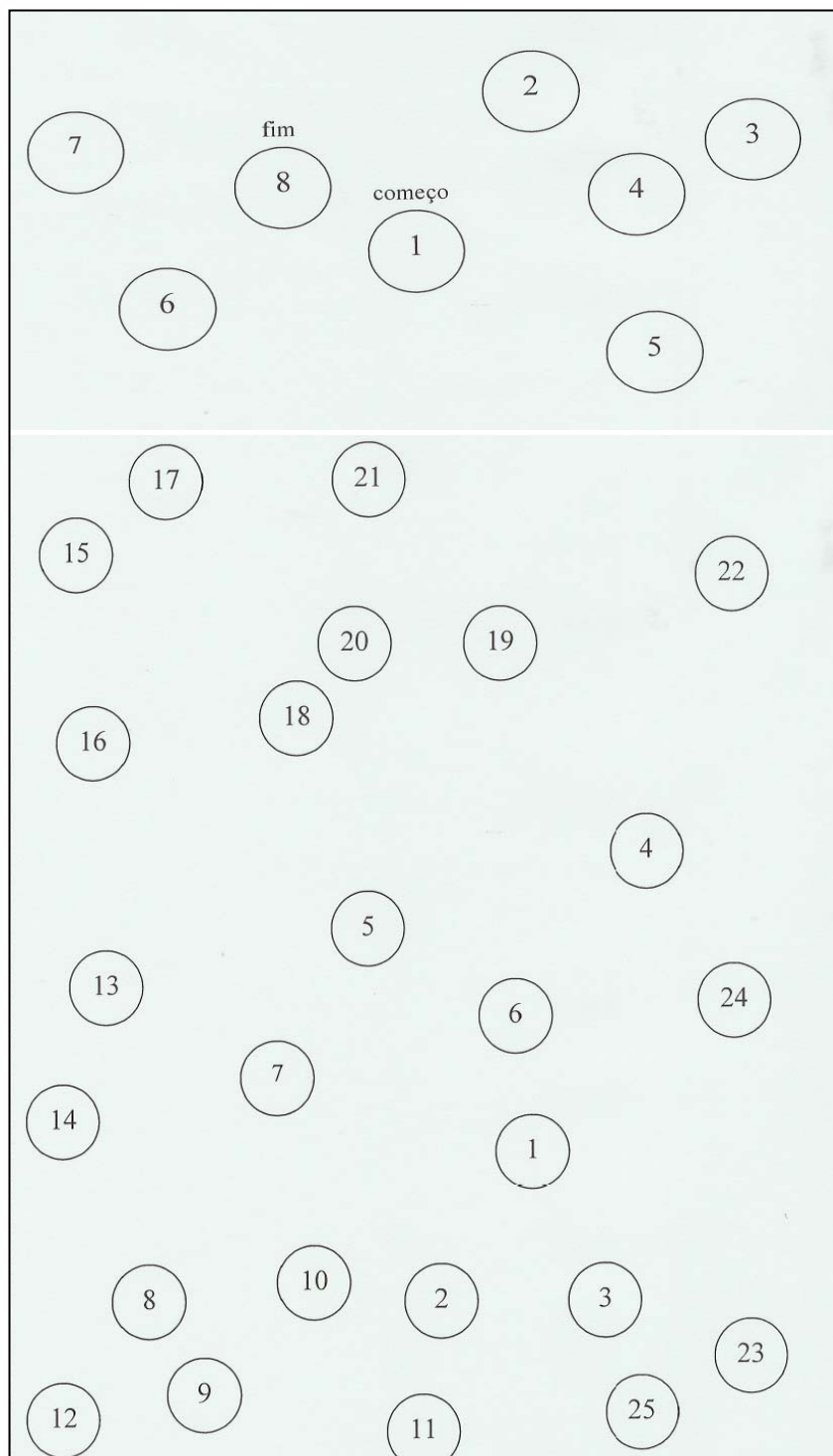
Apêndice 2 – Ficha Clínica

Nome	
RGH	
Categoria ☐ SUS ☐ convênio ☐ particular	
Data de nascimento	
Data do início do tratamento	
Data do término do tratamento	
Data do questionário	
sexo ☐ masculino (1) ☐ feminino (2)	
raça ☐ branco (1) ☐ não branco (2)	
escolaridade ☐ fundamental incompleto(1) ☐ médio completo (4) ☐ fundamental completo (2) ☐ superior incompleto (5) ☐ médio incompleto (3) ☐ superior completo (6)	
classificação econômica ☐ A1(1) ☐ A2(2) ☐ B1 (3) ☐ B2(4) ☐ C(5) ☐ D(6) ☐ E(7)	
protocolo utilizado ☐ GBTLI _____ ☐ BFM-86	☐ MTX (IV) dose total _____ ☐ MTX (IT) dose _____
cort ☐ dexametasona ☐ rednisona	
Local da radioterapia ☐ Não irradiou (0) ☐ rânio (1) ☐ neuroeixo (2) ☐ outro(3)	
Dose total radioterapia	

Apêndice 3 - Domínios avaliados pelo HUI

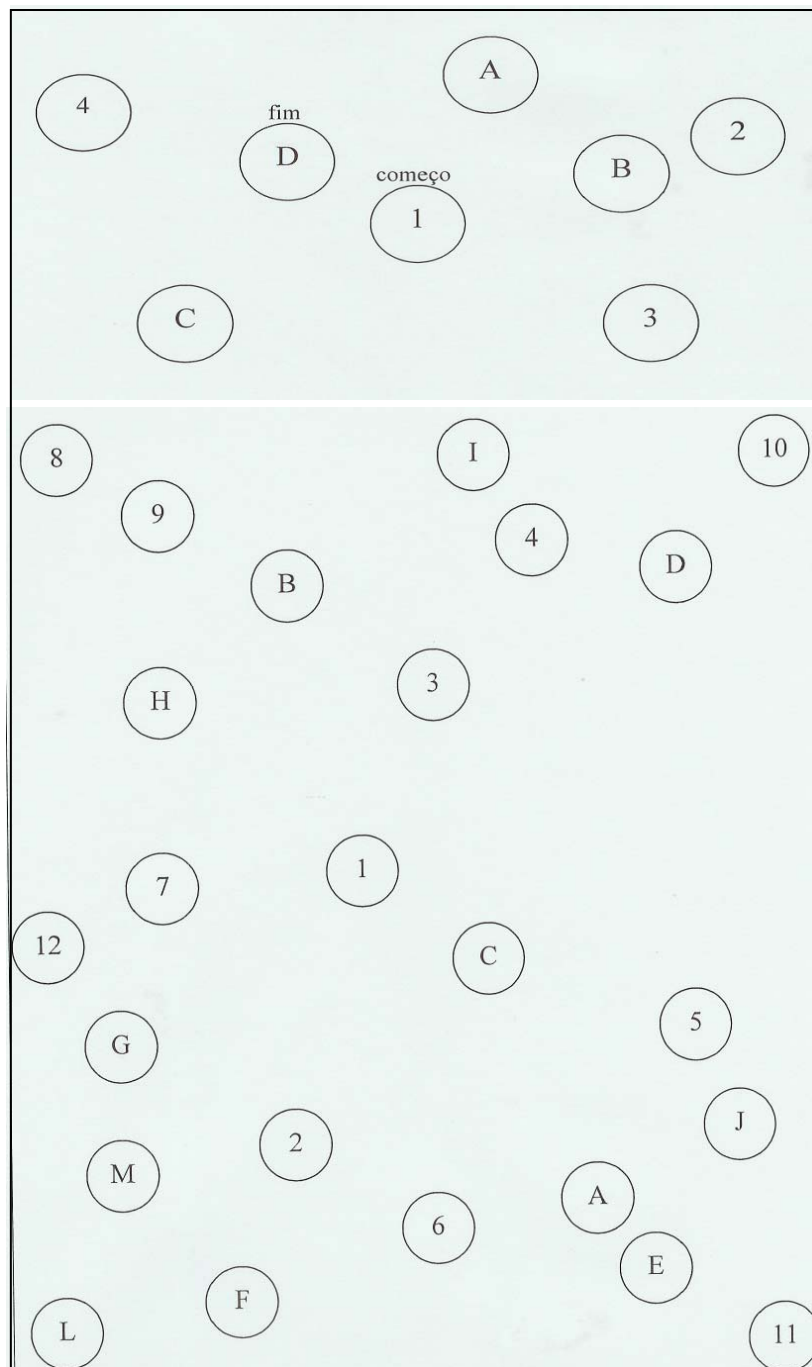


Apêndice 4 - Teste de Trilhas
Trilha - Parte A



Tempo:

Trilha - Parte B



Tempo:

Apêndice 5 - Bateria Breve de Rastreio Cognitivo

Instruções

Percepção visual e nomeação

Mostre a folha contendo as 10 figuras e pergunte: "que figuras são estas?" (Anotar número de acertos de percepção e nomeação corretas na folha de respostas).

Memória Incidental

Esconda as figuras e pergunte: "que figuras eu acabei de lhe mostrar?" (Tempo máximo de evocação: 60 segundos; anotar resultado na folha de respostas).

Memória Imediata 1

Mostre as figuras novamente durante 30 segundos dizendo: "Olhe bem e procure memorizar esta figuras" (Se houver *déficit* visual importante, peça que memorize as palavras que você vai dizer; diga os nomes dos objetos lentamente, um nome/segundo; fale a série toda duas vezes). Esconda as figuras e pergunte: "que figuras eu acabei de lhe mostrar?" (Tempo máximo de evocação: 60 segundos; anotar resultado na folha de respostas).

Aprendizado (Memória Imediata 2)

Mostre as figuras novamente durante 30 segundos dizendo: "Olhe bem e procure memorizar estas figuras" (Se houver *déficit* visual importante, peça que memorize as palavras que você vai dizer; diga os nomes dos objetos lentamente, um nome/segundo; fale a série toda duas vezes). Esconda as figuras e pergunte: "que figuras eu acabei de lhe mostrar?" (Tempo máximo de evocação: 60 segundos; anotar resultado na folha de respostas).

Teste de Fluência Verbal

"Você deve falar todos os nomes de animais (qualquer bicho) que se lembrar, no menor tempo possível. Pode começar". Anote o número de animais lembrados em 1 minuto na folha de respostas.

Desenho do relógio

Dê uma folha de papel em branco e diga: "desenhe um relógio com todos os números. Coloque ponteiros marcando 2h45." (guarde o desenho com a ficha).
Atribuição do score:
✓ escore 10 se o doente desenhou corretamente o relógio com todos os números e os ponteiros indicando a hora proposta;

- ✓ escore 9 se houver erro discreto no posicionamento dos ponteiros (ponteiro um pouco além ou aquém da posição exata em que deveria estar);
- ✓ escore 8 se houver erro mais acentuado no posicionamento de qualquer um dos ponteiros;
- ✓ escore 7 se os ponteiros estiverem posicionados completamente errados;
- ✓ escore 6 se não foram usados os ponteiros para a marcação das horas, por exemplo, ao invés de utilizar ponteiros, circulou os números;
- ✓ escore 5 se os números estiverem em ordem inversa em alguma parte do relógio;
- ✓ escore 4 se os números estiverem faltando ou fora dos limites do relógio;
- ✓ escore 3 se os números e relógios não têm conexão e os ponteiros não estão presentes;
- ✓ escore 2 se há alguma evidência de que entendeu as instruções e desenhou algo com alguma semelhança com um relógio;
- ✓ escore 1 se não conseguiu desenhar o relógio.

Memória tardia (5 minutos)

"Que figuras eu lhe mostrei há alguns minutos?" Se necessário, reforce, dizendo figuras desenhadas numa folha de papel plastificada. (60 segundos; anotar resultado na folha de respostas).

Reconhecimento

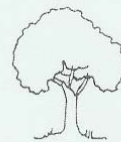
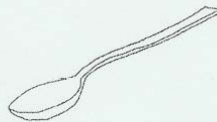
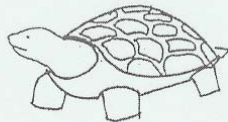
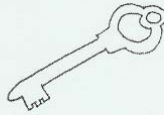
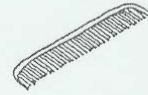
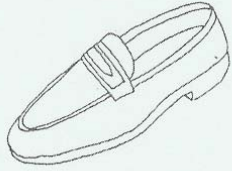
Mostre a folha contendo as 20 figuras e diga: "aqui estão as figuras que eu lhe mostrei hoje

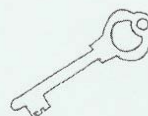
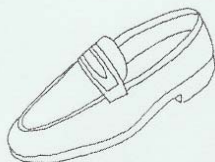
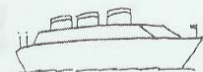
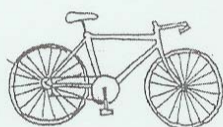
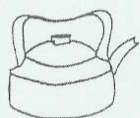
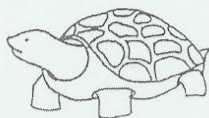
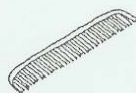
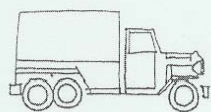
e outras figuras novas; quero que você me diga quais você já tinha visto há alguns minutos." (Anotar resultado na folha de respostas).

Atenção: o escore de memória incidental, imediata, aprendizado e de memória de 5 minutos (recordação tardia) é igual ao número de resposta corretas.

Para o Reconhecimento, o escore final é obtido pela subtração: corretas - intrusões (memórias falsas).

	Memória incidental	Memória imediate	aprendizado	M5	reconhecimento
sapato	☐	☐	☐	☐	☐
casa	☐	☐	☐	☐	☐
pente	☐	☐	☐	☐	☐
chave	☐	☐	☐	☐	☐
avião	☐	☐	☐	☐	☐
balde	☐	☐	☐	☐	☐
tartaruga	☐	☐	☐	☐	☐
livro	☐	☐	☐	☐	☐
colher	☐	☐	☐	☐	☐
árvore	☐	☐	☐	☐	☐
corretas	☐	☐	☐	☐	☐
intrusões	☐	☐	☐	☐	☐
Reconhecimento Correta - intrusões					☐





Apêndice 6 - Mini-Exame do Estado Mental

Orientação temporal- pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta)

- () Que dia é hoje?
- () Em que mês estamos?
- () Em que ano estamos?
- () Em que dia da semana estamos?
- () Qual a hora aproximada? (considere a variação de mais ou menos uma hora)

Orientação espacial- pergunte ao indivíduo:(dê um ponto para cada resposta correta)

- () Em que local nós estamos? (consultório, dormitório, sala - apontando para o chão)
- () Que local é este aqui? (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa)
- () Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima?
- () Em que cidade nós estamos?
- () Em que Estado nós estamos?

Memória imediata - Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir: carro, vaso tijolo (dê um ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas.

- () carro
- () vaso
- () tijolo

Cálculo: subtração de 7 seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7). Considere um ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se autocorrige.

- () 100-7 = 93
- () 93-7 = 86
- () 86-7 = 79
- () 79-7 = 72
- () 72-7 = 65

Evocação das palavras: pergunte quais as palavras que o sujeito acabara de repetir - dê um ponto para cada resposta correta.

- ☐ carro
- ☐ vaso
- ☐ tijolo

Nomeação: peça ao sujeito para nomear os objetos mostrados (relógio, caneta) - 1 ponto para cada.

- ☐ caneta
- ☐ relógio

Repetição: Preste atenção - vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim: "Nem aqui, nem ali, nem lá" - Considere somente se a repetição for perfeita (1 ponto).

- ☐ repetiu a frase

Comando: Pegue este papel com a mão direita (1 ponto), dobre-o ao meio (1 ponto) e coloque-o no chão (1 ponto). Total de 3 pontos. Se o sujeito pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.

- ☐ pegue este papel com a mão direita
- ☐ dobre-o ao meio
- ☐ coloque-o no chão

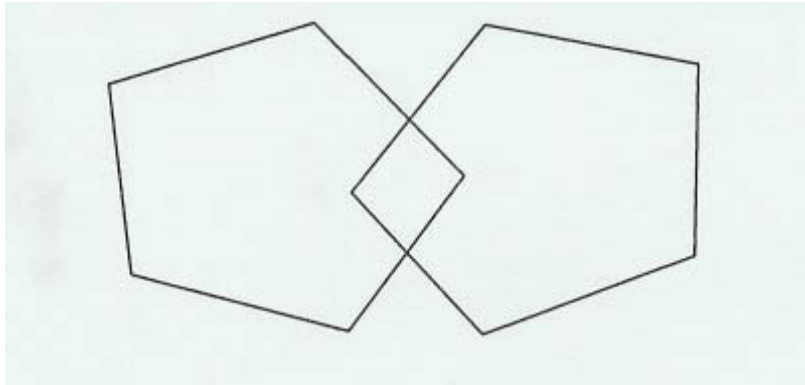
Leitura: Mostre a frase escrita "FECHE OS OLHOS" e peça para o sujeito fazer o que está sendo mandado. Não auxilie se pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando.

- ☐ fechou os olhos

Frase: Peça ao indivíduo para escrever uma frase. Se não compreender o significado, ajude com: alguma frase que tenha começo, meio e fim, alguma que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer. Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos (1 ponto).

- ☐ escreveu a frase

Cópia do desenho: mostre o modelo e peça para fazer o melhor possível. Considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos), formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos (1 ponto).



() copiou o desenho corretamente

Escore: /30.

Apêndice 7 - Extensão de Dígitos

"Eu vou dizer alguns números. Escute com atenção e repita quando eu terminar de falar" .(Diga um número por segundo)

16
95
283
419
5273
6917
26158
49327
715294
681495
8472936
6185347

"Eu vou dizer outros números. Quando eu terminar quero que você repita na ordem inversa. Por exemplo, se eu disser 3-8, você deve repetir 8-3. Entendeu? Se não tiver entendido repita por mais três vezes até que compreenda.

15
29
742
518
3948
6274
95631
47352
835291
294171
5927163
8362517

Escore (Ordem Direta):-
Escore (Ordem Inversa):-

Apêndice 8 - Inventário de Depressão de Beck

Neste questionário existem grupos de frases. Escolha, em cada grupo, a frase que melhor descreve como você se sentiu na semana que passou, incluindo o dia de hoje. Ouça atentamente cada frase de cada grupo antes de fazer sua escolha.

- 1 0. Não me sinto triste.
 1. Sinto-me triste.
 2. Sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disso.
 3. Estou tão triste ou infeliz que não posso agüentar.

- 2 0. Não estou sem coragem para o futuro.
 1. Sinto-me sem coragem quanto ao futuro.
 2. Sinto que não tenho nada por que esperar.
 3. Sinto que o futuro é sem esperança e as coisas não podem melhorar.

- 3 0. Não me sinto fracassado (a).
 1. Sinto que falhei mais que o indivíduo médio.
 2. Quando olho para trás em minha vida, tudo que vejo é uma porção de fracassos.
 3. Sinto que sou um fracasso completo como pessoa.

- 4 0. Obtenho tanta satisfação nas coisas como costumava ter.
 1. Não gosto das coisas como costumava gostar.
 2. Não consigo mais sentir satisfação real com coisa alguma.
 3. Estou insatisfeito (a) ou entediado(a) com tudo.

- 5 0. Não me sinto particularmente culpado (a).
 1. Sinto-me culpado (a) boa parte do tempo.
 2. Sinto-me muito culpado (a) a maior parte do tempo.
 3. Sinto-me culpado (a) o tempo todo.

- 6 0. Não sinto que esteja sendo castigado (a).
 1. Sinto que possa ser castigado (a).
 2. Espero ser castigado (a).
 3. Sinto que estou sendo castigado (a).

- 7 0. Não me sinto desapontado (a) comigo mesmo (a).
 1. Sinto-me desapontado (a) comigo mesmo (a).
 2. Sinto-me aborrecido (a) comigo mesmo (a).
 3. Eu me odeio.

- 8 0. Não sinto que seja pior que qualquer outra pessoa.
 1. Critico-me por minhas fraquezas ou erros.
 2. Responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas.
 3. Culpo-me por todas as coisas ruins que acontecem.

- 9
0. Não tenho nenhum pensamento a respeito de me matar.
 1. Tenho pensamentos sobre me matar, mas não os levaria adiante.
 2. Gostaria de me matar.
 3. Eu me mataria, se tivesse uma oportunidade.
- 10
0. Não costumo chorar mais que o habitual.
 1. Choro mais agora do que costumava fazer.
 2. Atualmente choro o tempo todo.
 3. Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, ainda que eu queira.
- 11
0. Não me irrita mais agora do que em qualquer outra época.
 1. Fico molesto(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava.
 2. Atualmente sinto-me irritado(a) o tempo todo.
 3. Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
- 12
0. Não perdi o interesse nas outras pessoas.
 1. Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
 2. Perdi a maior parte de meu interesse nas outras pessoas.
 3. Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
- 13
0. Tomo decisões mais ou menos tão bem como em qualquer outra época.
 1. Adio minhas decisões mais do que costumava.
 2. Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
 3. Não consigo mais tomar decisão alguma.
- 14
0. Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
 1. Preocupo-me por estar parecendo mais velho(a) e sem atrativos.
 2. Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
 3. Considero-me feio (a).
- 15
0. Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
 1. Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
 2. Tenho que me forçar muito até fazer qualquer coisa.
 3. Não consigo fazer nenhum trabalho.
- 16
0. Durmo tão bem quanto de hábito.
 1. Não durmo tão bem como costumava.
 2. Acordo 1 ou 2 horas mais cedo que de hábito e tenho dificuldade de voltar a dormir.
 3. Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
- 17
0. Não fico mais cansado(a) que de hábito.
 1. Fico mais cansado(a) com mais facilidade do que costumava.
 2. Sinto-me cansado(a) ao fazer qualquer coisa.
 3. Estou cansado(a) demais para fazer qualquer coisa.

- 18 0. Meu apetite não está pior que de hábito.
 1. Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
 2. Meu apetite está muito pior agora.
 3. Não tenho mais nenhum apetite.
- 19 0. Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
 1. Perdi mais de 2,5 Kg.
 2. Perdi mais de 5 Kg.
 3. Perdi mais de 7,5 Kg.
 () Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos.
- 20 0. Não me preocupo mais que de hábito com minha saúde.
 1. Preocupo-me com problemas físicos, como dores ou aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
 2. Estou muito preocupado(a) com problemas físicos e é difícil pensar em muito mais do que isso.
 3. Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.
- 21 0. Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
 1. Estou menos interessado(a) em sexo do que costumava.
 2. Estou bem menos interessado(a) em sexo atualmente.
 3. Perdi completamente o interesse no sexo.

Escore total:.....