

# DÉFICITS COGNITIVOS NA VIDA ADULTA DECORRENTES DA QUIMIOTERAPIA APLICADA DURANTE O DESENVOLVIMENTO NEURAL NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA\*

Carolina Vieira Cardoso <sup>1</sup>  
Eduardo Fernandes Bondan <sup>2</sup>

## RESUMO

Embora tenha havido nas últimas décadas um progresso marcante nas taxas de sobrevivência de crianças com câncer, é reconhecido que a quimioterapia administrada durante o período da infância e da adolescência pode exercer significativa toxicidade sobre o sistema nervoso central (SNC). Pode, por exemplo, afetar as funções neurocognitivas dos sobreviventes, inclusive com prejuízo no rendimento escolar/acadêmico ainda quando crianças e/ou tardiamente, em idade adulta, dessa forma influenciando de maneira expressiva a qualidade de vida futura desses indivíduos. Modelos animais e estudos clínicos têm permitido a busca da compreensão dos mecanismos patogênicos que envolvem os déficits cognitivos induzidos pela quimioterapia em crianças e adolescentes, contribuindo ainda para o desenvolvimento de drogas que visem a prevenir ou minimizar os efeitos colaterais no SNC desses pacientes. Na presente revisão, busca-se apresentar estudos que descrevem a disfunção cognitiva tardia induzida pela quimioterapia aplicada no período da infância e da adolescência, discutindo os possíveis mecanismos incriminados, suas repercussões na vida adulta e a importância dos estudos pré-clínicos in vivo na busca de protocolos terapêuticos que atenuem ou impeçam a ocorrência desse fenômeno.

**Palavras-chave:** adolescência; déficits cognitivos; quimioterapia; infância; neurotoxicidade.

---

\* O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista - UNIP. São Paulo/SP. E-mail: vieiramedvet@gmail.com

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista - UNIP. São Paulo/SP.

## COGNITIVE DEFICITS IN ADULT LIFE INDUCED BY CHEMOTHERAPY DURING NEURAL DEVELOPMENT IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

### ABSTRACT:

Although there has been marked progress in the survival rates of children with cancer in recent decades, it is recognized that chemotherapy administered during childhood and adolescence can exert significant central nervous system (CNS) toxicity. It may, for example, affect the neurocognitive functions of the survivors, even with a loss in school/academic performance as children and/or later in adulthood, thus influencing the quality of life of these individuals. Animal models and clinical studies have allowed the search for an understanding of the pathogenic mechanisms that involve the cognitive deficits induced by chemotherapy in children and adolescents, and also contribute to the development of drugs aiming to prevent or minimize the CNS side effects in these patients. This review aims to present studies describing the cognitive dysfunction induced by chemotherapy applied in the periods of childhood and puberty, discussing the possible incriminated mechanisms, their repercussions in adult life and the importance of pre-clinical studies *in vivo* in the search for therapeutic protocols that attenuate or prevent the occurrence of this phenomenon.

**Keyword:** adolescence; cognitive deficits; chemotherapy; childhood; neurotoxicity.

A presente revisão acerca dos efeitos cognitivos tardios da quimioterapia administrada nos períodos da infância e adolescência fundamentou-se na busca de artigos e obras bibliográficas nas principais bases de dados disponíveis (PubMed, Web of Science, Scielo e LILACS), com vistas à seleção de trabalhos escritos em português, inglês, francês ou espanhol a partir do ano de 2000. Os termos aplicados para a pesquisa foram, principalmente, *rodent and human brain development; chemobrain; chemotherapy in. infancy/childhood/puberty; cognitive changes in cancer survivors*.

A quimioterapia tem sido bem-sucedida no tratamento de muitas formas de câncer e na melhoria das taxas de sobrevivência dos pacientes (Schirrmacher 2019). Em crianças com câncer, tais taxas aumentaram drasticamente nas

últimas décadas e esses resultados positivos começaram a chamar a atenção para os efeitos pós-terapêuticos das drogas anticâncer (Ford et al. 2014).

As drogas citostáticas utilizam vários mecanismos pelos quais são capazes de combater o câncer (Mansoori et al. 2017). Os agentes alquilantes alquilam átomos ricos em elétrons, formam ligações covalentes e reagem com bases de DNA, reações essas que impedem que as células se repliquem (Silverman; Holladay 2014). A cisplatina e seus análogos formam adutos monofuncionais e bifuncionais que conduzem a ligações cruzadas inter- e intra-cadeia de DNA, interrompendo a sua separação, replicação e transcrição (Seigers; Fardell 2011). Os antimetabólitos perturbam a biossíntese e a função dos ácidos nucleicos e prejudicam a formação de novos DNA e RNA, levando à parada do ciclo celular (Mansoori et al. 2017). Finalmente, os inibidores da topoisomerase são capazes de quebrar a cadeia simples ou dupla na dupla hélice do DNA, o que relaxa o estresse torcional que ocorre quando a dupla hélice do DNA se desenrola, interferindo, assim, em processos celulares vitais e levando a danos citotóxicos no DNA, que, por sua vez, causarão a parada do ciclo celular, induzindo à apoptose ou à necrose (Chabner et al. 2011).

As consequências neurocognitivas e psiquiátricas decorrentes dos tratamentos utilizados para crianças com câncer podem influenciar de maneira marcante a qualidade de vida futura dessas crianças (Henderson et al. 2010). Efeitos físicos e psicológicos adversos de longo prazo acompanham a sobrevivência de muitas das crianças curadas e podem não se manifestar até a idade adulta, afetando diversos aspectos da função cognitiva, incluindo atenção, memória, velocidade de processamento, intelecto, desempenho acadêmico e saúde emocional (Anderson; Kunin-Batson 2009). As razões para tal morbidade neurocomportamental podem ser múltiplas, no entanto, a toxicidade induzida pela quimioterapia sobre o sistema nervoso central (SNC) parece ser a principal responsável (Ikonomidou 2018).

A disfunção cognitiva varia em gravidade, ocorrendo principalmente em crianças sobreviventes de tumores cerebrais ou de leucemia linfoblástica aguda (LLA). No entanto, pode afetar qualquer criança tratada com radioterapia na região da cabeça e pescoço, com quimioterapia neurotóxica repetitiva ou com transplante de células-tronco hematopoiéticas (Butler; Mulhern 2005; Nathan et al. 2007; Lopez-Lopez et al. 2013; Cordelli et al. 2017).

Os déficits cognitivos decorrentes do câncer infantil parecem ser mais frequentes e graves do que o *chemobrain* de adultos (Rodgers et al. 2013; Tallia 2013). Em comparação com indivíduos controles, os sobreviventes de tumores cerebrais na infância apresentam menor probabilidade de se casar (Frobisher et al. 2007), de concluir o ensino médio (Mitby et al. 2003), de manter um emprego (Armstrong et al. 2009), ou de receber cuidados de saúde apropriados (Henderson et al. 2010). A disfunção cognitiva pode ocorrer logo no diagnóstico do câncer ou um pouco após, no entanto, os déficits muitas vezes surgem insidiosamente anos depois (Castellino et al. 2014).

A vulnerabilidade do encéfalo em desenvolvimento a substâncias tóxicas depende de dois fatores principais relacionados à exposição. O primeiro fator diz respeito a se um agente ou seus metabólitos ativos atingem o período de desenvolvimento do sistema nervoso. Por sua vez, o segundo fator está relacionado ao tempo de exposição (Rice; Barone 2000; Harry; Kraft 2012). Exposição a substâncias tóxicas ambientais coincidentes com a ontogenia dos processos de desenvolvimento provavelmente causará efeitos adversos se interferirem na cascata de eventos desses processos. De modo geral, se ocorrer a exposição antes ou depois de um órgão se desenvolver, a vulnerabilidade à perturbação será menor do que se a exposição ocorrer durante o desenvolvimento deste órgão (Falck et al. 2015).

Modelos animais se mostram valiosos para a compreensão dos mecanismos patogênicos do comprometimento cognitivo em humanos, bem como para o desenvolvimento de drogas visando à sua prevenção e tratamento, de forma a se avaliar o potencial terapêutico dessas substâncias antes de sua utilização em ensaios clínicos (Schindler; Goldberg 2013).

Ensaio pré-clínicos *in vivo* permitem que os efeitos dos medicamentos sejam abordados independentemente de outros possíveis fatores contribuintes e forneçam uma maneira rápida de avaliar muitas drogas. Com uma vida útil média de cerca de dois anos, os roedores permitem que os efeitos sejam estudados também dentro de uma estrutura de desenvolvimento (Bisen-Hersh et al. 2011). O uso de roedores possibilita ainda o estudo de combinações entre drogas, facilitando, assim, a obtenção de protocolos terapêuticos para o câncer (Holen et al. 2017).

Os mecanismos subjacentes da neurotoxicidade induzida pela quimioterapia, como a diminuição da proliferação celular, só podem ser estudados usando modelos pré-clínicos, assim como drogas que podem prevenir ou aliviar os efeitos deletérios resultantes do tratamento quimioterápico podem igualmente ser avaliadas nesses modelos (Flatters et al. 2017).

O desenvolvimento neural tem sido demonstrado como um processo que se estende desde o período embrionário até a idade adulta jovem (Tierney; Nelson 2009). Em geral, a sequência de eventos é comparável entre as espécies (humanos e roedores), embora as escalas de tempo sejam muito diferentes (Rice; Barone 2000; Semple et al. 2013). A exposição ao desenvolvimento de animais ou humanos a numerosos agentes (por exemplo, raios X, metilazoximetanol, etanol, chumbo, metilmercúrio ou clorpirifós) demonstra que a interferência com um ou mais dos processos de desenvolvimento (proliferação, migração, diferenciação, sinaptogênese, mielinização e apoptose) pode levar à neurotoxicidade do desenvolvimento (Barone et al. 2000). Diferentes domínios comportamentais (por exemplo, funções cognitivas, sensoriais e motoras) são amparados por diferentes áreas encefálicas (Leisman et al. 2014), (Paterson et al. 2006). Embora existam diferenças importantes entre o encéfalo de roedores e o humano, estruturas análogas podem ser identificadas. Além disso, a ontogênese de comportamentos específicos pode ser usada para extrair inferências da maturação de estruturas encefálicas específicas ou de circuitos neurais em roedores e primatas, incluindo humanos (Geschwind; Rakic 2014).

Os precursores celulares do encéfalo e da medula espinhal que compõem o SNC começam a se desenvolver precocemente durante a embriogênese, por meio do processo denominado neurulação (Darnell; Gilbert 2017). A notocorda consiste em uma haste celular que define o eixo primitivo do embrião e que será incorporada no sistema vertebral. A notocorda induz o tecido ectodérmico a formar a placa neural em aproximadamente duas semanas de gestação em humanos. Este tecido ectodérmico sobrejacente dá origem ao SNC (Sousa et al. 2017). Em humanos, aproximadamente no dia gestacional (DG) 18, a placa neural invagina ao longo de seu eixo central para formar o sulco neural com dobras neurais em cada lado. Até o final da terceira semana de gestação em humanos, as dobras neurais começarão a se mover juntas e se fundirão, formando o tubo neural perto da extremidade anterior da notocorda. Esta fusão progride tanto cranialmente quanto caudalmente de maneira semelhante a um

zíper. O tubo neural então se separa do ectoderma sobrejacente, tornando-se uma superfície contígua sobre a parte de trás do embrião e que se diferencia na epiderme da pele (Bakker et al. 2017). Com a formação do tubo neural, uma população de células se separa da superfície do ectoderme no ápice das dobras neurais para formar a crista neural, o que dará origem aos gânglios sensitivos dos nervos espinhais e cranianos, às células de Schwann, às meninges, ao encéfalo, à medula espinhal e a alguns componentes do sistema musculoesquelético da cabeça, entre outras estruturas (Stiles; Jernigan 2010). O tubo neural começa a fechar na área do rombencéfalo, acima da região de origem da notocorda, e se estende anterior e posteriormente, criando um gradiente caudo-rostral no desenvolvimento do encéfalo (Sousa et al. 2017). A formação do tubo neural está completa aproximadamente no DG 10,5 a 11 em ratos e no DG 26 a 28 em humanos. O neuroporo anterior fecha primeiro em ratos, no DG 10,5, e, em humanos, no DG 24 a 26. O neuroporo posterior fecha a seguir - em ratos, no DG 11,3, e, em humanos, no DG 25 a 28 (Greene; Copp 2009).

As antraciclina (doxorubicina, daunorrubicina, epirrubicina e idarrubicina) estão entre os agentes quimioterápicos mais potentes e acabaram revolucionando o manejo do câncer infantil. Elas formam a base dos regimes de quimioterapia usados para tratar a LLA na infância, a leucemia mieloide aguda, o linfoma de Hodgkin, o sarcoma de Ewing, osteossarcomas e neuroblastomas (Skitch, et al. 2017). Hoje, estima-se que mais de 50% das crianças com câncer são tratadas com antraciclina (Armenian; Bhatia 2018).

Os danos neurológicos mais comuns relacionados à quimioterapia na infância envolvem alterações agudas na consciência, convulsões, infartos cerebrais, paralisias, neuropatias, leucoencefalopatia e ototoxicidade (Reddy; Witek 2003; Cordelli et al. 2017). A quimioterapia em crianças com neoplasias hematológicas está associada a elevações dos níveis do marcador neurodegenerativo tau no líquido cefalorraquidiano, chegando a atingir valores observados em outros distúrbios neurodegenerativos, tais como a doença de Alzheimer, o infarto cerebral e a doença de Creutzfeldt-Jakob (Van Gool et al. 2000).

Em muitas síndromes de injúria encefálica aguda e crônica, como na encefalopatia hipóxico-isquêmica, nos traumas, no status epilepticus e na neurodegeneração por disfunção mitocondrial, estímulos tóxicos operam por

intermédio de dois mecanismos bem caracterizados para causar a morte neuronal, (Olney 2003; Dong et al. 2009; Ikonomidou 2018). O primeiro relaciona-se à excitotoxicidade e é definido como uma forma de morte neuronal passiva causada por estimulação excessiva de aminoácidos excitatórios (EAA) (Gillissen et al. 2013). Três subtipos de receptores de EAA - N-metil-D-aspartato (NMDA), alfa-amino-3-ácido hidroxil-5-metil-isoxazol-4-propiónico (AMPA) e receptores de cainato - são acoplados a canais iônicos (receptores ionotrópicos) (Balasuriya et al. 2013). A estimulação excessiva de receptores ionotrópicos de glutamato causam excitotoxicidade e morte neuronal *in vitro* e *in vivo* (Olney 2003; Gillissen et al. 2013; Sheets 2017). A morte celular mediada por ativação das caspases representa uma segunda forma, mais lenta, de degeneração, ocorrendo em casos de lesão encefálica por hipóxia, traumas e também por disfunções mitocondriais (Martin 2010). A morte celular mediada por caspases pode ainda ser desencadeada por um estímulo excitotóxico primário de baixa intensidade (Green; Llambi 2015). No cérebro em desenvolvimento, a morte celular que ocorre após hipóxia ou trauma gera lesões que se assemelham morfológicamente às alterações decorrentes da apoptose (Thornton et al. 2017).

Dessa forma, dentre os mecanismos propostos para a ação gliotóxica e neurotóxica induzida pelos agentes quimioterápicos são incluídos o estresse oxidativo, a interrupção da neurogênese, a redução da perfusão sanguínea, a ocorrência do processo neuroinflamatório pela liberação de citocinas, bem como a ativação de mecanismos excitotóxicos pró-apoptóticos (Ikonomidou 2018).

A disfunção cognitiva relacionada ao câncer afeta um terço ou mais dos cerca de 350 mil sobreviventes de câncer infantil nos Estados Unidos (Mulhern; Butler 2004; Conklin et al. 2007; Duffner 2010; Robinson et al. 2010). Trata-se de uma síndrome complexa caracterizada pelo declínio no quociente de inteligência (QI) e/ou deficiência nos principais domínios funcionais de atenção, vigilância, memória operacional, função executiva, velocidade de processamento e integração motora (Butler; Mulhern 2005; Janzen; Spiegler 2008). Tais déficits podem comprometer o desempenho social, acadêmico e a qualidade de vida futura dos indivíduos tratados com quimioterapia na infância (Janzen; Spiegler 2008; Duffner 2010). Relatos de pais e professores descrevem que as crianças que receberam quimioterapia gastam um tempo excessivo nos deveres de casa, uma vez que possuem baixa capacidade de aquisição e retenção de informações,

especialmente em leitura, ortografia e matemática (Barr et al. 1999; Mulhern et al. 2004; Conklin et al. 2008).

Distúrbios clínicos em humanos (por exemplo, esquizofrenia, dislexia, epilepsia e autismo) podem também ser o resultado de interferência com a ontogênese normal dos processos de desenvolvimento no sistema nervoso. Uma preocupação é a possibilidade de que a exposição a agentes neurotóxicos durante o desenvolvimento possa resultar em uma aceleração do declínio da função relacionado à idade. Essa preocupação é agravada pelo fato de que a neurotoxicidade desenvolvimental, que resulta em pequenos efeitos, pode ter um profundo impacto social quando considerada em toda a população e ao longo de todo o período de vida da mesma (Rice; Barone 2000).

Em crianças, a disfunção cognitiva afeta principalmente o novo aprendizado (Aarsen et al. 2009). A resolução de problemas e as habilidades sociais são adquiridas cedo na vida, aos 3 meses de idade, quando uma completa população de neurônios preenche o encéfalo. Depois deste período, a maioria das cadeias de diferenciação e proliferação neuronais tem início dentro de centros germinativos específicos (Luciana et al. 2005). As sinapses atingem seu número máximo aos 2 anos de idade; o pico de desenvolvimento da substância cinzenta acontece aos 4 anos; e o desenvolvimento da substância branca continua até a terceira década de vida. À medida que a criança envelhece, os axônios são mielinizados e os contatos sinápticos são estabelecidos e refinados por ondas de superprodução e supressão em várias partes do encéfalo em desenvolvimento, com ganhos em cognição associados à progressão temporal do amadurecimento (Armstrong et al. 2009; Dehorter et al. 2012).

O sexo feminino é um fator de risco para a disfunção cognitiva em alguns estudos de LLA, muito embora não haja explicação fisiopatológica clara para as diferenças de gênero observadas. Por outro lado, tais diferenças não são relatadas em sobreviventes de outros tumores (Kembhavi et al. 2010).

Uma vez que os protocolos quimioterapêuticos para o tratamento do câncer infantil consistem em uma variedade de medicamentos, é essencial examinar as possíveis interações que podem existir entre eles. Essa questão foi abordada em um estudo envolvendo ratos em diferentes combinações de tratamento com metotrexato (MTX) (2 ou 4 mg/kg, por via intraperitoneal - IP) e prednisolona (18 ou 36 mg/kg, IP), no dia pós-natal (PND) 17-18 (Mullenix et al. 1994).



Esteroides, como a prednisolona, são comumente incluídos entre as drogas usadas no tratamento da LLA e existem evidências que sugerem que os glicocorticoides potencializam o dano hipocampal causado por neurotoxinas (Ciriaco et al. 2013). No referido estudo, foram aplicados testes comportamentais que evidenciaram maiores déficits cognitivos nos animais que receberam o tratamento combinado de MTX e prednisolona em relação àqueles tratados com as drogas isoladas. Os efeitos também foram dose-dependentes e sexo-dependentes, com fêmeas exibindo comportamento mais alterado quando expostas a doses menores que os machos (Mullenix et al. 1994). Tais achados são consistentes com a literatura clínica, que sugere que as meninas podem ser mais suscetíveis aos efeitos adversos dessas drogas (Waber et al. 1992).

Estudo clínico realizado com crianças e adolescentes que receberam tratamento quimioterapêutico para LLA com MTX e 6-mercaptopurina revelou uma diminuição da atenção, da função verbal, da resolução visual e espacial, e da velocidade de processamento de informações nesses pacientes (Lofstad et al. 2009). Outra análise, utilizando ressonância magnética (RM), demonstrou que o tratamento para LLA na infância levou a dano na substância branca da região da corona radiata anterior, superior e posterior e no fascículo longitudinal superior, com os pesquisadores concluindo que a vulnerabilidade de tais áreas pode ser a causa das deficiências cognitivas subsequentes observadas nos sobreviventes (Reddick et al. 2009).

Pacientes sobreviventes de sarcomas ósseos e de tecidos moles, tratados com quimioterapia na infância, apresentaram ao exame de RM alterações importantes em regiões da substância branca (Sleurs 2018), constituindo o primeiro estudo a demonstrar tais alterações, não relacionadas com a LLA e nem com tumores do SNC.

Existem poucos estudos avaliando as mudanças na substância cinzenta durante a quimioterapia em adultos (Ikonomidou 2018). McDonald et al. (2010) avaliaram por RM as alterações na substância cinzenta de pacientes com câncer de mama e tratados com quimioterapia. O grupo de pacientes que recebeu quimioterapia apresentou uma diminuição no volume da região talâmica direita e bilateral nas áreas frontal temporal e cerebelar, exibindo alguma recuperação nessas áreas quando observados novamente após um ano.

A morfologia encefálica por RM e a função cognitiva de adolescentes e adultos jovens, sobreviventes da LLA infantil e submetidos à quimioterapia sistêmica com prednisolona, vincristina, ciclofosfamida, daunorrubicina, doxorrubicina, L-asparaginase, teniposídeo, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, ciclofosfamida e dexametasona foram estudadas em relação a indivíduos saudáveis de mesma faixa etária. Foi identificada uma redução no volume médio da substância cinzenta na região do hipocampo esquerdo, da amígdala, do tálamo e do núcleo accumbens no grupo de pacientes sobreviventes da LLA. Esta análise também revelou volumes significativamente menores no giro da calcarina esquerda, em ambos os giros linguais e no precuneus esquerdo. Escores mais baixos na memória dependente do hipocampo foram encontrados em todos os indivíduos sobreviventes e aqueles que apresentaram uma menor memória figurativa correlacionavam-se com os menores volumes hipocampais. Esses achados demonstram que a LLA infantil tratada com quimioterapia está associada a menores volumes de substância cinzenta neocortical e subcortical e a um menor desempenho da memória hipocampal na adolescência e na idade adulta (Genschaft et al. 2013).

Em ratos, estudos demonstraram ainda que os animais expostos à administração sistêmica de cisplatina durante a infância e a adolescência apresentaram comprometimento da função cognitiva quando avaliados na idade adulta. O grau de comprometimento variou de acordo com a idade da exposição à droga, sendo os roedores tratados durante a adolescência os mais prejudicados em tarefas cognitivas em relação àqueles tratados durante a infância (John et al. 2016). Resultados semelhantes frente à administração de MTX associado à citarabina em camundongos infantis e avaliados durante a adolescência foram vistos por Bisen-Hersh et al. (2011).

Em uma dose equivalente a um regime de tratamento de câncer de baixa dose, 60% dos oligodendrócitos foram mortos dentro de 24 horas. Similarmente, em uma dose equivalente ao limite inferior de um regime de tratamento de câncer de alta dose, quase todos os oligodendrócitos foram mortos juntamente com 50% das células precursoras gliais (Dietrich et al. 2006). Evidências recentes sustentam que agentes quimioterápicos, que antes se julgavam incapazes de atravessar prontamente a barreira hematoencefálica, incluindo a doxorrubicina, reduzem a proliferação de células neurais no giro denteado (Janelsins et al. 2010). Tal mecanismo ainda não foi avaliado do ponto de vista do

desenvolvimento, o que é importante considerar, já que a barreira hematoencefálica de uma criança ainda está em desenvolvimento e é mais suscetível aos danos no SNC induzidos pela quimioterapia (Bisen-Hersh et al. 2011).

Existe um conhecimento crescente a partir de estudos pré-clínicos sobre os efeitos dos agentes quimioterápicos utilizados contra o câncer no encéfalo de mamíferos, mas pouca informação está disponível sobre como tais achados de vários modelos animais se traduzem e se aplicam ao encéfalo humano pediátrico (Ikinomidou 2018). Uma melhor compreensão destes mecanismos patológicos e a identificação de biomarcadores que possam rastrear o risco de neurotoxicidade individualmente em pacientes podem ser a chave para modificações oportunas no tratamento do câncer infantil, visando a minimizar a neurotoxicidade induzida pela quimioterapia.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a taxa de sobrevivência do câncer infantil em ascensão, é imperativo que as pesquisas se concentrem nos eventos que ocorrem após a remissão tumoral em crianças. Como recomendado pelo *Children's Oncology Group*, é essencial que as crianças e seus pais sejam informados dos possíveis efeitos tardios decorrente do tratamento quimioterápico (Landier et al. 2004). A avaliação dos atuais protocolos de tratamento em suas múltiplas fases é necessária para se conhecer os efeitos específicos de drogas que podem contribuir para déficits cognitivos tardios. Esse esforço é grandemente facilitado por meio de linhas convergentes da pesquisa clínica e pré-clínica. Atualmente, a luta de uma criança com o câncer não termina com a remissão tumoral. Espera-se no entanto, que isso um dia possa acontecer a partir de esforços desenvolvidos para a pesquisa de estratégias terapêuticas que impeçam ou minimizem os efeitos tardios da quimioterapia infantil.

## REFERÊNCIAS

Aarsen FK, Paquier PF, Arts WF, Van Veelen ML, Michiels E, Lequin M, et al. Cognitive deficits and predictors 3 years after diagnosis of a pilocytic astrocytoma in childhood. *J Clin Oncol*. 2009;27:3526-3532.

- Anderson SF, Kunin-Batson SA. Neurocognitive late effects of chemotherapy in children: The past 10 years of research on brain structure and function. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:159-64.
- Armenian S, Bhatia S. Predicting and preventing anthracycline-related cardiotoxicity. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:3-12.
- Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Huang S, Ness KK, Leisenring W, et al. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:946-958.
- Balasuriya D, Goetze TA, Barrera NP, Stewart AP, Suzuki Y, Edwardson JM.  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors adopt different subunit arrangements. *J Biol Chem*. 2013;288:21987-21998.
- Bakker BS, Driessen S, Boukens BJD, Van den Hoff MJB, Oostra RJ. Single-site neural tube closure in human embryos revisited. *Clin Anat*. 2017;30:988-999
- Barone SJR, Das KP, Lassiter TL, White LD. Vulnerable processes of nervous system development: a review of markers and methods. *Neurotoxicol*. 2000;21:15-36.
- Barr RD, Simpson T, Whitton A, Rush B, Furlong W, Feeny DH. Health-related quality of life in survivors of tumours of the central nervous system in childhood--a preference-based approach to measurement in a cross-sectional study. *Eur J Cancer*. 1999;35:248-255.
- Bisen-Hersh EB, Himeline PN, Walker EA. Disruption of learning processes by chemotherapeutic agents in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia and preclinical models. *J Cancer*. 2011;2:292-301.
- Butler RW, Mulhern RK. Neurocognitive interventions for children and adolescents surviving cancer. *J Pediatr Psychol*. 2005;30:65-78.
- Castellino MS, Ullrich JN, Whelen JM, Lange JB. Developing interventions for cancer-related cognitive dysfunction in childhood cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2014;8:1-16.
- Ciriaco M, Ventrice P, Russo G, Scicchitano M, Mazzitello G, Scicchitano F, Russo E. Corticosteroid-related central nervous system side effects. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013; 4(Suppl1):94-98.

- Conklin HM, Khan RB, Reddick WE, Helton S, Brown R, Howard SC, et al. Acute neurocognitive response to methylphenidate among survivors of childhood cancer: a randomized, double-blind, cross-over trial. *J Pediatr Psychol.* 2007;32:1127-1139.
- Conklin HM, Li C, Xiong X, Ogg RJ, Merchant, TE. Predicting change in academic abilities after conformal radiation therapy for localized ependymoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:3965-3970.
- Conklin HM, Helton S, Ashford J, Mulhern RK, Reddick WE, Brown R, et al. Predicting methylphenidate response in long-term survivors of childhood cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Pediatr Psychol.* 2010;35:144-155.
- Cordelli MD, Masetti R, Zama D, Toni F, Castelli I, Ricci E, Franzoni E, Pession A. Central nervous system complications in children receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Front Pediatr.* 2017; 5:1-15.
- Darnell D, Gilbert SF. *Neuroembryology.* Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2017;6:1-13.
- Dehorter N, Vinay L, Hammond C, Ben-Ari Y. Timing of developmental sequences in different brain structures: physiological and pathological implications. *Eur J Neurosci.* 2012;35:1846-1856.
- Dietrich J, Han R, Yang Y, Mayer-Pröschel M, Noble M. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *J Biol.* 2006;5:22.1-22.
- Dong X, Wang Y, Qin Z. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2009;30:379-387.
- Doroshov JH. Topoisomerase II inhibitors: Anthracyclines. In: Chabner BA, Longo DL. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice.* 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. p. 342-352.
- Duffner PK. Risk factors for cognitive decline in children treated for brain tumors. *Eur J Pediatr Neurol.* 2010;14:106-115.
- Falck AJ, Mooney S, Kapoor SS, White KM, Bearer C, El Metwally D. Developmental exposure to environmental toxicants. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:1173-97.
- Fardell JE, Vardy J, Johnston IN, Winocur G. Chemotherapy and cognitive impairment: treatment options. *Nat Res.* 2011;90:366-376.

- Flatters SJL, Dougherty PM, Colvin LA. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): a narrative review. *Br J Anaesth.* 2017;119:737-749.
- Ford SJ, Barnett M, Werk R. Health behaviors of childhood cancer survivors. *Children (Basel)* 2014;1:355-373.
- Frobisher C, Lancashire ER, Winter DL, Jenkinson HC, Hawkins MM. Long-term population-based marriage rates among adult survivors of childhood cancer in Britain. *Int J Cancer.* 2007;121:846-855.
- Genschaft M, Huebner T, Plessow F, Ikonomidou VN, Abolmaali N, Krone F, et al. Impact of chemotherapy for childhood leukemia on brain morphology and function. *PLOS One* 2013;8:e78599.
- Geschwind HG, Rakic P. Cortical evolution: judge the brain by its cover. *Neuron* 2013;80: 633-647.
- Gillessen T, Budd LS, Lipton AS. Excitatory Amino Acid Neurotoxicity. In: *Madame Curie Bioscience Database [Internet]*. Austin: Landes Bioscience, 2013.
- Green RD, Llambi F. Cell death signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7:a006080.
- Greene EDN, Copp JA. Development of the vertebrate central nervous system: formation of the neural tube. *Prenat Diagn.* 2009;29:303-311.
- Harry JG, Kraft DA. Microglia in the developing brain: a potential target with lifetime effects. *Neurotoxicology.* 2012;33:191-206.
- Henderson TO, Friedman DL, Meadows AT. Childhood cancer survivors: transition to adult-focused risk-based care. *Pediatrics.* 2010;126:129-136.
- Holen I, Speirs V, Morrissey B, Blyth K. In vivo models in breast cancer research: progress, challenges and future directions. *Dis Model Mech.* 2017;10:359-371.
- Ikonomidou C. Chemotherapy and the pediatric brain. *Mol Cel Pediatr.* 2018;5:1-10.
- Janelsins MC, Roscoe JA, Berg MJ, Thompson BD, Gallagher MJ, Morrow GR, et al. IGF-1 partially restores chemotherapy-induced reductions in neural cell proliferation in adult C57BL/6 mice. *Cancer Invest.* 2010;28:544-553.
- Janzen LA, Spiegler BJ. Neurodevelopmental sequelae of pediatric acute lymphoblastic leukemia and its treatment. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14:185-195.

John T, Lomeli N, Bota DA. Systemic cisplatin exposure during infancy and adolescence causes impaired cognitive function in adulthood. *Behav Brain Res.* 2016;319:200-206.

Kembhavi AS, Somvanshi S, Banavali S, Kurkure P, Arora B. Pictorial essay: Acute neurological complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Radiol Imaging.* 2012;22:98-105.

Landier W, Bhatia S, Eshelman AD, Forte JK, Sweeney T, Allison L, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the children's oncology group long-term follow-up guidelines from the children's oncology group late effects committee and nursing discipline. *J Clin Oncol.* 2004;22:4979-4989.

Leisman G, Braun-Benjamin O, Melillo R. Cognitive-motor interactions of the basal ganglia in development. *Front Syst Neurosci.* 2014;8:1-18.

Lofstad EG, Reinjfjell T, Hestad H, Diseth TH. Cognitive outcome in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy only. *Acta Paediatr.* 2009;98:180-186.

Lopez-Lopez E, Martin-Guerrero I, Ballesteros J, Garcia-Orad A. A systematic review and meta-analysis of MTHFR polymorphisms in methotrexate toxicity prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2013;13:498-506.

Luciana M, Conklin HM, Hooper CJ, Yarger RS. The development of nonverbal working memory and executive control processes in adolescents. *Child Dev.* 2005;76:697-712.

Mansoori B, Mohammadi , Davudian S, Shirjang S, Baradaran B. The different mechanisms of cancer drug resistance: a brief review. *Adv Pharm Bull.* 2017;7:339-348.

Martin JL. Mitochondrial and cell death mechanisms in neurodegenerative diseases. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010;3:839-915.

McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, West JD, Saykin AJ. Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study. *Breast Canc Res Treat.* 2010;123:819-28.

Mitby PA, Robison LL, Whitton JA, Zevon MA, Gibbs IC, Tersak JM. 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;97:1115-1126.

Mullenix PJ, Kernan WJ, Schunior A, Howes A, Waber DP, Sallan SE, et al. Interactions of steroid, methotrexate, and radiation determine neurotoxicity in an animal model to study therapy for childhood leukemia. *Pediatr Res*. 1994;35:171-178.

Mulhern RK, Butler RW. Neurocognitive sequelae of childhood cancers and their treatment. *J Pediatr Rehab Med*. 2004;7:1-14.

Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol*. 2004;5:399-408.

Nathan PC, Patel SK, Dilley K, Goldsby R, Harvey J, Jacobsen C, 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.

Olney JW. Excitotoxicity, apoptosis and neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Pharmacol*. 2003;3:101-109.

Paterson SJ, Heim S, Benasich AA. Development of structure and function in the infant brain: Implications for cognition, language and social behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30:1087-105.

Reddick WE, Glass JO, Johnson DP, Laningham FH, Pui CH. Voxel-based analysis of T2 hyperintensities in white matter during treatment of childhood leukemia. *Am J Neuroradiol*. 2009;30:1947-1954.

Reddy AT, Witek K. Neurologic complications of chemotherapy for children with cancer. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2003;3:137-142.

Rice D, Barone JS. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspec*. 2000;108:511-533.

Robinson KE, Livesay KL, Campbell LK, Scaduto M, Cannistraci CJ, Anderson AW, et al. Working memory in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia: functional neuroimaging analyses. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:585-590.

Rodgers PS, Trevino M, Zawaski AJ, Gaber WM, Leasure LJ. Neurogenesis, exercise, and cognitive late effects of pediatric radiotherapy. *Neural Plast*. 2013;698528,1-12.

Rzeski W, Pruskil S, Macke A, Felderhoff-Mueser U, Reiher AK, Hoerster F, et al. Anticancer agents are potent neurotoxins in vitro and in vivo. *Ann Neurol*. 2004;56:351-60.



Schirmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review) . *Int J Oncol.* 2019;54:407-419.

Schindler WC; Goldberg RS. Animal Models for the Study of Human Disease. In: Conn PM. *Animal Models of Reward Behavior.* Boston: Academic Press, 2013. p.709-726.

Seigers R, Fardell JE. Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive impairment: a review of rodent research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35:729-741.

Semple DB, Blomgren K, Gimlin K, Ferriero MD, Noble-Haeusslein JL. Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Prog Neurobiol.* 2013;0:1-16.

Sheets L. Excessive activation of ionotropic glutamate receptors induces apoptotic hair-cell death independent of afferent and efferent innervation. *Sci Rep.* 2017;7:1-14.

Silverman BR, Holladay WM. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action: DNA-Interactive Agents.* 5 ed. Boston: Academic Press, 2014. p. 275-331.

Sleurs C, Lemiére J, Christiaens D, Billiet T, Peeters R, Sunaert S, et al. Advanced MR diffusion imaging and chemotherapy-related changes in cerebral white matter microstructure of survivors of childhood bone and soft tissue sarcoma? *Hum Brain Mapp.* 2018;39:3375-3387.

Sousa MMA, Meyer AK, Santpere G, Gulden OF, Sestan N. Evolution of the human nervous system function, structure, and development. *Cell.* 2017;170:226-247.

Stemple DL. Structure and function of the notochord: an essential organ for chordate development. *Development.* 2005;132:2503-2512.

Stiles J, Jernigan LT. The basics of brain development. *Neuropsychol Rev.* 2010;20:327-348.

Skitch A, Mital S, Mertens L, Liu P, Kantor P, Grosse-Wortmann L, Manlhiot C, Greenberg M, Nathan CP. Novel approaches to the prediction, diagnosis and treatment of cardiac late effects in survivors of childhood cancer: a multi-centre observational study. *BMC Cancer.* 2017;17:1-9.

Tallia H. What's new concerning the chemobrain? *Rev Neurol (Paris).* 2013;169:216-222.

Tierney AL, Nelson CA. Brain development and the role of experience in the early years. *Zero Three*. 2009;30:9-13.

Thornton C, Leaw B, Mallard C, Nair S, Jinnai M, Hagberg H. Cell death in the developing brain after hypoxia-ischemia. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:1-19.

Van Gool SW, Van Kerschaver E, Brock P, et al. Disease- and treatment-related elevation of the neurodegenerative marker tau in children with hematological malignancies. *Leukemia* 2000;14:2076-2084.

Waber DP, Tarbell NJ, Kahn CM, Gelber RD, Sallan SE. The relationship of sex and treatment modality to neuropsychologic outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1992;10:810-817.