MICHELLE MIRANDA PEREIRA

**Avaliação da fluência verbal e da memória verbal em pacientes
pediátricos com leucemia**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Profa. Dra. Debora Maria
Befi Lopes

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pereira, Michelle Miranda
Avaliação da fluência verbal e da memória verbal
em pacientes pediátricos com leucemia / Michelle
Miranda Pereira. -- São Paulo, 2018.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências da Reabilitação.
Orientadora: Debora Maria Befi Lopes.

Descritores: 1.Linguagem 2.Função executiva
3.Memória 4.Vocabulário 5.Leucemia Linfóide
6.Protocolos de quimioterapia combinada
antineoplásica

USP/FM/DBD-254/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

Dedicatória

Dedico esse trabalho aos pacientes
e suas famílias, que tanto me
ensinaram ao longo desses anos.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus por iluminar os meus caminhos e me guiar em minhas escolhas.

À minha orientadora, Professora Dra. Debora Maria Befi-Lopes, que desde o início da minha jornada me incentivou a sempre buscar por conhecimento. Agradeço pela confiança e dedicação ao longo de todo o processo.

Ao doutorando Aparecido Soares por contribuir no momento mais importante desse trabalho.

Ao Dr. Vicente Odone Filho, por valorizar a fonoaudiologia dentro de um serviço de oncologia pediátrica, e por apoiar a minha pesquisa.

À Dra. Lilian Maria Cristofani, que me ajudou a entender o processo de tratamento das crianças e possibilitou a coleta dentro da rotina agitada de ambulatório.

Às fonoaudiólogas Dra. Marina Puglisi, Dra. Fabíola Juste e Dra. Fernanda Sassi, que possibilitaram o enriquecimento desse trabalho com suas sugestões e críticas.

Às fonoaudiólogas e amigas, Aline Glebocki, Danielle Bonfim e Dayane Andrade, que compartilharam comigo a desafiadora experiência do mestrado. Obrigada pelo apoio ao longo de todo o processo.

À Ana Ritto, pela realização da análise estatística dos dados.

Aos meus pais, Elias e Izabel, constantes estimuladores do meu crescimento. Sem vocês eu nada seria! Se estou aqui, é porque guiaram meus passos.

Ao meu irmão, Elias Junior, eterno amigo e parceiro.

Ao meu noivo, Diego Campos, por sua paciência e apoio ao longo desses anos. Obrigada por fazer esse processo ser mais leve, e por sempre me incentivar a seguir em frente.

*“Be kind, for everyone you meet is
fighting a battle you know nothing
about.”*

Wendy Mass

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Essa dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

Apresentação

1 INTRODUÇÃO.....	01
2 OBJETIVO.....	05
3 MÉTODO.....	06
3.1 Casuística.....	06
3.2 Procedimentos.....	07
3.3 Análise Estatística dos dados.....	10
4 RESULTADOS.....	11
4.1 Análise intragrupo – GLL.....	11
4.2 Análise intragrupo – GC.....	20
4.3 Análise intergrupos.....	29
5 DISCUSSÃO.....	34
6 CONCLUSÃO.....	38
7 ANEXOS.....	39
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos e Pesquisas
DP	- Desvio Padrão
F	- Gênero Feminino
GC	- Grupo Controle
GLL	- Grupo Leucemia Linfóide (grupo pesquisa)
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
INCA	- Instituto Nacional de Câncer
ITACI	- Instituto de Tratamento do Câncer Infantil
LLA	- Leucemia Linfóide Aguda
M	- Gênero Masculino
Mín	- Mínimo
Máx	- Máximo
N	- Número de participantes
SNC	- Sistema Nervoso Central

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização do GLL.....	11
Tabela 2 - Resumo descritivo dos resultados do GLL no teste de vocabulário.....	12
Tabela 3 - Resumo descritivo dos resultados do GLL no teste de fluência verbal.....	13
Tabela 4 - Resumo descritivo dos resultados do GLL no teste de repetição de dígitos.....	14
Tabela 5 - Resumo descritivo dos resultados do GLL no teste de repetição de pseudopalavras.....	15
Tabela 6 - Correlações entre o teste de vocabulário, e as variáveis de caracterização e resultados das avaliações de fluência verbal, repetição de dígitos, e repetição de pseudopalavras, para o GLL.....	16
Tabela 7 - Correlações entre os resultados da avaliação de fluência verbal, e as variáveis de caracterização e resultados das avaliações de repetição de dígitos e repetição de pseudopalavras, para o GLL.....	17
Tabela 8 - Correlações entre o resultado da avaliação de repetição de dígitos, e as variáveis de caracterização e resultados das avaliações de repetição de pseudopalavras, para o GLL.....	18
Tabela 9 - Correlações entre o resultado da avaliação de repetição de pseudopalavras e as variáveis de caracterização, para o GLL.....	19
Tabela 10 - Caracterização do Grupo Controle.....	20
Tabela 11 - Resumo descritivo dos resultados do Grupo Controle no teste de vocabulário.....	21
Tabela 12 - Resumo descritivo dos resultados do Grupo Controle no teste de fluência verbal.....	22
Tabela 13 - Resumo descritivo dos resultados do Grupo Controle no teste de dígitos.....	23
Tabela 14 - Resumo descritivo dos resultados do Grupo Controle no teste de pseudopalavras.....	24

Tabela 15 - Correlações entre o teste de vocabulário, e as variáveis de caracterização e resultados das avaliações de fluência verbal, repetição de dígitos, e repetição de pseudopalavras, para o Grupo Controle.....	25
Tabela 16 - Correlações entre os resultados da avaliação de fluência verbal, e as variáveis de caracterização e resultados das avaliações de repetição de dígitos e repetição de pseudopalavras, para o Grupo Controle.....	26
Tabela 17 - Correlações entre o resultado da avaliação de repetição de dígitos, e as variáveis de caracterização e resultados das avaliações de repetição de pseudopalavras, para o Grupo Controle.....	27
Tabela 18 - Correlações entre o resultado da avaliação de repetição de pseudopalavras e as variáveis de caracterização, para o Grupo Controle....	28
Tabela 19 - Resultados das análises descritiva e inferencial da comparação intergrupos das variáveis de caracterização dos grupos.....	29
Tabela 20 - Resultados das análises descritiva e inferencial da comparação intergrupos dos resultados da avaliação do vocabulário.....	30
Tabela 21 - Resultados das análises descritiva e inferencial da comparação intergrupos dos resultados da avaliação da fluência verbal.....	31
Tabela 22 - Resultados das análises descritiva e inferencial da comparação intergrupos dos resultados da avaliação da repetição de dígitos.....	32
Tabela 23 - Resultados das análises descritiva e inferencial da comparação intergrupos dos resultados da avaliação da repetição de dígitos.....	33

Resumo

Pereira MM. *Avaliação da fluência verbal e da memória verbal em pacientes pediátricos com leucemia* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Objetivo: avaliar as habilidades cognitivo-linguísticas de crianças diagnosticadas com leucemia linfóide aguda durante o tratamento quimioterápico. **Método:** estudo clínico transversal observacional. Formaram o grupo pesquisa (GRL) 18 crianças com idades entre 7 anos e 10 anos e 11 meses, com diagnóstico de leucemia linfóide aguda e em tratamento quimioterápico, que não apresentavam síndromes genéticas, alterações neurológicas e/ou auditivas, não haviam realizado radioterapia e/ou transplante de medula óssea. Foi coletado grupo controle (GC), formado por 18 crianças hígidas, pareadas ao grupo pesquisa por idade, gênero e escolaridade materna. Foram aplicadas provas de avaliação da inteligência não-verbal, fonologia, vocabulário expressivo, fluência verbal, memória verbal de curto prazo e memória verbal operacional. Os dados coletados foram submetidos à análise estatística. **Resultados:** não houve diferenças estatísticas entre os grupos nas provas de inteligência e vocabulário expressivo. O grupo GRL apresentou desempenho inferior nas demais provas, com diferença significativa apenas em memória operacional e na categoria “partes do corpo” da prova de fluência verbal. **Conclusão:** Esse estudo possibilitou uma primeira análise dos efeitos do tratamento quimioterápico em crianças com leucemia nas habilidades cognitivo-linguísticas. Não houve diferença no vocabulário expressivo, mas as habilidades de fluência verbal e memória parecem ser prejudicadas nessas crianças, quando comparadas ao grupo controle, apesar de não haver significância estatística em todas as variáveis.

Descritores: Linguagem. Função executiva. Memória. Vocabulário. Leucemia Linfóide. Protocolos de Quimioterapia Combinada Antineoplásica.

Abstract

Pereira MM. *Assessment of the verbal fluency and verbal memory of pediatric patients with leukemia* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Objective: to evaluate the cognitive-linguistic abilities of children diagnosed with acute lymphoid leukemia during chemotherapy treatment. **Methods:** observational cross-sectional clinical study. The research group (GLL) was composed by 18 children aged between 7 years and 10 years and 11 months, with diagnosis of acute lymphoid leukemia receiving chemotherapeutic treatment, who did not present genetic syndromes, neurological and/or auditory alterations, had not undergone radiotherapy and/or bone marrow transplantation. A control group (GC) was collected, comprising eighteen healthy children, matched to the research group by age, gender and maternal schooling. Non-verbal intelligence, phonology, expressive vocabulary, verbal fluency, short-term verbal memory, and operational verbal memory were evaluated. The collected data were submitted to statistical analysis. **Results:** There were no statistical differences between groups in the intelligence and expressive vocabulary tests. The GLL group presented a worse performance in the other tests, but with significant difference only in operational memory and in the "body parts" category of the verbal fluency test. **Conclusion:** This study enabled a first analysis of the effects of chemotherapy treatment in children with leukemia on cognitive-linguistic abilities. There was no difference in expressive vocabulary, but verbal fluency and memory skills appear to be impaired in these children, when compared to the control group, although there was no statistical significance in all variables.

Descriptors: Language. Executive function. Memory. Vocabulary. Leukemia, Lymphoid. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols.

APRESENTAÇÃO

Em 2012, concluí o bacharelado em Fonoaudiologia na Universidade Federal de São Paulo. Nos quatro anos de minha graduação me interessei pela área de fala e linguagem, principalmente em crianças. Ao final da graduação, o interesse pela área de Pediatria me levou ao Programa de Aprimoramento Profissional em Fonoaudiologia em Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, coordenado pela Profa. Dra. Débora Maria Befi-Lopes. Por um ano pude expandir meus conhecimentos sobre o desenvolvimento auditivo, de fala, de linguagem, de alimentação e de deglutição na infância, atuando em Ambulatórios, Unidades de Internação e de Terapia Intensiva (UTIs) do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr HCFMUSP).

Ao final do aprimoramento, iniciei minhas atividades profissionais no próprio ICr HCFMUSP, e fui contratada para o serviço de Onco-hematologia, como Fonoaudióloga, onde estive até maio de 2018. Atuei na avaliação e reabilitação dos distúrbios de fala, linguagem, motricidade orofacial, alimentação e deglutição, em bebês, crianças e adolescentes.

O serviço de Onco-hematologia do ICr HCFMUSP está localizado em outro prédio nomeado Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI), no qual são atendidas ambulatorialmente cerca de 1500 crianças e adolescentes por mês. Além disso conta com 19 leitos de enfermaria, 06 leitos para transplante de medula óssea e 07 leitos de terapia intensiva. Os atendimentos de fonoaudiologia tiveram início em 2013 com atendimentos apenas uma vez por semana em ambulatório, e na internação conforme demanda. Em 2014 assumi o serviço e o ambulatório foi ampliado para três vezes na semana, no qual são atendidos pacientes com distúrbios de alimentação e deglutição, de fala e linguagem e de motricidade orofacial. Além disso, atendia diariamente nas unidades de internação casos de disfagia neurogênica e mecânica.

O tema dessa dissertação foi escolhido com base na minha atuação junto às crianças com câncer no ITACI. Em minha atuação nos ambulatórios pude perceber que as crianças muitas vezes buscam as palavras e não

conseguem encontrá-las, pedindo auxílio às suas mães para completar o próprio discurso.

Na literatura encontrei evidências de que o câncer e seu tratamento podem trazer prejuízos nas funções cognitivas, como atenção e memória, porém associadas ao uso de radioterapia craniana, não mais utilizada nos protocolos de tratamento de leucemia atuais. As funções cognitivas de crianças tratadas apenas com quimioterapia foram pouco estudadas.

O câncer por si só tem diversos impactos no cotidiano de uma criança e de sua família. Pensando em minimizar os efeitos que os tratamentos podem ter sobre o desenvolvimento da infantil, surgiu o interesse em ampliar os estudos sobre a capacidade de comunicação dessas crianças, visando, futuramente, propiciar um desempenho escolar mais próximo do adequado e possibilitar a capacidade de interação autônoma com outras crianças e adultos.

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias são uma proliferação anormal do tecido, que fogem parcial ou totalmente ao controle do organismo e tendem à autonomia e à perpetuação, com efeitos agressivos sobre o ser humano. As neoplasias benignas têm seu crescimento de forma organizada, lenta, expansiva e apresentam limites bem nítidos. Já as malignas manifestam um maior grau de autonomia e são capazes de provocar metástases. As neoplasias malignas são também chamadas de câncer¹.

O comprometimento cognitivo-linguístico é uma possível sequela tardia em sobreviventes do câncer, podendo limitar a qualidade de vida e funcionamento geral do indivíduo na sociedade. Estudos demonstram associação entre o tratamento realizado com diversos agentes quimioterápicos e alterações das funções comportamentais e emocionais^{2,3}. Crianças com tumores que não atingem o sistema nervoso central (SNC), tem alterações menos graves das funções cognitivas e linguísticas, mas que não deixam de ser clinicamente significantes⁴.

A ausência de desafios cognitivos em decorrência das internações prolongadas, somada aos tratamentos medicamentosos adotados no câncer infantil podem levar a um prejuízo das funções: memória, atenção, coordenação motora fina, linguagem e inteligência⁵⁻¹⁰. Embora o declínio do funcionamento cognitivo-linguístico não seja observado em todos os estudos, existe forte evidência dos efeitos deletérios desses fatores em diversos processos relacionados à memória, atenção e inteligência global^{11,12}.

As crianças que realizaram tratamento para tumores cerebrais têm maior risco de desenvolver problemas de aprendizagem, uma vez que esses tumores são tratados com radioterapia craniana. A literatura aponta que a exposição do cérebro à radioterapia está relacionada a problemas cognitivos^{9,13-15}.

As evidências relacionadas aos efeitos do câncer infantil e seu tratamento no SNC (quimioterapia e/ou radioterapia), apontam prejuízos cognitivos e linguísticos, sobretudo em crianças mais jovens, ressaltando a importância da avaliação dessas funções ao longo do tratamento^{4,6,9,14,16,17}.

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA)¹⁸, o tipo de câncer infanto-juvenil mais comum é a leucemia, representando de 25% a 35% dos

cânceres na infância e adolescência. As leucemias surgem a partir do sistema hematopoiético e podem ser divididas em grupos. A primeira divisão está em suas formas aguda e crônica. A leucemia aguda caracteriza-se por um aumento rápido no número de células imaturas do sangue, o que faz com que a medula óssea seja incapaz de reproduzir células sanguíneas saudáveis. Já sua forma crônica caracteriza-se pelo aumento excessivo no número de células maduras anormais da série branca do sangue, levando meses ou até anos para progredir. A segunda divisão se dá de acordo com o tipo celular afetado pelas desordens, podendo surgir nos linfoblastos (leucemia linfóide), ou nas células granulocíticas e monocíticas (leucemia mieloide). A leucemia linfóide aguda (LLA) é a mais encontrada na população pediátrica.

Os efeitos de longo prazo da quimioterapia na função cognitivo-linguística em crianças com leucemia linfóide aguda têm recebido maior atenção, especialmente nas duas últimas décadas. A quimioterapia direta no SNC substituiu a irradiação craniana no tratamento da leucemia desde que os efeitos prejudiciais à função intelectual e ao aprendizado se tornaram evidentes. Os achados na literatura sobre os efeitos da quimioterapia direta no SNC não são consistentes quanto a possibilidade de déficits cognitivos e quais funções seriam mais afetadas¹⁹.

Problemas metodológicos incluindo a falta de grupos controle formados por crianças hígdas, ausência de avaliação pré-tratamento, faixa etária limitada, e amostras com poucos sujeitos, podem ter prejudicado a consistência dos resultados observados na literatura. Além disso, o momento em que as crianças são avaliadas varia entre os estudos, alguns aplicam os testes ao longo do tratamento, outros logo após o seu término, ou então crianças consideradas sobreviventes da leucemia, anos após o tratamento.

Os estudos que apontam déficits cognitivo-linguísticos associados à quimioterapia em crianças com leucemia, sugerem que as funções mais afetadas são: atenção, velocidade de processamento da informação, memória, compreensão verbal, habilidades visuo-espaciais e visuo-motoras, estando a função intelectual global relativamente preservada. A idade no momento do diagnóstico e o gênero feminino são apontados como fatores de risco para sequelas cognitivo-linguísticas^{19,20}. O uso de doses mais altas dos

medicamentos também é considerado fator de risco, sugerindo maior neurotoxicidade²⁰.

A quimioterapia intratecal e a sistêmica utilizadas no tratamento da LLA parecem estar diretamente associadas a déficits na atenção e no funcionamento executivo. Estudos atuais têm sugerido que as funções de memória operacional, flexibilidade cognitiva e iniciação, despontam como zonas de fragilidade para os grupos clínicos de crianças e adultos sobreviventes de LLA^{21,22}.

Existem evidências de que sobreviventes de leucemia linfóide aguda tratados apenas com quimioterapia demonstram diferenças significativas na função cognitivo-linguística a longo prazo²³ e alterações na integridade neuroanatômica²⁴. Atrasos no desenvolvimento são apontados como consequência do processo de hospitalização. Uma das áreas do desenvolvimento afetadas é a linguagem²⁵⁻²⁸.

A linguagem é uma função de extrema importância, já que permite a transmissão de conceitos de um indivíduo para o outro. Sua aquisição é extremamente complexa, passível de influências e interferências do ambiente no qual a criança está inserida, das relações sociais estabelecidas, e de características particulares de cada indivíduo no que se refere às habilidades cognitivo-linguísticas^{29,30}.

As funções executivas são um grupo inter-relacionado de habilidades cognitivas responsáveis pela aplicação de comportamentos para um determinado propósito, e estão relacionadas à capacidade do sujeito em realizar ações voluntárias, independentes, autônomas, auto organizadas e orientadas para metas específicas³¹⁻³³. Tais funções estão entre os aspectos mais complexos da cognição e envolvem seleção de informações, integração de informações atuais com outras previamente memorizadas, planejamento, monitoramento e flexibilidade cognitiva^{32,34}. As funções executivas incluem ainda habilidades de nível superior e inferior que trabalham em conjunto. As habilidades de nível superior são: inibição, flexibilidade cognitiva, memória operacional, planejamento e solução de problemas. As habilidades de nível inferior envolvem a velocidade de processamento e eficiência/fluência

cognitiva³⁵, tendo então tais funções, papel fundamental nos processos cognitivo-linguísticos.

A memória operacional é a capacidade de armazenar e manipular informações por breves períodos de tempo^{36,37}. Essa capacidade é de extrema importância para o aprendizado, inclusive para a alfabetização.

A fluência verbal tem sido largamente empregada na avaliação das habilidades cognitivo-linguísticas. Os testes de fluência verbal avaliam a maneira como os indivíduos organizam seus pensamentos envolvendo velocidade de produção lexical e acesso lexical automático. As provas de fluência verbal (semântica e fonológica) são usadas para avaliar a capacidade de armazenamento semântico, a habilidade de recuperar as informações e identificação das funções executivas. As respostas dependem do nível de inteligência, vocabulário e atenção. São necessários ainda componentes de memória operacional para que o indivíduo não persevere nas respostas³⁸.

Com base na literatura é possível afirmar que investigar o desenvolvimento das habilidades cognitivo-linguísticas em crianças com câncer pode promover a realização de intervenções mais adequadas, contribuindo para a atenção clínica nessa população, oportunizando condições para o desenvolvimento cognitivo e para a reinserção escolar após o tratamento, melhorando assim a qualidade de vida das mesmas.

2 OBJETIVO

O objetivo geral do presente estudo foi avaliar as habilidades cognitivo-linguísticas de crianças diagnosticadas com leucemia linfóide aguda durante o tratamento quimioterápico, e compará-las a crianças híginas pareadas por idade, gênero e escolaridade materna.

Como objetivos secundários, tivemos:

- Avaliar a fluência verbal de crianças em tratamento de leucemia, e comparar os resultados com crianças híginas, com a hipótese de que as crianças com leucemia emitissem menos palavras em cada grupo semântico;
- Avaliar as habilidades de memória verbal de curto prazo e memória verbal operacional de crianças em tratamento de leucemia, e comparar os resultados com crianças híginas, com a hipótese de que as crianças com leucemia apresentassem desempenho pior.

3 MÉTODOS

Foi realizado um estudo clínico transversal observacional, aprovado pelo Comitê de Ética para Análise dos Projetos de Pesquisa da Instituição (CAPPesq Processo 1.391.342 – Anexo 1). A coleta de dados foi realizada entre abril de 2016 e dezembro de 2017, e iniciada somente após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos responsáveis das crianças, além da obtenção da concordância das mesmas (Anexo 2).

3.1 Casuística

A formação do grupo pesquisa (Grupo Leucemia Linfóide - GLL) foi feita por meio da análise do prontuário médico de pacientes em atendimento no Instituto de Tratamento do Câncer Infantil do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ITACI – HCFMUSP), utilizando como critérios de inclusão: ter diagnóstico de leucemia linfóide aguda (LLA); ter idade entre 07 anos e 10 anos e 11 meses; estar em tratamento quimioterápico, já tendo passado pelas fases de indução e consolidação. Esse último critério foi escolhido após discussão com oncologista referência da unidade, visto que nas fases citadas são ministradas as doses altas de Metotrexato, medicamento com neurotoxicidade^{20,39}. Avaliar as crianças após essas fases garante que todas tenham sido submetidas ao mesmo risco de neurotoxicidade medicamentosa.

De acordo com o protocolo de tratamento quimioterápico adotado na Instituição, a criança com leucemia linfóide aguda é classificada em alto ou baixo risco de recaída da doença, e é submetida às seguintes fases de tratamento medicamentoso: indução, consolidação, intensificação, consolidação tardia e manutenção.

A fase de indução dura quatro semanas e tem como objetivo reduzir a quantidade de células neoplásicas a níveis indetectáveis e restaurar o funcionamento da medula óssea. As fases de consolidação e intensificação têm como objetivo eliminar qualquer célula neoplásica residual, e duram duas e oito semanas, respectivamente. Por fim, a fase de manutenção pode durar

cerca de um ano e meio, e a criança recebe drogas tomadas anteriormente de maneira espaçada.

Foram excluídas desse grupo as crianças bilíngues, com síndromes genéticas, alterações neurológicas e/ou auditivas, crianças que tenham realizado radioterapia e/ou transplante de medula óssea.

Das 48 crianças em tratamento no período de coleta dentro da faixa etária escolhida, apenas 18 foram avaliadas, visto que as demais foram a óbito (06), apresentavam alguma síndrome associada (03), passaram por radioterapia (03) ou transplante de medula óssea (01), eram bilíngues (04), não haviam passado pelas fases de indução e consolidação até o final do período de coleta (06), ou que passaram da idade escolhida durante as tentativas de coleta (07).

Para fins de comparação, foram avaliadas também 18 crianças hígdas, pareadas ao GLL por idade, gênero e escolaridade materna, formando um grupo controle (GC). Os critérios de inclusão foram: ausência de queixa relacionada ao desenvolvimento da linguagem, ausência de histórico de atendimento fonoaudiológico, ausência de queixa escolar, ausência de alterações auditivas, ausência de distúrbio neurológico e/ou cognitivo.

3.2 Procedimento

Para avaliação da função auditiva de ambos os grupos foi realizada audiometria em campo com audiômetro pediátrico. Foram considerados limiares normais se os participantes apresentassem resposta na frequência de $500\text{Hz} \leq 30\text{dBNA}$ e nas frequências de 1000, 2000 e 4000Hz $\leq 20\text{dBNA}$.

As habilidades cognitivas foram avaliadas pelo teste de Matrizes Progressivas Coloridas de Raven⁴⁰ com o objetivo de verificar o desempenho intelectual não verbal. O teste é constituído por três séries de 12 itens: A, Ab e B. Os itens estão dispostos em ordem de dificuldade crescente em cada uma das séries, sendo que cada série apresenta itens de maior complexidade se comparado à série anterior. Os cinco primeiros itens de cada série são de menor complexidade, com o objetivo de apresentar ao participante o tipo de raciocínio que será exigido naquela etapa. Os itens consistem em um desenho

ou matriz no qual está faltando uma parte. Abaixo desse desenho são apresentadas seis alternativas, sendo que uma delas completa a matriz corretamente. A criança deverá escolher uma das alternativas para completar a parte que falta no desenho. O número de acertos é computado, comparado aos parâmetros propostos pelo teste, e o coeficiente de inteligência classificado em: V – muito inferior à média; IV – inferior à média; III – médio; II - superior à média; I – muito superior à média.

A fonologia de cada criança foi avaliada de acordo com a metodologia apresentada na prova fonológica de imitação do teste ABFW – Teste de Linguagem Infantil⁴¹. Esse teste é composto por 39 palavras balanceadas foneticamente para o Português Brasileiro. A criança deve repetir cada palavra imediatamente após o modelo dado pelo examinador. Para a análise do resultado, todas as palavras produzidas pela criança são transcritas foneticamente e os processos fonológicos apresentados são classificados de acordo com o teste. Por fim, o desempenho da criança é classificado como adequado ou alterado para a idade, comparando as alterações fonológicas da criança com a padronização do teste. De acordo com o próprio teste, é esperado que a faixa etária das crianças incluída no presente estudo apresente emissão correta de todos os fonemas do Português Brasileiro.

Para a avaliação do vocabulário expressivo foi aplicada a prova de vocabulário do teste WISC IV⁴². Esse teste é composto por 36 itens divididos em duas etapas. Os quatro primeiros itens são compostos por figuras que deverão ser nomeadas pela criança. O avaliador atribui um ponto para cada figura nomeada corretamente. Os demais itens envolvem ordens verbais, dadas pelo examinador, em que a criança deverá descrever ou atribuir a função à substantivos (ex. O que é um guarda-chuva?) e verbos (ex. O que quer dizer abandonar?). De acordo com o teste, a criança receberá uma pontuação de 0 (zero), caso a resposta seja inadequada ou ausente; receberá 1 (um) ponto se a resposta for parcial; e receberá 2 (dois) pontos se a resposta for completa. Em nosso estudo as respostas foram avaliadas e pontuadas por dois avaliadores, com nível de concordância de 94%. Para os itens com diferenças nas pontuações, o resultado foi revisto e discutido para chegar a um consenso. Ao final do teste soma-se os pontos, e o desempenho da criança é

classificado como acima do esperado, dentro do esperado ou abaixo do esperado.

Foi aplicado o teste de fluência verbal semântica, que tem como objetivo avaliar a busca sistemática de elementos em uma determinada categoria semântica. O teste foi aplicado seguindo a metodologia utilizada por Malloy-Diniz et al²⁹. Foram utilizadas categorias pertinentes à faixa etária: “animais”, “partes do corpo” e “alimentos”. Foram computados para cada categoria o número total de palavras corretas, com base nos critérios propostos por Charchat-Fichman⁴³.

Para fins de análise, os resultados foram agrupados da seguinte forma: crianças com número de palavras corretas $\leq$ ao percentil 50 foram classificadas como “I”; crianças com número de palavras corretas $>$ o percentil 50 e $\leq$ ao percentil 75 foram classificadas como “II”; crianças com número de palavras corretas $>$ o percentil 75 e $\leq$ ao percentil 90 foram classificadas como “III”; e por fim, crianças com número de palavras corretas $>$ percentil 90 foram classificadas como “IV”.

Para avaliação da memória de curto prazo foi utilizada a prova de repetição de pseudopalavras de Santos⁴⁴ e de dígitos do teste WISC IV⁴². Para avaliação da memória operacional foi utilizada a prova de repetição de dígitos na ordem inversa do teste WISC IV⁴².

O teste de Repetição de Pseudopalavras⁴⁴ é padronizado para crianças falantes do Português Brasileiro e é composto por 40 pseudopalavras, divididas de acordo com a similaridade em relação às palavras existentes no Português Brasileiro (10 de baixa similaridade, 20 de média similaridade e 10 de alta similaridade) e com sua extensão (dissílaba, trissílaba, polissílaba). Para que a pseudopalavra seja considerada correta, a criança deve produzi-la exatamente igual ao alvo, sendo as substituições fonológicas consideradas como erro, pois na faixa etária estudada já não é mais esperado que existam processos fonológicos. O desempenho da criança é, então, comparado com sua escolaridade, conforme proposto pelo teste, e classificado em acima do esperado, dentro do esperado ou abaixo do esperado.

O subteste Dígitos do WISC IV⁴² é composto de oito séries para ordem direta e sete para ordem inversa, havendo um aumento gradual da quantidade

de dígitos em cada série. A ordem direta é aplicada em primeiro lugar, seguida pela inversa, que é administrada independentemente se a criança fracassa totalmente na ordem direta. Cada item é formado de dois conjuntos de dígitos constituindo duas tentativas. A pontuação máxima no subteste é de 30 pontos, sendo que o resultado bruto máximo na ordem direta é de 16 pontos, enquanto na ordem inversa é de 14 pontos. O desempenho da criança é classificado como acima do esperado, dentro do esperado ou abaixo do esperado.

Para o GLL, com a finalidade de caracterizar a amostra, também foram coletados os seguintes dados clínicos: idade no momento do diagnóstico; tempo entre o início do tratamento e a avaliação fonoaudiológica (em meses); duração total das internações hospitalares (em dias); fase atual do protocolo de tratamento quimioterápico.

3.3 Análise estatística dos dados

Os dados coletados foram submetidos à análise estatística no software SPSS versão 25. Devido ao número de participantes na amostra, foram utilizados testes não paramétricos para todas as análises inferenciais. O nível de significância adotado foi de 5%.

Para as variáveis quantitativas, foram realizadas análises descritivas (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo), e inferenciais não paramétricas, por meio do teste de Mann-Whitney (para as comparações entre os grupos). Para as variáveis qualitativas, foram realizadas análises descritivas (contagem total e porcentagem), e inferenciais não paramétricas, por meio do teste Qui-Quadrado de Pearson (para as comparações entre os grupos). A análise inferencial para investigar a presença de correlação entre as variáveis foi realizada pelo coeficiente de correlação de Pearson.

4 RESULTADOS

4.1 Análise intragrupo – GLL

O GLL foi composto por 13 crianças do sexo masculino (72,2%) e 5 do sexo feminino (27,8%). Com relação à fase de tratamento, 3 crianças (16,7%) encontravam-se na fase de intensificação do tratamento; 2 crianças (11,1%) na interfase; 3 crianças (16,7%) na fase da consolidação tardia; e 10 crianças (55,6%) encontravam-se na fase de manutenção do tratamento.

A escolaridade dessas crianças variou do 1º ao 6º ano do Ensino Fundamental: 4 crianças, ou 22,2%, encontravam-se no 1º ano; 2 crianças, 11,1%, estavam no 2º ano; 5 crianças, 27,8%, encontravam-se no 3º ano; 2 crianças, 11,1%, estavam no 4º ano; 3 crianças, 16,7% encontravam-se no 5º ano, e 2 crianças da amostra, 11,1%, estavam no 6º ano do Ensino Fundamental.

O resumo descritivo das variáveis de caracterização do GLL encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização do GLL.

	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade em anos	18	8,9	1,5	6,6	8,9	11,3
Escolaridade materna, em anos de estudo	18	11, 2	3,4	4,0	11,0	17,0
Idade da criança ao diagnóstico, em anos	18	7,7	1,9	4,4	7,8	10,3
Tempo de tratamento, em meses	18	15,7	9,6	5,0	12,5	34,0
Número de internações durante o tratamento	18	3,3	2,3	0,0	3,0	8,0
Duração total das internações, em dias	18	30,2	21,3	0,0	29,5	85,0

A classificação das crianças do GLL de acordo com os resultados do teste de QI não verbal Raven distribuiu-se da seguinte forma: 3 crianças, 16,7%, apresentaram resultados indicativos de QI superior; 4 crianças, 22,2%,

apresentaram QI acima da média; 10 crianças, 55,6%, apresentaram QI médio; e 1 criança, 5,6% da amostra, apresentou QI abaixo da média.

A Tabela 2 apresenta o resumo descritivo dos resultados encontrados na avaliação do vocabulário do GLL. Nota-se que, nesse grupo, a maior parte dos participantes teve desempenho considerado dentro ou acima do esperado.

Tabela 2. Resumo descritivo dos resultados do GLL no teste de vocabulário.

Avaliação do vocabulário	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Número de acertos	18	25,6	9,3	9,0	25,0	42,0
Classificação do desempenho	Número de participantes		Porcentagem			
Acima do esperado	6		33,3%			
Dentro do esperado	7		38,9%			
Abaixo do esperado	5		27,8%			

A Tabela 3 apresenta o resumo descritivo dos resultados encontrados na avaliação da fluência verbal do GLL. Nota-se que, nesse grupo, a maior parte dos participantes teve desempenho abaixo do percentil 50, em todas as categorias testadas (animais, partes do corpo e alimentos).

Tabela 3. Resumo descritivo dos resultados do GLL no teste de fluência verbal.

Avaliação da fluência verbal		Número de palavras corretas emitidas					
		N	Média	DP	Mín	Mediana	Máx
	Categoria animais	18	12,1	4,9	3,0	12,0	21,0
	Categoria partes do corpo	18	13,0	3,8	7,0	12,0	20,0
	Categoria alimentos	18	12,0	4,4	3,0	14,0	17,0
Classificação do desempenho de acordo com os percentis		N	Porcentagem				
Categoria animais	I	12	66,7%				
	II	2	11,1%				
	III	2	11,1%				
	IV	2	11,1%				
Categoria partes do corpo	I	13	72,2%				
	II	3	16,7%				
	III	1	5,6%				
	IV	1	5,6%				
Categoria alimentos	I	11	61,1%				
	II	6	33,3%				
	III	1	5,6%				
	IV	0	0%				

Legenda: I = Abaixo do percentil 50; II = Entre o percentil 50 e o percentil 75; III = Entre o percentil 75 e o percentil 90; IV = Acima do percentil 90.

A Tabela 4 apresenta o resumo descritivo dos resultados encontrados no teste de repetição de dígitos do GLL. Nota-se que, nesse grupo, a maior parte dos participantes teve desempenho considerado abaixo do esperado, em todas as categorias testadas (ordem direta, ordem inversa, e score total).

Tabela 4. Resumo descritivo dos resultados do GLL no teste de repetição de dígitos.

Teste de repetição de dígitos		Número máximo de dígitos repetidos					
		N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Dígitos repetidos na ordem direta		18	6,1	1,7	4,0	6,0	11,0
Dígitos repetidos na ordem inversa		18	4,2	1,8	0,0	4,0	7,0
Score bruto nas duas provas		18	10,3	2,7	6,0	10,0	16,0
Classificação do desempenho		Número de participantes			Porcentagem		
Dígitos repetidos na ordem direta	Acima do esperado	3			16,7%		
	Dentro do esperado	3			16,7%		
	Abaixo do esperado	12			66,7%		
Dígitos repetidos na ordem inversa	Acima do esperado	4			22,2%		
	Dentro do esperado	0			0%		
	Abaixo do esperado	14			77,8%		
Score bruto nas duas provas	Acima do esperado	3			16,7%		
	Dentro do esperado	2			11,1%		
	Abaixo do esperado	13			72,2%		

A Tabela 5 apresenta o resumo descritivo dos resultados encontrados no teste de repetição de pseudopalavras do GLL. Nota-se que, nesse grupo, a maior parte dos participantes teve desempenho considerado dentro do esperado.

Tabela 5. Resumo descritivo dos resultados do GLL no teste de repetição de pseudopalavras.

Repetição de pseudopalavras	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Porcentagem de acertos de palavras de baixa similaridade	18	90,0	9,1	70,0	90,0	100,0
Porcentagem de acertos de palavras de média similaridade	18	89,4	7,5	75,0	90,0	100,0
Porcentagem de acertos de palavras de alta similaridade	18	97,2	4,6	90,0	100,0	100,0
Porcentagem de acertos na prova toda	18	91,4	5,2	82,5	92,5	100,0
Número total de acertos na prova	18	36,6	2,1	33,0	37,0	40,0

Classificação do desempenho	Número de participantes	Porcentagem
Acima do esperado	4	22,2%
Dentro do esperado	13	72,2%
Abaixo do esperado	1	5,6%

A Tabela 6 apresenta o resultado da análise de correlação do teste de vocabulário com todas as outras variáveis estudadas (variáveis de caracterização e resultados das avaliações de fluência verbal, repetição de dígitos, e repetição de pseudopalavras), para o GLL. O resultado do teste de vocabulário apresentou correlação significativa com as variáveis idade e escolaridade do participante, resultados do teste de QI, e avaliação da fluência verbal, em todas as categorias. Contudo, o grau de associação (r) com cada uma das variáveis diferiu (Anexo 3).

Tabela 6. Correlações entre o teste de vocabulário, e as variáveis de caracterização e resultados das avaliações de fluência verbal, repetição de dígitos, e repetição de pseudopalavras, para o GLL.

		Correlações com o teste de vocabulário	
		<i>r</i>	<i>p-value</i>
Idade		0,647	0,004*
Gênero		0,109	0,666
Escolaridade da criança		0,625	0,006*
Escolaridade materna		0,159	0,528
Resultados do teste de QI Raven		0,654	0,003*
Idade da criança ao diagnóstico		0,511	0,030*
Tempo de tratamento		0,009	0,971
Fase do tratamento		-0,285	0,251
Número de internações durante o tratamento		0,115	0,649
Duração total das internações		0,113	0,656
Avaliação da fluência verbal	Animais	0,719	0,001*
	Partes do corpo	0,704	0,001*
	Alimentos	0,545	0,019*
Repetição de dígitos	Ordem direta	0,239	0,340
	Ordem inversa	0,386	0,114
	Score bruto	0,407	0,094
Repetição de pseudopalavras	Baixa similaridade	-0,133	0,600
	Média similaridade	0,209	0,405
	Alta similaridade	-0,233	0,352
	Total	0,046	0,857

Legenda: * diferença significativa de acordo com o coeficiente de correlação de Pearson

A Tabela 7 apresenta o resultado da análise de correlação dos resultados da avaliação da fluência verbal com as outras variáveis estudadas (variáveis de caracterização e resultados das avaliações de repetição de dígitos, e repetição de pseudopalavras; exceto teste de vocabulário, cujo resultado encontra-se na Tabela 6), para o GLL. Algumas correlações

significativas foram encontradas; contudo, o grau de associação (r) com cada uma das variáveis diferiu.

Tabela 7. Correlações entre os resultados da avaliação de fluência verbal, e as variáveis de caracterização e resultados das avaliações de repetição de dígitos e repetição de pseudopalavras, para o GLL.

		Correlações com o teste de fluência verbal					
		Animais		Partes do corpo		Alimentos	
		r	p -value	r	p -value	r	p -value
Idade		0,512	0,030*	0,470	0,049*	0,260	0,297
Gênero		-0,014	0,955	0,033	0,896	0,145	0,565
Escolaridade da criança		0,541	0,020*	0,442	0,066	0,378	0,122
Escolaridade materna		0,347	0,159	-0,096	0,704	0,160	0,526
Resultados do teste de QI Raven		0,546	0,019*	0,465	0,052	0,656	0,003*
Idade da criança ao diagnóstico		0,470	0,049*	0,419	0,084	0,396	0,104
Tempo de tratamento		-0,153	0,545	-0,099	0,696	-0,422	0,081
Fase do tratamento		-0,388	0,111	-0,039	0,878	-0,385	0,115
Número de internações durante o tratamento		-0,157	0,535	0,067	0,790	-0,300	0,226
Duração total das internações		-0,135	0,593	0,058	0,818	-0,075	0,766
Repetição de dígitos	Ordem direta	0,288	0,247	0,527	0,025*	0,382	0,118
	Ordem inversa	0,690	0,002*	0,174	0,491	0,215	0,392
	Score bruto	0,637	0,004*	0,454	0,058	0,371	0,129
Repetição de pseudopalavras	Baixa similaridade	0,265	0,288	-0,085	0,739	0,133	0,599
	Média similaridade	0,316	0,201	0,226	0,366	0,359	0,143
	Alta similaridade	-0,012	0,964	-0,033	0,896	0,203	0,418
	Total	0,348	0,156	0,156	0,536	0,363	0,138

Legenda: * diferença significativa de acordo com o coeficiente de correlação de Pearson

A Tabela 8 apresenta o resultado da análise de correlação dos resultados do teste de repetição de dígitos com as outras variáveis estudadas (variáveis de caracterização e resultados da avaliação de repetição de pseudopalavras; os resultados da correlação com o teste de vocabulário

encontram-se na Tabela 6, e com a avaliação da fluência verbal encontram-se na Tabela 7), para o GLL. Algumas correlações significativas foram encontradas; contudo, o grau de associação (r) com cada uma das variáveis diferiu.

Tabela 8. Correlações entre o resultado da avaliação de repetição de dígitos, e as variáveis de caracterização e resultados das avaliações de repetição de pseudopalavras, para o GLL.

		Correlações com o teste de repetição de dígitos					
		Ordem direta		Ordem inversa		Score bruto	
		r	p - value	r	p - value	r	p - value
Idade em anos		0,205	0,413	0,257	0,303	0,301	0,225
Gênero		0,033	0,898	0,209	0,406	0,158	0,532
Escolaridade da criança		0,249	0,319	0,257	0,304	0,329	0,183
Escolaridade materna		0,208	0,407	0,162	0,520	0,241	0,336
Resultados do teste de QI Raven		-0,236	0,346	-0,194	0,440	0,279	0,262
Idade da criança ao diagnóstico		0,262	0,294	0,231	0,356	0,320	0,195
Tempo de tratamento		-0,254	0,309	-0,076	0,765	-0,214	0,395
Fase do tratamento		-0,063	0,803	-0,378	0,122	-0,289	0,246
Número de internações durante o tratamento		-0,158	0,531	-0,239	0,340	-0,258	0,300
Duração total das internações		-0,168	0,504	-0,181	0,473	-0,227	0,365
Repetição de pseudopalavras	Baixa similaridade	-0,111	0,660	0,110	0,664	0,000	>0,999
	Média similaridade	0,435	0,071	0,456	0,057	0,580	0,012*
	Alta similaridade	0,333	0,177	0,225	0,370	0,362	0,140
	Total	0,374	0,127	0,432	0,074	0,524	0,026*

Legenda: * diferença significativa de acordo com o coeficiente de correlação de Pearson

A Tabela 9 apresenta o resultado da análise de correlação dos resultados do teste de repetição de pseudopalavras com as variáveis de caracterização (os resultados da correlação com as outras variáveis estudadas encontram-se nas tabelas acima), para o GLL. Nenhuma correlação significativa foi encontrada.

Tabela 9. Correlações entre o resultado da avaliação de repetição de pseudopalavras e as variáveis de caracterização, para o GLL.

	Correlações com o teste de repetição de pseudopalavras: porcentagem total de acertos	
	<i>r</i>	<i>p-value</i>
Idade	0,066	0,795
Gênero	-0,048	0,850
Escolaridade da criança	0,147	0,560
Escolaridade materna	0,122	0,630
Resultados do teste de QI Raven	-0,066	0,793
Idade da criança ao diagnóstico	0,130	0,608
Tempo de tratamento	-0,187	0,457
Fase do tratamento	-0,003	0,992
Número de internações durante o tratamento	-0,129	0,609
Duração total das internações	-0,105	0,677

Legenda: * diferença significativa de acordo com o coeficiente de correlação de Pearson

4.2 Análise intragrupo – Grupo Controle

O grupo controle consiste de 18 crianças híidas, 13 (72,2%) do sexo masculino e 5 (27,8%) do sexo feminino. A escolaridade dessas crianças variou do 1º ao 6º ano do Ensino Fundamental: 2 crianças, ou 11,1%, encontravam-se no 1º ano; 5 crianças, 27,8%, estavam no 2º ano; 3 crianças, 16,7%, encontravam-se no 3º ano; 4 crianças, 22,2%, estavam no 4º ano; 3 crianças, 16,7% encontravam-se no 5º ano, e 1 criança da amostra, 5,6%, estava no 6º ano do Ensino Fundamental.

O resumo descritivo das variáveis de caracterização do Grupo Controle encontra-se na Tabela 10.

Tabela 10. Caracterização do Grupo Controle.

	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade em anos	18	8,9	1,4	6,6	8,9	11,0
Escolaridade materna, em anos de estudo	18	11,8	3,1	5,0	11,0	17,0

A classificação das crianças do Grupo Controle de acordo com os resultados do teste de QI não verbal Raven distribuiu-se da seguinte forma: 7 crianças, 38,9%, apresentaram resultados indicativos de QI superior; 5 crianças, 27,8%, apresentaram QI acima da média; e 6 crianças, 33,3%, apresentaram QI médio.

A Tabela 11 apresenta o resumo descritivo dos resultados encontrados na avaliação do vocabulário do Grupo Controle. Nota-se que, nesse grupo, a maior parte dos participantes teve desempenho considerado dentro ou acima do esperado.

Tabela 11. Resumo descritivo dos resultados do Grupo Controle no teste de vocabulário.

Avaliação do vocabulário	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Número de acertos	18	25,5	5,5	16,0	25,0	39,0
Classificação do desempenho	Número de participantes		Porcentagem			
Acima do esperado	7		38,9%			
Dentro do esperado	5		27,8%			
Abaixo do esperado	6		33,3%			

A Tabela 12 apresenta o resumo descritivo dos resultados encontrados na avaliação da fluência verbal do Grupo Controle. Nota-se que, nesse grupo, a maior parte dos participantes teve desempenho abaixo do percentil 75, em todas as categorias testadas (animais, partes do corpo e alimentos).

Tabela 12. Resumo descritivo dos resultados do Grupo Controle no teste de fluência verbal.

Avaliação da fluência verbal		Número de palavras corretas emitidas					
		N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Categoria animais		18	14,7	4,3	9,0	14,5	23,0
Categoria partes do corpo		18	15,7	2,7	10,0	16,5	19,0
Categoria alimentos		18	14,0	3,9	7,0	13,5	21,0

Classificação do desempenho de acordo com os percentis		Número de participantes	Porcentagem
Categoria animais	I	8	44,4%
	II	4	22,2%
	III	2	11,1%
	IV	4	22,2%
Categoria partes do corpo	I	7	38,9%
	II	5	27,8%
	III	5	27,8%
	IV	1	5,6%
Categoria alimentos	I	8	44,4%
	II	7	38,9%
	III	3	16,7%
	IV	0	0%

Legenda: I = Abaixo do percentil 50; II = Entre o percentil 50 e o percentil 75; III = Entre o percentil 75 e o percentil 90; IV = Acima do percentil 90.

A Tabela 13 apresenta o resumo descritivo dos resultados encontrados no teste de repetição de dígitos do Grupo Controle. Nota-se que, nesse grupo, a maior parte dos participantes teve desempenho considerado abaixo do esperado para as categorias dígitos na ordem direta e dígitos na ordem

inversa. Já no score total, a maior parte dos participantes apresentou resultado acima do esperado.

Tabela 13. Resumo descritivo dos resultados do Grupo Controle no teste de dígitos.

Teste de dígitos		Número máximo de dígitos repetidos					
		N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Dígitos repetidos na ordem direta		18	6,6	1,6	3,0	12,5	10,0
Dígitos repetidos na ordem inversa		18	5,7	1,5	3,0	6,5	9,0
Score bruto nas duas provas		18	12,3	2,8	6,0	6,0	19,0
Classificação do desempenho		Número de participantes				Porcentagem	
Dígitos repetidos na ordem direta	Acima do esperado	8				44,4%	
	Dentro do esperado	0				0%	
	Abaixo do esperado	10				55,6%	
Dígitos repetidos na ordem inversa	Acima do esperado	6				33,3%	
	Dentro do esperado	2				11,1%	
	Abaixo do esperado	10				55,6%	
Score bruto nas duas provas	Acima do esperado	9				50,0%	
	Dentro do esperado	1				5,6%	
	Abaixo do esperado	8				44,4%	

A Tabela 14 apresenta o resumo descritivo dos resultados encontrados no teste de repetição de pseudopalavras do Grupo Controle. Nota-se que, nesse grupo, a maior parte dos participantes teve desempenho considerado acima do esperado.

Tabela 14. Resumo descritivo dos resultados do Grupo Controle no teste de pseudopalavras.

Pseudopalavras	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Porcentagem de acertos de palavras de baixa similaridade	18	94,4	10,4	70,0	100,0	100,0
Porcentagem de acertos de palavras de média similaridade	18	92,5	7,7	70,0	92,5	100,0
Porcentagem de acertos de palavras de alta similaridade	18	98,3	5,1	80,0	100,0	100,0
Porcentagem de acertos na prova toda	18	94,7	4,4	85,0	95,0	100,0
Número total de acertos na prova	18	37,9	1,8	34,0	38,0	40,0
Classificação do desempenho	Número de participantes		Porcentagem			
Acima do esperado	10		55,6%			
Dentro do esperado	8		44,4%			
Abaixo do esperado	0		0%			

A Tabela 15 apresenta o resultado da análise de correlação do teste de vocabulário com todas as outras variáveis estudadas (variáveis de caracterização e resultados das avaliações de fluência verbal, repetição de dígitos, e repetição de pseudopalavras), para o Grupo Controle. Algumas correlações significativas foram encontradas; contudo, o grau de associação (r) com cada uma das variáveis diferiu.

Tabela 15. Correlações entre o teste de vocabulário, e as variáveis de caracterização e resultados das avaliações de fluência verbal, repetição de dígitos, e repetição de pseudopalavras, para o Grupo Controle.

		Correlações com o teste de vocabulário	
		r	p -value
Idade		0,611	0,007*
Gênero		-0,129	0,611
Escolaridade da criança		0,511	0,030*
Escolaridade materna		0,542	0,020*
Resultados do teste de QI Raven		0,611	0,007*
Avaliação da fluência verbal	Animais	0,595	0,009*
	Partes do corpo	0,147	0,560
	Alimentos	0,383	0,116
Repetição de dígitos	Ordem direta	0,359	0,144
	Ordem inversa	0,504	0,033*
	Score bruto	0,456	0,057
Repetição de pseudopalavras	Baixa similaridade	0,507	0,033*
	Média similaridade	-0,045	0,858
	Alta similaridade	-0,073	0,773
	Total	0,242	0,333

Legenda: * diferença significativa de acordo com o coeficiente de correlação de Pearson

A Tabela 16 apresenta o resultado da análise de correlação dos resultados da avaliação da fluência verbal com as outras variáveis estudadas (variáveis de caracterização e resultados das avaliações de repetição de

dígitos, e repetição de pseudopalavras; exceto teste de vocabulário, cujo resultado encontra-se na Tabela 15), para o Grupo Controle. Algumas correlações significativas foram encontradas; contudo, o grau de associação (r) com cada uma das variáveis diferiu.

Tabela 16. Correlações entre os resultados da avaliação de fluência verbal, e as variáveis de caracterização e resultados das avaliações de repetição de dígitos e repetição de pseudopalavras, para o Grupo Controle.

		Correlações com o teste de fluência verbal					
		Animais		Partes do corpo		Alimentos	
		r	p -value	r	p -value	r	p -value
Idade		0,554	0,017*	0,064	0,801	0,496	0,036*
Gênero		-0,525	0,055	0,114	0,652	0,033	0,897
Escolaridade da criança		0,512	0,030*	-0,028	0,912	0,575	0,013*
Escolaridade materna		0,299	0,228	0,240	0,337	0,019	0,939
Resultados do teste de QI Raven		0,414	0,088	0,209	0,406	0,139	0,582
Repetição de dígitos	Ordem direta	0,122	0,628	-0,320	0,195	0,519	0,027*
	Ordem inversa	0,088	0,728	0,096	0,706	0,396	0,104
	Score bruto	0,113	0,655	-0,126	0,612	0,490	0,039*
Repetição de pseudopalavras	Baixa similaridade	0,320	0,196	0,237	0,344	0,524	0,026*
	Média similaridade	0,200	0,426	-0,321	0,195	0,206	0,412
	Alta similaridade	-0,102	0,686	0,435	0,072	-0,118	0,641
	Total	0,320	0,195	0,067	0,791	0,435	0,071

Legenda: * diferença significativa de acordo com o coeficiente de correlação de Pearson

A Tabela 17 apresenta o resultado da análise de correlação dos resultados do teste de repetição de dígitos com as outras variáveis estudadas (variáveis de caracterização e resultados da avaliação de repetição de pseudopalavras; os resultados da correlação com o teste de vocabulário encontram-se na Tabela 15, e com a avaliação da fluência verbal encontram-se na Tabela 16), para o Grupo Controle. Algumas correlações significativas foram encontradas; contudo, o grau de associação (r) com cada uma das variáveis diferiu.

Tabela 17. Correlações entre o resultado da avaliação de repetição de dígitos, e as variáveis de caracterização e resultados das avaliações de repetição de pseudopalavras, para o Grupo Controle.

		Correlações com o teste de repetição de dígitos					
		Ordem direta		Ordem inversa		Score bruto	
		r	p - value	r	p - value	r	p - value
Idade		0,196	0,436	0,212	0,399	0,217	0,386
Gênero		0,585	0,051	0,400	0,100	0,521	0,057
Escolaridade da criança		0,283	0,256	0,367	0,134	0,348	0,157
Escolaridade materna		0,426	0,078	0,320	0,196	0,395	0,104
Resultados do teste de QI Raven		0,340	0,168	-0,145	0,566	-0,254	0,309
Repetição de pseudopalavras	Baixa similaridade	0,608	0,007*	0,577	0,012*	0,631	0,005*
	Média similaridade	0,131	0,605	0,230	0,359	0,194	0,440
	Alta similaridade	-0,157	0,533	-0,302	0,223	-0,248	0,321
	Total	0,439	0,068	0,424	0,079	0,460	0,055

Legenda: * diferença significativa de acordo com o coeficiente de correlação de Pearson

A Tabela 18 apresenta o resultado da análise de correlação dos resultados do teste de repetição de pseudopalavras com as variáveis de caracterização (os resultados da correlação com as outras variáveis estudadas encontram-se nas tabelas acima), para o Grupo Controle. Nenhuma correlação significativa foi encontrada.

Tabela 18. Correlações entre o resultado da avaliação de repetição de pseudopalavras e as variáveis de caracterização, para o Grupo Controle.

	Correlações com o teste de repetição de pseudopalavras: porcentagem total de acertos	
	<i>r</i>	<i>p-value</i>
Idade	0,134	0,596
Gênero	0,040	0,875
Escolaridade da criança	0,189	0,453
Escolaridade materna	0,282	0,257
Resultados do teste de QI Raven	0,383	0,116

Legenda: * diferença significativa de acordo com o coeficiente de correlação de Pearson

4.3 Análise intergrupos

As variáveis idade em anos, gênero, escolaridade da criança, escolaridade materna, e desempenho no teste de QI Raven foram comparados entre os grupos. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para nenhuma das variáveis de caracterização dos grupos, conforme a tabela 19.

Tabela 19. Resultados das análises descritiva e inferencial da comparação intergrupos das variáveis de caracterização dos grupos.

	GLL (n = 18)	Grupo Controle (n = 18)	p- value
Idade em anos			
Média ($\pm$ desvio padrão)	8,9 ($\pm$ 1,5)	8,9 ($\pm$ 1,4)	>0,999
Gênero			
Número total	M = 13 (72,2%)	M = 13 (72,2%)	>0,999
(porcentagem)	F = 5 (27,8%)	F = 5 (27,8%)	
Escolaridade da criança	1º ano = 4 (22,2%)	1º ano = 2 (11,1%)	0,801
	2º ano = 2 (11,1%)	2º ano = 5 (27,8%)	
	3º ano = 5 (27,8%)	3º ano = 3 (16,7%)	
	4º ano = 2 (11,1%)	4º ano = 4 (22,2%)	
	5º ano = 3 (16,7%)	5º ano = 3 (16,7%)	
	6º ano = 2 (11,1%)	6º ano = 1 (5,6%)	
Escolaridade materna, em anos de estudo			
Média ($\pm$ desvio padrão)	11, 2 ($\pm$ 3,4)	11, 8 ($\pm$ 3,1)	0,521
Desempenho no teste de QI Raven			
Número total	Superior = 3 (16,7%)	Superior = 7 (38,9%)	0,085
(porcentagem)	Acima da média = 4 (22,2%)	Acima da média = 5 (27,8%)	
	Médio = 10 (55,6%)	Médio = 6 (33,3%)	
	Abaixo da média = 1 (5,6%)	Abaixo da média = 0 (0%)	

Legenda: M: gênero masculino; F: gênero feminino.

Os resultados da avaliação do vocabulário foram comparados entre os grupos. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para nenhuma das variáveis, conforme Tabela 20.

Tabela 20. Resultados das análises descritiva e inferencial da comparação intergrupos dos resultados da avaliação do vocabulário.

Avaliação do vocabulário	GLL (n = 18)	Grupo Controle (n = 18)	p- value
Número de acertos			
Média ($\pm$ desvio padrão)	25,6 ($\pm$ 9,3)	25,5 ($\pm$ 5,5)	0,913
Classificação do desempenho	Acima do esperado = 6 (33,3%)	Acima do esperado = 7 (38,9%)	
Número total	Dentro do esperado = 7 (38,9%)	Dentro do esperado = 5 (27,8%)	0,988
(porcentagem)	Abaixo do esperado = 5 (27,8%)	Abaixo do esperado = 6 (33,3%)	

Os resultados da avaliação da fluência verbal foram comparados entre os grupos. O Grupo Controle apresentou desempenho significativamente superior apenas no número de acertos na categoria “partes do corpo”, conforme Tabela 21.

Tabela 21. Resultados das análises descritiva e inferencial da comparação intergrupos dos resultados da avaliação da fluência verbal.

Avaliação da fluência verbal		GLL (n = 18)	Grupo Controle (n = 18)	p-value
Número de acertos Média (±desvio padrão)	Animais	12,1 (±4,9)	14,7 (±4,3)	0,111
	Partes do corpo	13,0 (±3,8)	15,7 (±2,7)	0,029*
	Alimentos	12,0 (±4,4)	14,0 (±3,9)	0,339
Classificação do desempenho Número total (porcentagem)	Animais	I = 12 (66,7%)	I = 8 (44,4%)	0,265
		II = 2 (11,1%)	II = 4 (22,2%)	
		III = 2 (11,1%)	III = 2 (11,1%)	
		IV = 2 (11,1%)	IV = 4 (22,2%)	
	Partes do corpo	I = 13 (72,2%)	I = 7 (38,9%)	0,079
		II = 3 (16,7%)	II = 5 (27,8%)	
		III = 1 (5,6%)	III = 5 (27,8%)	
		IV = 1 (5,6%)	IV = 1 (5,6%)	
	Alimentos	I = 11 (61,1%)	I = 8 (44,4%)	0,308
		II = 6 (33,3%)	II = 7 (38,9%)	
		III = 1 (5,6%)	III = 3 (16,7%)	
		IV = 0 (0%)	IV = 0 (0%)	

Legenda: I = Abaixo do percentil 50; II = Entre o percentil 50 e o percentil 75; III = Entre o percentil 75 e o percentil 90; IV = Acima do percentil 90. * diferença significativa de acordo com o teste de Mann-Whitney.

Os resultados da avaliação da repetição de dígitos foram comparados entre os grupos. O Grupo Controle apresentou desempenho significativamente superior no número máximo de dígitos repetidos na ordem inversa e no score bruto do teste, conforme Tabela 22.

Tabela 22. Resultados das análises descritiva e inferencial da comparação intergrupos dos resultados da avaliação da repetição de dígitos.

Avaliação da repetição de dígitos		GLL (n = 18)	Grupo Controle (n = 18)	p-value
Número máximo de dígitos Média ($\pm$ desvio padrão)	Ordem direta	6,1 ($\pm$ 1,7)	6,6 ($\pm$ 1,6)	0,226
	Ordem inversa	4,2 ($\pm$ 1,8)	5,7 ($\pm$ 1,5)	0,029*
	Score bruto	10,3 ($\pm$ 2,7)	12,3 ($\pm$ 2,8)	0,017*
Classificação do desempenho Número total (porcentagem)	Dígitos repetidos na ordem direta	Acima do esperado = 3 (16,7%)	Acima do esperado = 8 (44,4%)	0,462
		Dentro do esperado = 3 (16,7%)	Dentro do esperado = 0 (0%)	
		Abaixo do esperado = 12 (66,7%)	Abaixo do esperado = 10 (55,6%)	
	Dígitos repetidos na ordem inversa	Acima do esperado = 4 (22,2%)	Acima do esperado = 6 (33,3%)	0,104
		Dentro do esperado = 0 (0%)	Dentro do esperado = 2 (11,1%)	
		Abaixo do esperado = 14 (77,8%)	Abaixo do esperado = 10 (55,6%)	
	Score bruto nas duas provas	Acima do esperado = 3 (16,7%)	Acima do esperado = 9 (50,0%)	0,279
		Dentro do esperado = 2 (11,1%)	Dentro do esperado = 1 (5,6%)	
		Abaixo do esperado = 13 (72,2%)	Abaixo do esperado = 8 (44,4%)	

Legenda: * diferença significativa de acordo com o teste de Mann-Whitney.

Os resultados da avaliação da repetição de pseudopalavras foram comparados entre os grupos. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para nenhuma das variáveis, conforme Tabela 23.

Tabela 23. Resultados das análises descritiva e inferencial da comparação intergrupos dos resultados da avaliação da repetição de dígitos.

Avaliação da repetição de pseudopalavras		GLL (n = 18)	Grupo Controle (n = 18)	p-value
Porcentagem de acertos Média (±desvio padrão)	Baixa similaridade	90,0 (±9,1)	94,4 (±10,4)	0,091
	Média similaridade	89,4 (±7,5)	92,5 (±7,7)	0,192
	Alta similaridade	97,2 (±4,6)	98,3 (±5,1)	0,443
	Total	91,4 (±5,2)	94,7 (±4,4)	0,055
	Número total de acertos Média (±desvio padrão)	36,6 (±2,1)	37,9 (±1,8)	0,068
Classificação do desempenho Número total (porcentagem)	Acima do esperado = 4 (22,2%)	Acima do esperado = 10 (55,6%)	0,068	
	Dentro do esperado = 13 (72,2%)	Dentro do esperado = 8 (44,4%)		
	Abaixo do esperado = 1 (5,6%)	Abaixo do esperado = 0 (0%)		

Legenda: * diferença significativa de acordo com o teste de Mann-Whitney.

5 DISCUSSÃO

Considerando a neurotoxicidade do tratamento da leucemia linfóide aguda, o presente estudo objetivou avaliar as habilidades cognitivo-linguísticas dessa população e compará-las a crianças híginas.

Não foram encontradas diferenças entre os grupos no teste de inteligência não verbal. A maioria dos achados da literatura evidencia que crianças com LLA durante e/ou após o tratamento quimioterápico não apresentam QI pior que o de crianças híginas da mesma idade^{14,45}. A aplicação de provas que avaliam o quociente de inteligência de crianças com câncer é comum, porém são utilizados diferentes testes. Em nosso estudo foi avaliada apenas a inteligência não-verbal, o que impossibilita comparar o resultado com testes que abrangem a inteligência global.

Nesse estudo não houve diferença entre o desempenho na prova de vocabulário entre os dois grupos. Lewis⁴⁶ e Dowling⁴⁷ ao comparar habilidades de linguagem de crianças com leucemia que receberam quimioterapia intratecal com um grupo controle, também não encontraram diferença entre os grupos, concluindo que o tratamento não afetou o desenvolvimento da linguagem, mas com necessidade de acompanhamento dessas crianças para verificar prejuízos posteriores. Nesses estudos o vocabulário foi uma das variáveis estudadas, porém apenas o receptivo, por meio de teste no qual deviam apontar figuras, diferente da prova utilizada em nosso estudo. A análise dessa variável pode ter sido prejudicada devido à dificuldade da prova selecionada para avaliação do vocabulário, influenciando negativamente inclusive o desempenho do grupo controle. A prova envolvia explicar o significado de palavras como “contra-senso” e “migrar”, que não são frequentemente utilizadas no universo infantil.

Além disso, as crianças foram pareadas pela escolaridade materna, descrita na literatura como uma das variáveis que influenciam o vocabulário⁴⁹ o que pode ter gerado desempenho semelhante entre os grupos, uma vez que a média de anos de estudo das mães das crianças desse estudo era semelhante.

Em relação à memória, na literatura é controversa a existência de déficits na memória operacional em crianças com leucemia, em alguns estudos

são encontradas alterações evidentes^{22,49}, e em outros não foram encontrados prejuízos nessa habilidade^{39,50}. Os estudos que evidenciam diferenças significativas são formados por amostras grandes ou por meta-análises, enquanto que os que não encontraram diferenças possuem grupos com 30 participantes ou menos, possibilitando prejuízo das análises, tal qual observado no presente estudo.

Nesse estudo, as crianças do grupo com leucemia apresentaram um desempenho significativamente pior na prova de repetição de dígitos na ordem inversa, sugerindo alteração da memória de operacional, confirmando parcialmente a nossa hipótese inicial. Outros estudos^{22,51} ao comparar sobreviventes da leucemia linfóide aguda com um grupo controle, também evidenciaram pior desempenho nessa habilidade.

Quando avaliadas com pseudopalavras, as crianças do GLL também apresentaram desempenho pior nas palavras de baixa, média e alta similaridade, porém, sem significância estatística. Pode-se observar uma tendência à significância na porcentagem de acertos total do teste.

No que diz respeito à ausência de diferença de desempenho na prova de repetição de pseudopalavras, é preciso considerar a similaridade fonológica das pseudopalavras presentes no teste utilizado, fato esse que auxilia o processo de retenção e repetição correta do estímulo-alvo e possibilita maiores acertos, independentemente da escolaridade. As pseudopalavras facilitam o armazenamento da informação fonológica na memória devido às suas associações com palavras reais do idioma. Ademais, a memória de longo prazo também pode influenciar o desempenho das crianças por meio do efeito da lexicalidade. Esse efeito, conhecido como reintegração, tenta reparar representações fonológicas incompletas ou difusas (pseudopalavras), utilizando representações permanentes da memória de longo prazo. Essa recordação é facilitada, sobretudo, se houver, além da similaridade fonológica, uma relação com o valor semântico, como é o caso das pseudopalavras presentes no teste utilizado. Assim, em futuras pesquisas sugere-se o uso de testes que possuam preferencialmente não-palavras com extensões variadas, uma vez que a lexicalidade, frequência, semelhança fonológica da não-palavra

e familiaridade com a língua podem ser fatores que comprometem a avaliação da memória verbal, conforme descrito por diferentes estudos⁵².

Chidambaram et al³⁹ avaliou 24 pacientes, com idade de 6 a 15 anos, em três momentos do tratamento da LLA, evidenciando piora na fluência verbal no terceiro, apesar de não haver impacto na memória operacional. Nesse estudo, porém, foram incluídas crianças submetidas à radioterapia craniana, já conhecida como prejudicial à cognição^{9, 13-15} e, portanto, utilizada como critério de exclusão para nossa pesquisa.

Ao avaliar 30 crianças em tratamento de LLA, Espy et al⁵⁰ observou um pequeno declínio na fluência verbal em crianças menores de 06 anos de idade que receberam apenas quimioterapia, corroborando com nossos achados, que demonstram pior desempenho das crianças com leucemia quando comparadas ao grupo controle.

Em nosso estudo, as crianças com leucemia apresentaram desempenho pior nas três categorias semânticas na prova de fluência verbal, confirmando nossa hipótese inicial. No entanto, as categorias semânticas de “animais” e de “alimentos” não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, fato que pode ser justificado pelo estímulo diariamente recebido durante a rotina da criança. Nomes de animais e de alimentos são muito mais utilizados no dia a dia do que partes do corpo. Essa categoria foi a única com significância, o que pode ser justificado pois são palavras geralmente aprendidas no contexto escolar, do qual a maioria das crianças em tratamento ficam afastadas.

Deve-se considerar também que os axônios das áreas de projeção e associação do córtex cerebral não se tornam totalmente mielinizados até o início da idade adulta, de modo que o cérebro permanece vulnerável a agentes neurotóxicos durante o período principal de aprendizado da vida de uma criança. O recebimento de quimioterapia intra-tecal durante esse período pode afetar o desenvolvimento cortical e cognitivo⁵³. Isso reforça a necessidade de avaliar e monitorar as habilidades cognitivo-linguísticas das crianças submetidas ao tratamento da leucemia.

A maioria dos estudos citados avaliou crianças sobreviventes da leucemia, ou seja, após o término do tratamento, enquanto o presente estudo

avaliou as habilidades cognitivo-linguísticas durante o tratamento quimioterápico. Essa variável pode ter influenciado positivamente o desempenho das crianças que avaliamos, visto que ainda não receberam todas as drogas propostas pelo protocolo institucional.

Ao longo da coleta de dados também foi percebida a necessidade de uma prova que avaliasse a habilidade de atenção dos indivíduos, a qual afeta o desempenho nas demais provas, sugerimos que estudos futuros também incluam a avaliação dessa habilidade.

Deve-se considerar o pequeno número de participantes desse estudo, o que prejudica análises inferenciais mais eficazes. Estudos futuros devem incluir um maior número de sujeitos, e com características mais homogêneas, como a escolaridade e a fase do tratamento. Sugere-se avaliação antes do início do tratamento e também durante diferentes períodos do tratamento a fim de acompanhar mais fidedignamente as habilidades cognitivo-linguísticas das crianças. Além disso, a inclusão de provas que avaliem outras habilidades, com a atenção, podem ser importantes para um acompanhamento mais abrangente dessa população. Não ter uma avaliação da criança antes do início do tratamento quimioterápico também gera dúvidas se o indivíduo já apresentava alguma alteração prévia.

6 CONCLUSÃO

Esse estudo possibilitou uma primeira análise dos efeitos do tratamento quimioterápico em crianças com leucemia nas habilidades cognitivo-linguísticas. Notou-se que não houve diferença no vocabulário expressivo, mas que as habilidades de fluência verbal e memória parecem ser prejudicadas nessas crianças, quando comparadas ao grupo controle, apesar de não termos observado diferença estatística significativa em todas as variáveis.

O presente estudo levanta questões importantes a serem observadas nas crianças com leucemia e aponta caminhos para o acompanhamento fonoaudiológico dessas crianças, tanto longitudinalmente quanto após a finalização do tratamento, a fim de investigar mais profundamente de que forma o tratamento medicamentoso pode afetar as habilidades cognitivo-linguísticas.

ANEXO 1

Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: AVALIAÇÃO DA FLUÊNCIA VERBAL E DA MEMÓRIA VERBAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA

Pesquisador Responsável: Profa. Dra. Debora Maria Befi-Lopes **Versão:** 1

Pesquisador Executante: Michelle Miranda Pereira **CAAE:** 51122015.5.0000.0068

Co-autores: Vicente Odone Filho, Lilian Maria Cristofani, Ana Manhani Cáceres Assençõ

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Orientador: Profa. Dra. Debora Maria Befi-Lopes

Instituição: HCFMUSP

Departamento: FISIOTERAPIA, FONOAUDIOLOGIA E TERAPIA OCUPACIONAL

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 14308

Número do Parecer: 1.391.342

Data da Relatoria: 20/01/2016

Apresentação do Projeto: Introdução: O câncer é caracterizado pelo crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos. O tipo de câncer infanto-juvenil mais comum é a leucemia, a qual surge a partir do sistema hematopoiético, podendo ser classificada em aguda/crônica e mieloide/linfóide. A ausência de desafios cognitivos em decorrência das internações prolongadas, somada à terapêutica medicamentosa podem levar a um prejuízo de funções cognitivas. Achados na literatura não são consistentes quanto a possibilidade de déficits e quais domínios são afetados pela quimioterapia direta em SNC. Quando são encontrados déficits associados à quimioterapia em crianças com leucemia, as funções afetadas são: atenção, velocidade de processamento da informação, memória, compreensão verbal, habilidades visuo-espaciais e visuo-motoras, enquanto a função intelectual global está relativamente preservada. Na literatura é controversa a existência de déficits na memória operacional em crianças com leucemia, em alguns estudos são encontradas alterações evidentes, e em outros não foram encontrados prejuízos nessa habilidade. Outra prova que tem sido utilizada é a de fluência verbal, usada para avaliar a capacidade de armazenamento semântico, a habilidade de recuperar as informações e identificação das funções executivas. Foi observada piora dessa habilidade ao longo do processo de tratamento da leucemia quando realizada a radioterapia craniana. Foi observado também um pequeno declínio nessa função em crianças menores de 06 anos de idade que receberam apenas quimioterapia. Objetivo: Avaliar as habilidades de memória verbal de curto prazo e operacional e fluência verbal na população pediátrica diagnosticada com leucemia e suas possíveis relações com o tratamento realizado. Método: O estudo será composto por dois grupos pesquisa (leucemia linfóide e leucemia mieloide) e um grupo controle. A faixa etária definida para o estudo é de 7 a 11 anos e 11 meses. Serão excluídas crianças com síndromes genéticas, alterações neurológicas e/ou auditivas, crianças que tenham realizado radioterapia e/ou transplante de medula óssea. Serão aplicados: questionário socioeconômico, avaliação da inteligência não-verbal, avaliação da fonologia, avaliação do vocabulário, a prova de fluência verbal, de memória de curto prazo e memória operacional. Serão coletados os seguintes dados dos prontuários dos pacientes estudados: data do diagnóstico, idade no diagnóstico, início e tempo de tratamento, número

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar

CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

de internações e sua duração, e o tratamento realizado (protocolo quimioterápico). Os dados coletados serão tabulados e analisados estatisticamente.

Objetivo da Pesquisa: Objetivo Primário: Avaliar as habilidades de memória de curto prazo verbal, memória operacional verbal e fluência verbal na população pediátrica diagnosticada com leucemia e suas possíveis relações com o tratamento realizado. Objetivo Secundário: Verificar possíveis diferenças entre os indivíduos com diferentes subtipos de leucemia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Riscos: Risco mínimo.

Benefícios: O estudo visa compreender melhor a linguagem e a memória verbal dos pacientes com leucemia. Ao compreender o desempenho desses pacientes, poderemos propor uma avaliação precoce dessas habilidades visando estimular essas crianças para que não ocorram perdas significativas ao longo do tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Caracterizar a linguagem de pacientes com leucemia com as provas de vocabulário e fonologia, além de avaliar as capacidades de fluência verbal e de memória verbal de curto prazo e operacional. As crianças com leucemias terão seu desempenho comparado tanto com a normalidade de cada teste como com o desempenho do grupo controle pareado, podendo evidenciar algum prejuízo nessas habilidades, e correlacionar o desempenho com o histórico de tratamento oncológico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Foram todos apresentados.

Recomendações: Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Sem pendências.

Situação do Parecer: Aprovado.

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 20 de janeiro de 2016

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa – CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO 2

1

HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SAO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)
-
2. RESPONSÁVEL LEGAL:
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)
-

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DA PESQUISA: Avaliação da fluência verbal e da memória verbal em pacientes pediátricos com leucemia
2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Debora Maria ~~Befi~~ Lopes
 CARGO/FUNÇÃO: Docente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL nº 4412
 PESQUISADOR EXECUTANTE: Michelle Miranda Pereira
 CARGO/FUNÇÃO: Fonoaudióloga INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL nº 2-18592
3. DEPARTAMENTO/INSTITUIÇÃO: Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Universidade de São Paulo.

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Convido o (a) Sr. (a) a participar desta pesquisa a qual será realizada com o objetivo de investigar se crianças com leucemia apresentam as mesmas habilidades de memória e de linguagem que as crianças sem problemas de saúde. Esta pesquisa irá nos ajudar a entender melhor como é a memória e a linguagem de crianças com leucemia, o que irá nos ajudar a melhorar os atendimentos da Fonoaudiologia.

Cada criança ficará com a pesquisadora por aproximadamente 1 hora realizando atividades em forma de jogos e com figuras. As atividades realizadas serão agradáveis e não deixarão nenhuma criança em situação desconfortável. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outras crianças e a identidade e dados pessoais do seu (sua) filho (filha) serão preservados. As informações analisadas serão armazenadas sem a identificação das crianças e serão utilizadas apenas para análises das habilidades testadas.

A participação neste estudo é de caráter voluntário, não oferece riscos à saúde ou integridade física e psíquica de seu (sua) filho (filha) e não haverá despesas para os participantes do estudo. Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas em qualquer momento da realização do estudo, e está garantido seu direito de deixar de participar da pesquisa a qualquer momento.

O pesquisador responsável é a Professora Doutora Debora Maria ~~Refi~~-Lopes que pode ser encontrada na Rua Cipotânea, 51 ou no telefone 3091-8419. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661- 6442 ramais 16, 17, 18, ou (11) 2661-7585; e-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do estudo "Avaliação da fluência verbal e da memória verbal em pacientes pediátricos com leucemia". Eu discuti com Fga. Michelle Miranda Pereira sobre a minha decisão em participar desta pesquisa. Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante a realização do estudo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do Paciente ou Representante Legal

Data

Assinatura da testemunha

Data

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Profa. Dra. Debora Maria ~~Refi~~-Lopes

Data

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Informações ao sujeito de pesquisa e Termo de Assentimento

O sujeito de pesquisa ainda não é capaz de ler o Termo de Assentimento, porém ele concordou em participar do estudo após as informações lhe terem sido verbalmente explicadas.

Nome e assinatura da pessoa que obteve o assentimento:

Data: _____

Rubrica da pessoa que conduziu a discussão sobre o Termo de Assentimento	Rubrica dos pais ou representante(s) legal (is)

ANEXO 3

A análise de correlação tem por objetivo medir o grau de relacionamento entre variáveis, que é dado pelo coeficiente de correlação. O coeficiente de correlação, representado pela letra r , nos diz se o relacionamento entre variáveis é fraco ou forte, e também se é no mesmo sentido (ou seja, quando o valor de uma das variáveis aumenta, o valor da outra variável também aumenta) ou no sentido contrário (ou seja, quando o valor de uma das variáveis aumenta, o valor da outra variável diminui) (Tabela 1). Este valor deve ser interpretado juntamente com o valor de p , que nos diz se a relação encontrada foi significativa.

Tabela 1. Interpretação do valor de r .

Valores de referência	Interpretação
$r < -0,750$	Relação negativa forte
$-0,750 < r < -0,500$	Relação negativa moderada
$-0,500 < r < -0,250$	Relação negativa fraca
$-0,250 < r < 0,250$	Baixa ou nenhuma relação
$0,250 < r < 0,500$	Relação positiva fraca
$0,50 < r < 0,750$	Relação positiva moderada
$r > 0,750$	Relação positiva forte

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Câncer. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2011.
2. Zebrack BJ, et al. Psychological outcomes in long-term survivors of childhood leukemia, Hodgkin's disease, and non-Hodgkin's lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatrics*;110(1, pt 1):42–52, 2002.
3. Anderson FS, Kunin-Batson AS. Neurocognitive late effects of chemotherapy in children: The past 10 years of research on brain structure and function. *Pediatric Blood & Cancer*. Vol 52, Issue 2,159–164, Feb 2009.
4. Kadan-Lottick NS, et al. Neurocognitive Functioning in Adult Survivors of Childhood Non-Central Nervous System Cancers. *JNCI* Vol. 102, Issue 12, 2010, 881-893.
5. Armstrong GT, et al. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal National Cancer Institute*, 101, 946-958, 2009.
6. Ellenberg L, et al. Neurocognitive status in long-term survivors of childhood CNS malignancies: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Neuropsychology*, 23(6), 705-717, 2009.
7. Kesler SR, Lacayo NJ, Jo B. A pilot study of an online cognitive rehabilitation program for executive function skills in children with cancer-related brain injury. *Brain Inj.*; 25(1): 101–112, 2011.
8. Ortiz LCM. Classe hospitalar: reflexões sobre sua práxis educativa. Dissertação de Mestrado em Educação, Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, RS, 2002.
9. Ullrich NJ, & Embry L. Neurocognitive dysfunction in survivors of childhood brain tumors. *Seminars in Pediatric Neurology*, 19(1), 35-42, 2012.
10. Santos MZ, Júnior JJS, Menezes M. Avaliação do desenvolvimento cognitivo de crianças com câncer por meio do DFH III. *Avaliação Psicológica*, 2013, 12(3), pp. 325-332.

11. Palmer SL, Reddick WE, & Gajjar A. Understanding the cognitive impact on children who are treated for medulloblastoma. *Journal of Pediatric Psychology*, 32(9), 1040-1049, 2007.
12. Qaddoumi I, et al. Characterization, treatment, and outcome of intracranial neoplasms in the first 120 days of life. *Journal of Child Neurology*, 26(8), 988–994, 2011.
13. Vannatta K, & Gerhardt CA. Pediatric oncology: Psychosocial outcomes for children and families. Em: M. C. Roberts (Org.), *Handbook of pediatric psychology*. (3a ed., pp.342-357). New York, NY: Guilford Press, 2003.
14. Cristofani LM, Kuczynski E, Odone Filho, V. Qualidade de vida nas leucemias na infância. Em: F. B. Assumpção Junior, & E. Kuczynski (Orgs.). *Qualidade de vida na infância e na adolescência* (pp.137-159). Porto Alegre: Artmed, 2010.
15. Goldsby RE, et al. Late occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal Clinical Oncology*, 28, 324-331, 2010.
16. Vlcková I, et al. Changes of neurocognitive functions as result of cancer treatment in children and adolescents. *Klinická Onkologie*, 21(5), 294-302, 2008.
17. Iuvone L, et al. Pretreatment neuropsychological deficits in children with brain tumors. *Neurology-Oncology*, 13(5), 517-524, 2011.
18. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
19. Buizer AI, Sonnevile LMJ, Veerman AJP. Effects of Chemotherapy on Neurocognitive Function in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Critical Review of the Literature. *Pediatric Blood Cancer* Vol 52:447–454, 2009.
20. Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 53: 108–120, 2015.

21. Hazin I, et al. Desempenho Intelectual Pós Tratamento de Câncer: Um Estudo com Crianças. *Psicologia Reflexão e Crítica*, 28 (3), 565-573, 2015.
22. Walsh KS, et al. Everyday executive function in standard-risk acute lymphoblastic leukemia survivors. *Child Neuropsychology*, Vol. 21, No. 1, 78–89, 2015.
23. Kim SJ, et al. Neurocognitive outcome in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Experience of a tertiary care hospital in Korea. *The Korean Academy of Medical Sciences*, 30: 463-469, 2015.
24. Edelmann MN, et al. Diffusion tensor imaging and neurocognition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Brain*: 137; 2973–2983, 2014.
25. Carvalho MMJ. (Org.). (2003). *Introdução à psiconcologia*. Campinas: Livro Pleno.
26. Lopes LF, Camargo B, Bianchi A. Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. *Rev Ass Med Brasil* 2000; 46(3): 277-84.
27. Munhoz MA, & Ortiz LCM. Um estudo da aprendizagem e desenvolvimento de crianças em situação de internação hospitalar. *Revista Educação*, 58(1), 65-83, 2006.
28. Rezende AM, et al. Vivências de crianças e adolescentes com câncer: O desenho fala. *Iniciação Científica Cesumar*, 11(1), 73-82, 2009.
29. Malloy-Diniz LF, et al. Normalización de una batería de tests para evaluar las habilidades de comprensión del lenguaje, fluidez verbal y denominación en niños brasileños de 7 a 10 años: resultados preliminares. *Rev Neurol* 2007; 44 (5): 275-280.
30. Gândara JP, Befi-Lopes DM. Tendências da aquisição lexical em crianças em desenvolvimento normal e crianças com Alterações Específicas no Desenvolvimento da Linguagem. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*. 2010;15(2):297-304.
31. Ardila A, Ostrosky-Solís F. *Diagnóstico del daño cerebral: enfoque neuropsicológico*. Mexico: Editorial Trillas, 1996.
32. Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. *Cognitive neuroscience: The biology of the mind*. New York: Norton & Company, 2002.

33. Capovilla AGS. Desenvolvimento e validação de instrumentos neuropsicológicos para avaliar funções executivas. *Aval. psicol.*, Porto Alegre, v. 5, n. 2, dez. 2006.
34. Lezak, MD. *Neuropsychological Assessment*. England: Oxford University Press., 1995.
35. Winter AL, et al. Executive function late effects in survivors of pediatric brain tumors and acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36, No. 8, 818–830, 2014.
36. Baddeley AD, & Hitch GJ. Working memory. In G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47–89). New York: Academic Press, 1974.
37. Just MA, & Carpenter PA. A capacity theory of comprehension: Individual differences in working memory. *Psychological Review*, 99, 122–149, 1992.
38. Silveira DC, et al. Avaliação da fluência verbal em crianças com transtorno da falta de atenção com hiperatividade: um estudo comparativo. *Rev CEFAC*, v.11, Supl2, 208-216, 2009.
39. Chidambaram S, et al. Immediate treatment effects of high-dose methotrexate and cranial irradiation on neuropsychological functions of children treated for acute lymphoblastic leukemia at a regional cancer center. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*: 35 (4), 2014.
40. Raven J, Court J. *Coloured progressive matrices*. London: H. K. Lewis; 1986.
41. Wertzner H. Fonologia. In: Andrade, CRF et al. *ABFW – Teste de Linguagem Infantil nas áreas de Fonologia, Vocabulário, Fluência e Pragmática*. Carapicuíba, Pró-Fono, 2004, cap. 1, p. 5-40.
42. Wechsler D. *WISC-IV technical and interpretive manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 2003.
43. Charchat-Fichman HC, Oliveira RM, Silva AM. Performance of Brazilian children on phonemic and semantic verbal fluency tasks. *Dement. Neuropsychologia*, 2011. 5, 78–84.

44. Santos FH, Bueno OFA, Gathercole SE. Errors in nonword repetition: bridging short- and long-term memory. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2006, 39: 371-385.
45. Jansen NC, Kingma A, Schuitema A, Bouma A, Huisman J, Veerman AJ, Kamps WA. Post-treatment intellectual functioning in children treated for acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with chemotherapy-only: A prospective, sibling-controlled study. *European Journal of Cancer*. 2006; 42: 2765-2772.
46. Lewis FM, Perry ML, Murdoch BE. Longitudinal language outcomes following intrathecal chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Speech Lang Pathol*. 2013 Apr;15(2):156-64.
47. Dowling EK, Lewis FM, Murdoch BE. Development of figurative language skills following central nervous system-directed chemotherapy delivered in early childhood. *International Journal of Speech-Language Pathology* 2014; 16(2): 142-150.
48. Andrade SA, Santos DN, Bastos AC, Pedromônico MRM, Almeida-Filho N, Barreto ML. Ambiente familiar e desenvolvimento cognitivo infantil: uma abordagem epidemiológica. *Rev Saúde Pública* 2005; 39(4): 606-11.
49. Hodgson KD, et al. A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews* 39: 297–304, 2013.
50. Espy KA, et al. Chemotherapeutic CNS Prophylaxis and Neuropsychologic Change in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective Study. *J. Pediatr. Psychol.* 26 (1): 1-9, 2001.
51. Campbell LK, Scaduto M, Slyke DV, Niarhos F, Whitlock JA, Compas BE. Executive Function, Coping, and Behavior in Survivors of Childhood Acute Lymphocytic Leukemia. *Journal of Pediatric Psychology*, 2009. 34(3): 317–327.
52. Cárnio MS, Sá BCM, Jacinto LA, Soares AJC: Memória de curto prazo fonológica e consciência fonológica em escolares do Ensino Fundamental. *CoDAS* 2015; 27(5): 458-463.

53. Askins MA, Moore BD. Preventing Neurocognitive Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Child Neurol.* 2008 October ; 23(10): 1160–1171.