U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM PSICOLOGIA
PSICOLOGIA CLÍNICA E DA SAÚDE

Desempenho cognitivo em adultos com glioma difuso: efeito de características sociodemográficas e clínicas

Carlota Madeira Inês

M

2021

Universidade do Porto
Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação

DESEMPENHO COGNITIVO EM ADULTOS COM GLIOMA DIFUSO: EFEITO DE CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

Carlota Madeira Inês

outubro, 2021

Dissertação apresentada no Mestrado Integrado de Psicologia, Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade do Porto, orientada pela Professora Doutora **Selene G. Vicente** (FPCEUP).

AVISOS LEGAIS

O conteúdo desta dissertação reflete as perspetivas, o trabalho e as interpretações do autor no momento da sua entrega. Esta dissertação pode conter incorreções, tanto conceptuais como metodológicas, que podem ter sido identificadas em momento posterior ao da sua entrega. Por conseguinte, qualquer utilização dos seus conteúdos deve ser exercida com cautela.

Ao entregar esta dissertação, o autor declara que a mesma é resultante do seu próprio trabalho, contém contributos originais e são reconhecidas todas as fontes utilizadas, encontrando-se tais fontes devidamente citadas no corpo do texto e identificadas na secção de referências. O autor declara, ainda, que não divulga na presente dissertação quaisquer conteúdos cuja reprodução esteja vedada por direitos de autor ou de propriedade industrial.

Agradecimentos

Atribuir a conclusão desta etapa única e exclusivamente ao meu esforço não estaria correto. Na verdade, nada teria sido possível sem a ajuda e apoio constante daqueles que me acompanharam neste percurso, com os seus altos e baixos. A todos/as, um sincero obrigada.

À Professora Doutora Selene Vicente, por todas as aprendizagens que me proporcionou, pela paciência que teve comigo, e por procurar sempre uma solução, mesmo quando eu achava que ela não existia.

Aos profissionais do Serviço de Psicologia do Hospital São João, que me fizeram sentir "em casa" durante as longas semanas de recolha de dados. Em especial, à Drª Cláudia Sousa, por toda a dedicação, apoio e preocupação que senti desde o primeiro dia, e ao Dr. Paulo Linhares, peça fundamental na criação e desenvolvimento deste projeto.

À minha família: mãe, pai, Carolina, tia Dulce, tio Jorge, Beatriz, José, tia Palmira, Padrinho, por toda a ajuda, amor, e apoio nos melhores e piores momentos desta caminhada. À avó e à tia Mila, por toda a força.

Ao Afonso, por todo o amor, força, apoio e preocupação desde o início deste percurso, até ao seu fim. Obrigada por celebrares comigo todas as vitórias, e acreditares sempre que sou capaz de superar qualquer derrota.

À Sofia e à Inês, companheiras desta etapa, pela paciência incrível para todas as minhas crises existenciais e dramas insignificantes, pela compreensão e por me distraírem mesmo quando eu não mo permitia a mim mesma. Conseguimos.

À Beatriz, Catarina e Cecília, corações que o Porto me trouxe, e que a pandemia me impediu de passar mais tempo. Obrigada por todo o apoio, companheirismo e preocupação. À Catarina Lopes, companhia durante a recolha e cuja ajuda e conhecimento nos momentos de desespero foi essencial. Mudar-me para uma cidade grande foi mais fácil com a vossa presença.

Aos meus amores da cidade Estrela, por me acompanharem sempre, mesmo que longe. À Rute e à Bruna, cujos áudios me fizeram rir quando mais precisava, e cujas palavras de apoio me fizeram sempre sentir melhor. À Christelle e à Madalena, madrinhas de coração, por toda a ajuda ao longo destes anos, por me ajudarem a crescer e acreditarem sempre em mim.

Finalmente, àqueles por quem sabe bem voltar a casa: à Daniela, à Cátia, à Lara, à Beatriz, ao Zé, e a toda a malta do praça, pelos momentos de riso e de amizade, obrigada.

Resumo

Os gliomas constituem cerca de 75% dos casos de tumores cerebrais primários (Ostrom et al., 2020), sendo que este quadro surge frequentemente associado a um conjunto de alterações, nomeadamente ao nível do funcionamento cognitivo. A literatura reporta que esta deterioração cognitiva pode provir de características do sujeito, do próprio tumor, bem como dos tratamentos utilizados (Allen & Loughan, 2018; Ali et al., 2017; van Kessel et al., 2017). No presente estudo procedeu-se a uma análise retrospetiva do desempenho cognitivo numa bateria de avaliação neuropsicológica de 85 adultos com glioma, avaliados no Serviço de Psicologia do Centro Hospitalar Universitário São João (CHUSJ) num momento anterior ao tratamento (T1). Com base nas pontuações obtidas, foram analisadas as associações e o impacto preditivo de fatores sociodemográficos e clínicos na cognição. Adicionalmente, foi realizada uma comparação exploratória do desempenho num momento pré- e pós-operatório num subgrupo de sujeitos (n = 25). Os resultados revelam uma prevalência de défice cognitivo entre 7.7% e 57.1% em T1. Por sua vez, observou-se uma associação entre o desempenho cognitivo e as características sociodemográficas (idade, nível de escolaridade, sexo, estado profissional) e clínicas (grau do tumor, hemisfério-alvo, dominância da lesão, região do tumor). As análises de regressão múltipla revelaram que, de modo geral, um reduzido nível de escolaridade, idade avançada, alto grau do tumor e localização no hemisfério esquerdo predizem um desempenho inferior no protocolo de avaliação. Relativamente ao estudo comparativo do desempenho entre os momentos pré e pós-cirurgia (T1 *vs.* T2), apenas se encontraram diferenças significativas na tarefa de Cores do Stroop, que avalia a velocidade de processamento. Uma análise qualitativa e exploratória a nível individual revelou que, apesar da frequente manutenção dos resultados, existiram flutuações ao nível da presença e ausência de défice. Conclui-se destacando a importância da avaliação neuropsicológica num momento anterior à cirurgia bem como a monotorização do desempenho cognitivo em momentos de *follow-up*. São indicadas diretrizes para estudos futuros enfatizando o papel de terapêuticas que permitam a maximização da funcionalidade e bem-estar desta população clínica.

Palavras-chave: Glioma; Défice Cognitivo; Adultos; Fatores sociodemográficos; Fatores clínicos; Avaliação neuropsicológica.

Abstract

Gliomas account for 75% of cases of primary brain tumors (Ostrom et al., 2020), and often come associated with a set of alterations, namely in terms of cognitive functioning. Studies report that this cognitive deterioration may come from individual characteristics of the subject, the tumor itself, as well as the treatments used (Allen & Loughan, 2018; Ali et al., 2017; van Kessel et al., 2017). In this study, a retrospective analysis of cognitive performance on 85 adults with glioma was carried out with a neuropsychological assessment battery, provided at the Psychology Department of Centro Hospitalar Universitário São João (CHUSJ) before treatment (T1). Based on baseline scores, associations and the predictive impact of sociodemographic and clinical factors on cognition were analyzed. Additionally, an exploratory comparison of preoperative and postoperative performance was performed in a subgroup of subjects (n = 25). The results showed a prevalence of cognitive impairment between 7.7% and 57.1% at T1. In turn, an association between cognitive performance and sociodemographic (age, educational level, sex, professional status) and clinical characteristics (tumor grade, targeted hemisphere, lesion dominance and tumor region) was found. Multiple linear regression analysis showed that, generally, a lower educational level, a more advanced age, a higher tumor grade located in the left hemisphere predicts a poorer performance on the assessment protocol. Regarding the comparative study of performance between pre- and post-surgery moments (T1 vs. T2), only relevant differences, in the Stroop Colors task, which assesses processing speed, were observed. A qualitative and exploratory analysis at the individual level revealed that, although the results were frequently kept, there were shifts regarding the presence or absence of cognitive impairment. It's concluded by highlighting the importance of neuropsychological assessment before surgery, as well as monitoring cognitive performance at follow-up moments. Guidelines for future studies are indicated, emphasizing the role of therapies that lead to the maximization of functionality and well-being of this clinical population.

Keywords: Glioma; Cognitive Deficit, Adults; Sociodemographic factors; Clinical factors; Neuropsychological assessment.

Résumé

Les gliomes constituent environ 75% des tumeurs cérébrales primaires (Ostrom et al., 2020), et sont souvent associés à une série de modifications, notamment au niveau du fonctionnement cognitif. La littérature reporte que cette détérioration cognitive puisse provenir des caractéristiques du sujet, de la tumeur elle-même, ainsi comme des traitements utilisés (Allen & Loughan, 2018; Ali et al., 2017; van Kessel et al., 2017). Cette étude a réalisé une analyse rétrospective de la performance cognitive dans une batterie d'évaluation neuropsychologique de 85 adultes atteint de gliome diffus, évalués au département de psychologie du Centro Hospitalar Universitário São João (CHUSJ) avant le traitement (T1). Sur la base des scores obtenus, les associations et l'impact prédictif des facteurs cliniques et sociodémographiques sur la cognition ont été analysés. Par ailleurs, une comparaison exploratoire des performances avant et après l'opération a été effectuée sur un sous-groupe de sujets (n = 25). Les résultats ont souligné une prévalence de déficit cognitif comprise entre 7.7% et 57.1% à T1. De plus, des associations significatives ont été observées entre les performances cognitives et les caractéristiques sociodémographiques (l'âge, niveau d'éducation, sexe, statut professionnel) et cliniques (grade de la tumeur, hémisphère cible, dominance de la lésion, région tumorale). Les analyses de régression multiple ont révélé qu'en général, un niveau d'éducation réduit, un âge avancé, un grade élevé de la tumeur et sa localisation dans l'hémisphère gauche prédisent une performance inférieure dans le protocole d'évaluation. Relativement à l'étude comparative de la performance entre les moments pré et post-chirurgicaux (T1 vs. T2), des différences significatives n'ont été trouvées que dans la tâche des couleurs de Stroop, qui évalue la vitesse de traitement. Une analyse qualitative et exploratoire au niveau individuel a révélé que, malgré la fréquente maintenance des résultats, il y avait des fluctuations dans la présence et l'absence de déficits. Il s'ensuit soulignant l'importance de l'évaluation neuropsychologique avant la chirurgie, ainsi que la surveillance de la performance cognitive dans les moments de *follow-up*. Des lignes directrices sont indiquées pour de futures études, mettant en avant le rôle des thérapies qui permettent de maximiser la fonctionnalité et le bien-être de cette population clinique.

Mots-clés: Gliome; Déficit cognitif; Adultes; Facteurs sociodémographiques; Facteurs cliniques; Évaluation neuropsychologique.

Índice

1. Introdução 1
1.1. Tumores cerebrais e gliomas: classificação e incidência 2
1.2. Tratamentos utilizados 3
1.3. Estudo do funcionamento cognitivo em adultos com glioma 3
1.5. Fatores influentes no desempenho cognitivo em pacientes com gliomas 6
1.6. Objetivos do estudo 8
2. Método 9
2.1. Participantes 9
2.2. Materiais 9
2.3. Procedimento 11
3. Resultados 12
3.1. Caracterização sociodemográfica e clínica dos participantes 13
3.2. Descrição do desempenho cognitivo e da frequência de défice na avaliação neuropsicológica pré-cirurgia (T1) 16
3.4. Análise dos preditores sociodemográficos e clínicos do desempenho cognitivo 20
3.5. Análise comparativa do desempenho cognitivo de um subgrupo de participantes em dois momentos temporais: pré e pós-cirurgia (T1 *vs*. T2). 23
4. Discussão 25
4.1. Caracterização do desempenho em termos da frequência de défice cognitivo nas medidas do protocolo de avaliação neuropsicológica em T1 26
4.2. Análise das correlações entre as variáveis sociodemográficas e clínicas e o desempenho nas medidas do protocolo de avaliação em T1 30
4.3. Análise do impacto dos preditores sociodemográficos e clínicos no desempenho nos testes de avaliação neuropsicológica em T1 34
4.4. Análise comparativa do desempenho cognitivo em T1 e T2 pelo subgrupo de participantes (*n* = 25) 37
5. Conclusão 40
6. Referências bibliográficas 42
Anexo A 52
Anexo B 54
Anexo C 55
Anexo D. 59

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica e clínica do grupo total de participantes (*N* = 85) e do subgrupo avaliado em dois momentos, pré e pós-cirurgia (*n* = 25), extraído a partir do grupo total.

Tabela 2. Total de respostas (*N*), média (*M*), desvio-padrão (*DP*) e amplitude de variação dos resultados obtidos no protocolo de avaliação neuropsicológica pela totalidade dos participantes (*N* = 85) no momento pré-cirurgia (T1). Adicionalmente apresenta-se o total de respostas indicadoras de défice cognitivo [DC (*N*)] e a frequência de défice [DC (%)].

Tabela 3. Coeficientes de correlação de Pearson (r) e correlação ponto-bisserial (r_{pb}) que se mostraram significativas entre o desempenho cognitivo e as variáveis sociodemográficas e clínicas.

Tabela 4. Total de respostas (*N*), média (*M*), desvio-padrão (*DP*) e amplitude de variação dos resultados obtidos no protocolo de avaliação neuropsicológica pelo subgrupo de participantes (*n* = 25) avaliados num momento anterior (T1) e posterior à cirurgia (T2). Adicionalmente, apresenta-se o total de respostas indicadoras de défice cognitivo [DC (*N*)], a frequência de défice [DC (%)], e os resultados do teste não-paramétrico de Wilcoxon (*Z*, *p* e *r*).

LISTA DE ABREVIATURAS

AVLT-R	Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey – versão revista
AVLT-EI	Pontuação total, correspondente à soma dos 5 ensaios da evocação imediata do AVLT-R
AVLT-ED	Pontuação da evocação diferida do AVLT-R
AVLT-RD	Pontuação do reconhecimento diferido do AVLT-R
CHUSJ	Centro Hospitalar Universitário São João
CNS VS	Central Nervous System Vital Signs
COWAT	Controlled Oral Word Association Test
DP	Desvios-padrão
FV Semântica	Teste de Fluência Verbal Semântico
FV Fonémica	Teste de Fluência Verbal Fonémico
HVLT-R	Hopkins Verbal Learning Test (Revised)
HD	Hemisfério direito
HE	Hemisfério esquerdo
ICCTF	International Cognitive and Cancer Task Force
IMT	Índice de Memória de Trabalho (WAIS-III)
IVP	Índice de Velocidade de Processamento (WAIS-III)
MD	Memória de Dígitos (WAIS-III)
ML I	Memória Lógica I (WMS-III)
ML II	Memória Lógica II (WMS-III)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
OMS	Organização Mundial de Saúde
PALPA-P	Provas de Avaliação da Linguagem e da Afasia em Português (prova 54)
PP I	Pares de Palavras I (WMS-III)
PP II	Pares de Palavras II (WMS-III)
PS	Pesquisa de Símbolos (WAIS-III)
RCI	Reliable Change Index (Índice de Mudança Confiável)
RV I	Reprodução Visual I (WMS-III)
RV II	Reprodução Visual II (WMS-III)

SNC	Sistema Nervoso Central
SNL	Sequência de Números e Letras (WAIS-III)
Stroop	Teste de Palavras e Cores
Stroop-P	Tarefa de Palavras do Stroop
Stroop-C	Tarefa de Cores do Stroop
Stroop-PC	Tarefa de Palavras e Cores do Stroop
TMT	Trail-Making Test (Teste das Trilhas)
TMT-A	Tarefa A do TMT
TMT-B	Tarefa B do TMT
WAIS-III	Escala de Inteligência de Wechsler, 3ª edição
WMS-III	Escala de Memória de Wechsler, 3ª edição

1. Introdução

De acordo com o Relatório Oncológico Nacional de 2018 (Instituto Português de Oncologia do Porto, 2020), surgem em média 638 novos casos de tumores do Cérebro e Sistema Nervoso Central (SNC) por ano. Estes tumores constituem aglomerados de células alteradas no SNC, subdividindo-se em duas categorias: os tumores cerebrais primários, com origem em células do tecido nervoso ou das meninges; e os secundários (ou metastáticos), que surgem a partir de tumores de outros órgãos e se disseminam para o SNC ou para as membranas e ossos envolventes (Mane et al., 2014). Apesar de os tumores secundários serem mais comuns, a taxa de incidência de todos os tumores cerebrais primários entre 2013 e 2017 nos EUA foi de 23.79 por 100000 habitantes (Ostrom et al., 2020). Por sua vez, os gliomas equivalem a cerca de 75% dos tumores cerebrais primários, sendo estes de origem neuroectodérmica, formados a partir de células gliais ou percursoras.

Os avanços ao nível dos tratamentos de tumores cerebrais resultaram num aumento da esperança média de vida, apesar da reduzida taxa de sobrevida e prognóstico reservado. Assim, o sucesso das terapêuticas implementadas passou a ter em consideração não só o tempo de sobrevida e a ausência/atraso da progressão do quadro, mas também a funcionalidade, bem-estar e qualidade de vida do indivíduo. Dada a influência da cognição nestas variáveis, o estudo do funcionamento cognitivo desta população tem vindo a ser alvo de pesquisa, tanto numa fase anterior como posterior à implementação de tratamentos (Bergo et al., 2015; Dallabona et al., 2017; Hendrix et al., 2017; Noll et al., 2018; Wefel et al., 2011; Zucchella et al., 2013a).

Neste sentido, o seguinte projeto pretende caracterizar o perfil neurocognitivo de uma amostra de pacientes adultos com diagnóstico de glioma difuso, analisando ainda a influência de variáveis sociodemográficas e clínicas na cognição. Deste modo, inicia-se com uma revisão da literatura relativa ao funcionamento cognitivo nesta população e respetivos fatores influentes. Posteriormente, serão apresentados e analisados os resultados do desempenho num protocolo de avaliação neuropsicológica administrado numa fase anterior ao tratamento nas instalações do Centro Hospitalar Universitário São João (CHUSJ). Segue-se uma análise de potenciais associações entre o desempenho cognitivo e um conjunto de variáveis sociodemográficas e clínicas, bem como o estudo de possíveis preditores deste desempenho. Por fim, tomando como

base uma porção deste grupo, que foi alvo de uma avaliação anterior e posterior à intervenção cirúrgica, será realizada uma análise comparativa do seu desempenho nos dois momentos de avaliação.

1.1. Tumores cerebrais e gliomas: classificação e incidência

O termo "tumores cerebrais primários" engloba um conjunto heterogéneo de neoplasias, cuja caraterização tem por base a Classificação de Tumores do Sistema Nervoso Central da Organização Mundial de Saúde (OMS). A classificação atual, reformulada em 2016, é baseada em critérios histológicos e moleculares, sendo a nomenclatura constituída pelo seu nome histopatológico, seguido da descrição das mutações genéticas verificadas. Histopatologicamente os tumores são distinguidos mediante a satisfação de quatro critérios morfológicos: atipia citológica, atividade mitótica, proliferação microvascular e necrose. Assim, podemos subdividir os tumores em quatro graus: (1) Grau I, tumores que não preenchem nenhum dos critérios referidos, com crescimento lento, benignos e com bom prognóstico a longo prazo; (2) Grau II, cumprindo apenas um critério, de natureza benigna ou maligna, podendo tornar-se tumores de alto grau apesar do lento crescimento; (3) Grau III, tumores malignos no qual dois critérios são satisfeitos e resultando na maioria dos casos em tumores de grau superior; e (4) Grau IV, tumores malignos e bastante agressivos que cumprem três ou quatro critérios, revelando um ritmo acelerado de crescimento. Relativamente aos marcadores moleculares, os tumores classificam-se consoante a presença ou ausência de mutações genéticas no genoma de células tumorais, tais como mutações nos genes IDH, p53, ATRX e nos cromossomas 1 e 19 (Gupta & Dwivedi, 2017; Louis et al., 2016).

Os gliomas podem subdividir-se em dois grandes grupos: (1) circunscritos, correspondendo aos gliomas de grau I; e (2) difusos, incluindo os gliomas de grau II, III e IV (OMS, 2016). Os gliomas circunscritos (e.g. astrocitomas pilocíticos) são maioritariamente benignos, potencialmente curáveis através de cirurgia de ressecção, e não apresentam mutações de IDH. Por sua vez, os gliomas difusos raramente têm possibilidade de cura através de cirurgia de ressecção. A sua classificação é realizada segundo os critérios da OMS: gliomas de grau II (e.g., astrocitomas e oligodendrogliomas difusos) são gliomas de baixo grau que cumprem um

critério, enquanto os gliomas de grau III (e.g., astrocitomas e oligodendrogliomas anaplásicos) e IV (e.g., glioblastomas) são de alto grau e cumprem dois e três/quatro critérios, respetivamente. Os gliomas difusos são ainda estratificados consoante a presença de mutações ao nível de IDH, ATRX e dos cromossomas 1 e 19 (Gupta & Dwivedi, 2017; Lapointe et al., 2018; Louis et al., 2016).

1.2. Tratamentos utilizados

Após estabelecido o diagnóstico de glioma, é realizado um conjunto de decisões clínicas relativamente ao tratamento consoante fatores relacionados com o tumor (e.g. a localização, tamanho e estadiamento do tumor) e com a condição neurológica e geral do sujeito (van Loenen et al., 2018). Assim, quando tal se revela benéfico, o paciente pode ser alvo de uma cirurgia de ressecção, que visa a remoção da máxima porção possível de tecido do tumor (podendo corresponder a uma remoção total ou parcial) com o mínimo de dano nas áreas cerebrais adjacentes, bem como a manutenção das funções cognitivas e motoras. Por sua vez, o paciente pode beneficiar de tratamento com radioterapia e/ou quimioterapia, sendo que este pode ser administrado antes, após ou em substituição da cirurgia de ressecção (e.g. quando a ressecção não se revela viável). Além disso, esta população frequentemente requer intervenção farmacológica, nomeadamente medicação antiepilética (devido ao elevado risco de crises convulsivas) (van der Meer et al., 2021), bem como o uso de corticosteroides para a redução do volume do edema (i.e., acumulação de fluido plasmático nos tecidos moles que nesta população pode surgir nas áreas circundantes ao tumor) (Esquenazi et al., 2015). Por fim, podem ainda ser alvo de intervenções não-farmacológicas tal como a reabilitação cognitiva, que promove a preservação das capacidades cognitivas (Bergo et al., 2015).

1.3. Estudo do funcionamento cognitivo em adultos com glioma

Tal como supramencionado, tem-se verificado um aumento do número de estudos associados ao funcionamento cognitivo nesta população. As informações referentes ao perfil cognitivo são cruciais para decisões clínicas, já que a presença de défices pode alertar para: (1)

uma menor independência funcional (Noll et al., 2018); (2) um tempo de sobrevida mais reduzido em gliomas de alto grau (Butterbrod et al., 2020; Johnson et al., 2012); (3) uma maior propensão a disfunções cognitivas após a cirurgia de ressecção (Rijnen et al., 2019); e (4) para a recidiva tumoral (Armstrong et al., 2003). No entanto, a literatura revela incidências de défice bastante variáveis, com valores desde 29% em estudos realizados com pacientes com gliomas de baixo grau, até 90% com participantes com diferentes diagnósticos de tumor cerebral e após a administração de tratamentos (Giovagnoli, 2012; Tanzilli et al., 2018). A enorme discrepância entre os valores é explicada pela heterogeneidade metodológica da literatura científica. Esta diversidade é verificada ao nível: (1) das amostras clínicas utilizadas, frequentemente de tamanho reduzido e com recurso a diferentes critérios de inclusão; (2) do desenho metodológico, tanto ao nível do número de avaliações realizadas, bem como nos intervalos de tempo entre as avaliações ou entre a avaliação e o início/fim do tratamento; (3) do modo de avaliação da cognição, variando esta ao nível dos instrumentos administrados, dos domínios cognitivos analisados, e dos pontos de corte utilizados; e ainda (4) dos dados clínicos recolhidos e potenciais associações com o funcionamento cognitivo (Sinha et al., 2019; van Kessel et al., 2016; Wefel et al., 2011).

A *International Cognitive and Cancer Task Force* (ICCTF; Wefel et al., 2011) fornece um conjunto de recomendações, procurando homogeneizar os estudos que analisam o funcionamento cognitivo em pacientes com diferentes tipos de cancro. Sugere-se o recurso a múltiplos grupos de controlo e a implementação de estudos multi-institucionais ou de cooperação entre diferentes grupos de investigação. Os estudos devem adotar uma metodologia observacional e longitudinal, com avaliações repetidas em fases pré e pós-tratamento. A respeito da avaliação neuropsicológica, a ICCTF (Wefel et al., 2011) sugere três testes, com base na literatura referente ao impacto da quimioterapia na cognição: (1) o Trail-Making Test (TMT; Reitan, 1992), que avalia a velocidade de processamento e funcionamento executivo (e.g., atenção dividida, planeamento, flexibilidade cognitiva), (2) o *Controlled Oral Word Association Test* (COWAT; Benton & Hamsher, 1989), que avalia a fluência verbal com recurso a aspetos do funcionamento executivo, e (3) o *Hopkins Verbal Learning Test - Revised* (HVLT-R; Benedict, 1998), teste frequentemente utilizado na avaliação da memória e aprendizagem. Quando possível, sugere-se ainda a inclusão de testes de avaliação da memória de trabalho (e.g. tarefa de Sequência de Números de Letras da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos,

WAIS-III) (Wechsler, 1997). Deve especificar-se os pontos de corte, sugerindo-se o recurso a pontuações iguais ou inferiores a -1.5 desvios-padrão (DP) em 2 ou mais testes, ou de -2 DP da média normativa (ou da pontuação média de um grupo de controlo apropriado) em um teste. Na análise de dados longitudinais, deve recorrer-se a testes com formatos alternativos, bem como a Índices de Mudança Confiável (Reliable Change Index, RCI) e técnicas de modelagem longitudinais (e.g. curvas de crescimento), salientando-se ainda a importância de uma análise não apenas grupal, mas também individual.

Apesar da heterogeneidade na literatura, verifica-se que as alterações neurocognitivas tendem a ser mais subtis numa fase inicial da doença e em diagnósticos de gliomas de baixo grau, muitas vezes sem alterações presentes no exame neurológico (Ek et al., 2020; Hendrix et al., 2017). Não é possível prever o perfil cognitivo e os domínios afetados com base nas regiões cerebrais onde o tumor se localiza, já que isto é influenciado pelo volume do edema, o efeito de massa criado, a interferência nas redes neuronais de grande escala e a capacidade de compensação funcional e reorganização cortical (Allen & Loughan, 2018). Neste sentido, esta população revela um perfil cognitivo heterogéneo, com uma deterioração global e distribuída (Bergo et al., 2015; Latini et al., 2021). Assim, a literatura reporta disfunções nos vários domínios cognitivos (Habets et al., 2014; Tanzilli et al., 2020), apesar de diversos estudos apontarem para défices mais severos ao nível da memória e funcionamento executivo (Miotto et al., 2011; Noll et al., 2018; Rijnen et al., 2019; Tucha et al., 2000)

1.4. Avaliação neuropsicológica nesta população

Uma vez que a deterioração cognitiva frequentemente antecede alterações neuronais (Meyers & Hess, 2003), a ICCTF (Wefel et al., 2011) considera a avaliação neuropsicológica como a opção mais viável para identificar as áreas afetadas em pacientes com tumores no SNC, recomendando o recurso a três testes (TMT, COWAT e HVLT-R). Dado o impacto difuso do tumor na cognição, os estudos frequentemente combinam testes de rastreio da cognição global, que isoladamente revelam uma baixa sensibilidade (Boone et al., 2016; Robinson et al., 2015), com testes de avaliação compreensiva de diferentes domínios (van Kessel et al., 2016). Exemplos de instrumentos utilizados são o MMSE (Folstein et al., 1975), MoCA (Nasreddine

et al., 2005), o Teste Palavras e Cores (Stroop; Stroop, 1935), o Teste da Figura Complexa de Rey-Osterrieth (FCR-O; Osterrieth, 1944; Rey, 1942), o *Central Nervous System Vital Signs* (CNS VS; Gualtiei & Johnson, 2006), o Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (AVLT; Rey, 1964), bem como diferentes subtestes da Escala de Inteligência de Wechsler – 3ª edição (WAIS-III; Wechsler, 1977), tal como a Memória de Dígitos, Código e Matrizes. Além disso, o sucesso da avaliação neuropsicológica em caracterizar o perfil cognitivo depende também dos momentos de avaliação, com a necessidade de avaliações não apenas após o tratamento mas também antes do mesmo, dada a prevalência de disfunção cognitiva nesta fase (Hendrix et al., 2017; van Kessel et al., 2016).

1.5. Fatores influentes no desempenho cognitivo em pacientes com gliomas

Apesar da ausência de consenso da literatura, os fatores que afetam o funcionamento cognitivo nesta população devem-se sobretudo a fatores associados ao sujeito, características do tumor e especificidades do tratamento (Allen & Loughan, 2018; Ali et al., 2017).

A idade, reserva cognitiva e a presença de polimorfismos em determinados genes resultam numa vulnerabilidade acrescida ao desenvolvimento de disfunções cognitivas em pacientes com gliomas. Assim, uma idade avançada associa-se a níveis superiores de défice cognitivo (Allen & Loughan, 2018; Tanzilli et al., 2019; Zucchella et al., 2013a), nomeadamente ao nível da atenção, linguagem, funcionamento executivo, memória verbal e capacidades visuoconstrutivas (Dallabona et al., 2017; Tucha et al., 2000), decorrente das consequências do processo de envelhecimento (e.g. alterações na matéria branca e cinzenta, comorbilidades e uso de medicação). Sujeitos com uma maior reserva cognitiva (associada a um nível de escolaridade e inteligência pré-mórbida elevada) demonstram menor propensão ao desenvolvimento de défices (Allen & Loughan, 2018; Szepietowska, 2019), dada a capacidade acrescida de compensação da lesão através da ativação de redes neuronais alternativas (Ownsworth et al., 2014). Por último, a presença de polimorfismos em determinados genes (COMT, BDNF e DTNBP1) e do alelo APOE Ɛ4 traduzem-se em défices mais frequentes na atenção, funcionamento executivo e memória em pacientes com tumores cerebrais (Correa et al., 2014; Correa et al., 2016).

A classificação, volume e localização do glioma estão associados a diferentes níveis de défice cognitivo nesta população. Tumores de alto grau (grau III e IV) (Bondari et al., 2017; Gempt et al., 2017; Talacchi et al., 2011; van Kessel et al., 2017) e com ausência de mutação de IDH (Bunevicius et al., 2020) revelam défices cognitivos mais frequentes e severos. Isto pode ser justificado pela velocidade de crescimento tumoral uma vez que tumores com um crescimento mais lento (nomeadamente tumores de baixo grau) possibilitam o recurso à neuroplasticidade cerebral, com um funcionamento cognitivo mais estável devido ao recrutamento de circuitos neurais alternativos para compensar a lesão, o que não ocorre tão frequentemente em tumores de rápido crescimento (Gempt et al., 2017; Latini et al., 2021). No que concerne ao volume do tumor, tumores de volume elevado e com a presença de edema revelam-se mais propensos a défices cognitivos pelo efeito de massa criado que conduz a uma maior disrupção nas áreas cerebrais. Este défice é frequente na atenção, velocidade de processamento, memória, funcionamento executivo e linguagem (Dallabona et al., 2017; Habets et al., 2019; Hendrix et al., 2017; Tucha et al., 2000). O impacto da localização do tumor é descrito mediante o hemisfério e a região cerebral onde o tumor está presente. Assim, pacientes com gliomas no hemisfério dominante (habitualmente o hemisfério esquerdo) apresentam um declínio cognitivo mais severo (Hendrix et al., 2017; Tucha et al., 2000; Zucchella et al., 2013a). Por sua vez, diferentes estudos revelam uma propensão a défices mais severos em lesões no lobo frontal (*vs.* lesões em regiões não-frontais), especialmente ao nível do funcionamento executivo, atenção e velocidade de processamento (Fang et al., 2016; Habets et al., 2019; Hendrix et al., 2017).

Por outro lado, ao nível do tratamento, podemos distinguir o impacto das várias modalidades terapêuticas administradas: (1) cirurgia de ressecção; (2) radioterapia e quimioterapia; e (3) intervenção farmacológica. No que concerne à cirurgia de ressecção, é verificada uma flutuação no desempenho cognitivo em função do momento de avaliação. Assim, num momento imediatamente após a cirurgia têm sido reportados declínios ao nível da linguagem, memória e atenção, explicados pelos efeitos a curto-prazo do procedimento em si, anestesia e dos tratamentos utilizados na atenuação da dor (Dallabona et al., 2017; Satoer et al., 2016). Estudos que avaliam a cognição um mês após a cirurgia têm constatado a manutenção ou melhorias no desempenho ao nível da memória, linguagem, velocidade de processamento e capacidade visuoconstrutiva (Dallabona et al., 2017; Habets et al., 2014). Por sua vez, avaliações

3 meses pós-cirurgia, têm reportado resultados mistos: declínios, melhorias e/ou manutenção do desempenho em diferentes testes. Os domínios cognitivos mais frequentemente alvo destas mudanças são a velocidade de processamento e o funcionamento executivo, especificamente a flexibilidade cognitiva) (Rijnen et al., 2019; van Loenen et al., 2018). A radioterapia e quimioterapia resultam em défices funcionais e anatómicos (Giglio & Gilbert, 2010; Greene-Schloesser et al., 2012), com impacto significativo ao nível de vários domínios cognitivos: a literatura reporta um impacto da radioterapia na cognição a longo-prazo ao nível da velocidade de processamento, fluência verbal, memória, funcionamento executivo (Haldbo-Classen et al., 2019; Le Fèvre et al., 2021), e da quimioterapia na atenção, memória, velocidade de processamento, funcionamento executivo e capacidades visuoconstrutivas (Nokia et al., 2013; Vitali et al., 2017; Zucchella et al., 2013a). Por último, observa-se um impacto dos fármacos administrados, sendo que o uso de medicação antiepilética está associado a défices na memória de trabalho, funcionamento executivo, atenção, capacidade de processamento da informação e funcionamento psicomotor (Bosma et al., 2006; Klein et al., 2003), enquanto que a utilização de corticosteroides se relaciona com défices ao nível da memória declarativa (Bergo et al., 2015), atenção, funcionamento executivo e velocidade de processamento (Habets et al., 2014).

1.6. Objetivos do estudo

O presente estudo pretende: (1) caracterizar o perfil neurocognitivo de um grupo de 85 pacientes adultos com glioma difuso mediante o desempenho num protocolo de avaliação neuropsicológica administrado num momento anterior à cirurgia de ressecção; (2) analisar as associações entre o desempenho cognitivo e variáveis sociodemográficas (idade, sexo, nível de escolaridade e estado profissional) e clínicas (grau do tumor, hemisfério-alvo, dominância da lesão, número de regiões do tumor e região do tumor); (3) estudar o poder preditivo de um conjunto de fatores sociodemográficos e clínicos do desempenho cognitivo; e (4) comparar o desempenho cognitivo entre um momento pré- e pós-operatório num subgrupo de pacientes extraído do grupo total (n = 25).

Decorrentes destes objetivos, colocam-se as seguintes hipóteses: Hipotetiza-se a presença de défice cognitivo já num momento pré-cirurgia em particular nos domínios da

memória e funcionamento executivo (Hipótese 1). Adicionalmente, são esperadas associações estatisticamente significativas entre o desempenho cognitivo e a idade, escolaridade, grau do tumor, hemisfério onde se localiza o tumor e regiões cerebrais afetadas (Hipótese 2). Coloca-se como hipótese que os fatores com poder preditivo significativo do desempenho cognitivo sejam a escolaridade, idade, grau do tumor, hemisfério e região cerebral onde o tumor se localiza (Hipótese 3). Por fim, tendo em conta o período temporal médio entre a cirurgia de ressecção e a avaliação neuropsicológica T2 de aproximadamente 1 mês e meio (*M* = 48.40 dias, *DP* = 28.80) no subgrupo de 25 pacientes, não derivamos nenhuma hipótese tendo em conta a escassez de literatura no domínio bem como a amplitude de variação do intervalo temporal.

2. Método

2.1. Participantes

Recolheram-se dados retrospetivos de um conjunto de 85 adultos com glioma que fizeram avaliação neuropsicológica entre 2011 e 2021 através da consulta dos processos clínicos e da base de dados do Serviço de Psicologia do CHUSJ. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do CHUSJ (CHUSJ, nº 194/2021; cf. Anexo A), e realizado em concordância com a Declaração de Helsínquia (1964) e alterações posteriores.

Os critérios de inclusão dos participantes no estudo foram: (1) apresentar um diagnóstico estabelecido de glioma, confirmado por um neurologista, e segundo a atualização da classificação da OMS de 2016; (2) ter uma idade igual ou superior a 18 anos; (3) ser de nacionalidade portuguesa; e (4) a realização de uma avaliação neuropsicológica no Serviço de Psicologia do CHUSJ antes da cirurgia de ressecção e da aplicação de outros tratamentos (e.g., radioterapia, quimioterapia).

2.2. Materiais

A avaliação do funcionamento cognitivo foi realizada com recurso a um protocolo de testes estandardizados no contexto do CHUSJ que analisaram o desempenho em vários

domínios. O protocolo de avaliação sofreu alterações ao longo do tempo, com a inclusão e exclusão de diferentes testes, mediante o estado mental do sujeito (que pode obrigar a reduções) e a validação de determinados instrumentos para o Português e consequente substituição. Por estes motivos, o número de respostas para cada instrumento é variável.

Os testes utilizados incluem: (1) MoCA (versão portuguesa, Simões et al., 2008); (2) Stroop (versão portuguesa, Fernandes, 2012*)*, subdividido na tarefa de Palavras (Stroop-P), de Cores (Stroop-C), e de Palavras e Cores (Stroop-PC); (3) Trail-Making Test *(*TMT*;* versão portuguesa, Cavaco et al., 2013b), englobando a tarefa A (TMT-A) e tarefa B (TMT-B); (4) Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey – versão revista (AVLT-R*;* versão portuguesa, Cavaco et al., 2008), que inclui a pontuação total imediata (i.e., a soma da pontuação dos cinco ensaios de evocação imediata) (AVLT-EI), a pontuação da evocação diferida (AVLT-ED) e a pontuação do reconhecimento diferido (AVLT-RD); (5) Teste de Fluência Verbal Semântico e Fonémico (versão portuguesa, Cavaco et al., 2013a), subdividido entre as classificações da fluência verbal semântica (FV Semântica) e fluência verbal fonémica (FV Fonémica); (6) subteste 54 ("Nomeação de Imagens e Frequência") das Provas de Avaliação da Linguagem e da Afasia em Português (PALPA-P; versão portuguesa, Castro et al., 2007); bem como vários subtestes da (7) Escala de Memória de Wechsler, 3ª edição (WMS-III; Wechsler, 2008b) (Memória Lógica I e II, Reprodução Visual I e II, Pares de Palavras I e II); e da (8) Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos, 3ª edição (WAIS-III; Wechsler, 2008a) (Memória de Dígitos, Sequenciação de Números e Letras, Aritmética, Informação, Código, Pesquisa de Símbolos e Matrizes), incluindo ainda dois índices fatoriais: o Índice de Memória de Trabalho (valor compósito baseado nas classificações da Memória de Dígitos, Sequência de Números e Letras e Aritmética) e o Índice de Velocidade de Processamento (baseado no desempenho no Código e Pesquisa de Símbolos). Neste sentido, são incluídos 25 testes e 2 valores compósitos. De modo a permitir a caracterização do perfil cognitivo da amostra, os instrumentos foram agrupados em domínios cognitivos, sendo que alguns destes refletem o desempenho em mais do que um domínio, o que será considerado na análise de resultados. A distribuição dos testes de avaliação neuropsicológica e valores compósitos pelos domínios encontra-se em anexo (cf. Anexo B).

A definição da frequência de défice cognitivo é realizada através das pontuações brutas e respetivas pontuações padronizadas, quando aplicável, tendo em conta os dados normativos

estabelecidos para a população portuguesa. Dada a flexibilidade do protocolo, com possíveis reduções perante a incapacidade do utente em responder às tarefas, considerou-se que quando a pontuação de uma primeira parte da tarefa (ML I, RV I, PP I, AVLT-ED e TMT-A) é indicadora de défice, a ausência de resposta na segunda parte revela também défice cognitivo e, portanto, contribui para a frequência de défice. Em todos os instrumentos à exceção do TMT-A e TMT-B, uma pontuação superior implica um melhor desempenho cognitivo.

Apenas no MoCA e na PALPA-P a definição de défice é realizada com base nas pontuações brutas. Assim, no MoCA o défice cognitivo define-se com uma pontuação ≤ -1.5 DP dos dados normativos, consoante a idade e nível de escolaridade (Freitas et al., 2011). Na tarefa 54 da PALPA-P, a pontuação indica défice cognitivo quando é ≤ -1.5 DP da média do estudo de validação para o Português (*M* = 36.7, *DP* = 3.39; Castro et al., 2007), ou seja, aproximadamente 31.6. Na WAIS-III (Wechsler, 2008a), WMS-III (Wechsler, 2008b) e nas tarefas do Stroop (Fernandes, 2012) a presença de défice é definida mediante uma pontuação padronizada ≤ -1.5 DP dos dados normativos, consoante a idade e escolaridade nos dois primeiros testes, e apenas a idade no último. Por último, a definição de défice nos instrumentos TMT-A, TMT-B (Cavaco et al., 2013b), AVLT-R (Cavaco et al., 2008) e FV Semântica e FV Fonémica (Cavaco et al., 2013a) é realizada com base nos dados normativos para a população portuguesa, presentes no site (http://neuropsi.up.pt), mediante uma pontuação ajustada ≤ 5º percentil.

2.3. Procedimento

A avaliação neuropsicológica foi realizada pelos psicólogos do Serviço de Psicologia do CHUSJ, com especialização em Neuropsicologia Clínica, entre 2011 e 2021 nas instalações do CHUSJ. Esta avaliação teve uma duração aproximada de 1:30h, sendo maioritariamente administrada num único momento de avaliação.

A recolha retrospetiva dos dados, realizada entre março e maio de 2021 no Serviço de Psicologia do CHUSJ, envolveu o acesso aos resultados dos participantes nos testes que constituíam o protocolo de avaliação, bem como aos dados sociodemográficos e clínicos. As informações clínicas foram obtidas mediante o acesso aos relatórios clínicos dos participantes

com recurso ao *software* Sclínico, sendo que a informação clínica provém da avaliação histopatológica de tecido tumoral posterior à cirurgia de ressecção por parte dos profissionais do Serviço de Neurocirurgia do CHUSJ.

A análise estatística foi realizada através do software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 27. A caracterização dos participantes, bem como a análise dos resultados obtidos no protocolo de avaliação neuropsicológica e da frequência de défice cognitivo foram realizadas com recurso à estatística descritiva. Relativamente à estatística inferencial, foram assegurados os pressupostos estatísticos, através da análise da normalidade dos dados (Teste de Kolmogorov-Smirnov), dos valores de assimetria e curtose e da análise da homogeneidade de variâncias. Os valores absolutos de assimetria e curtose foram sempre inferiores a 3 e a 7 – 10, respetivamente (Kline, 2016; Marôco, 2010; 2018). Realizaram-se correlações de Pearson e correlações de ponto-bisserial para explorar associações entre o desempenho cognitivo em cada teste/valor compósito e as variáveis clínicas e sociodemográficas. Recorreu-se a uma série de regressões lineares múltiplas (método *stepwise*) para o estudo do efeito de um conjunto de fatores sociodemográficos e clínicos enquanto potenciais preditores do desempenho cognitivo no protocolo de avaliação neuropsicológica. Por último, foi utilizado o teste de Wilcoxon para a análise comparativa do desempenho cognitivo de um subgrupo de participantes em dois momentos diferentes: pré- e pós-cirurgia (T1 *vs*. T2).

3. Resultados

Os resultados encontram-se organizados em cinco pontos principais: (1) caracterização sociodemográfica e clínica dos participantes; (2) descrição do desempenho cognitivo no protocolo de avaliação neuropsicológica; (3) exploração das associações entre o desempenho cognitivo e as variáveis sociodemográficas e clínicas; (4) estudo dos preditores sociodemográficos e clínicos do desempenho cognitivo; e (5) análise comparativa do desempenho cognitivo de um subgrupo de participantes em dois momentos temporais: pré e pós-cirurgia (T1 *vs*. T2).

3.1. Caracterização sociodemográfica e clínica dos participantes

A caracterização dos participantes encontra-se documentada na Tabela 1. As características sociodemográficas incluem as variáveis sexo, estado profissional (ativo *vs*. inativo), idade e nível de escolaridade. Relativamente às variáveis clínicas, foram utilizados fatores que a literatura aponta como relevantes para o funcionamento cognitivo: (1) o grau do tumor: baixo (grau II) e alto grau (grau III e IV); (2) a classificação do tumor com base nos critérios de classificação da OMS de 2016, e subdivididos mediante o grau; (3) o hemisfério-alvo, isto é, o hemisfério cerebral onde o tumor se localiza (hemisfério esquerdo, HE, *vs.* hemisfério direito, HD); (4) a lateralização do sujeito (destro *vs.* canhoto) associada à especialização hemisférica; (5) a dominância hemisférica da lesão (tumor localizado no hemisfério dominante do sujeito *vs.* tumor localizado no hemisfério não-dominante), obtida através das informações relativas ao hemisfério-alvo e à lateralização; (6) o número de regiões cerebrais abrangidas pelo tumor, isto é, se o tumor se restringe apenas a uma região cerebral ou a mais do que uma região cerebral; e (7) a região do tumor, ou seja, a região cerebral onde o tumor se localiza e onde foi realizada a sua ressecção. Este último fator apenas se aplicou aos participantes com uma lesão restrita a uma única região e foi subdividido em duas categorias: tumores localizados no lobo frontal *vs*. tumores que não se encontram localizados no lobo frontal (e.g., tumores no lobo temporal, tumores no lobo parietal). Esta categorização foi baseada no estudo de Hendrix e colaboradores (2017), que categorizaram a sua amostra do mesmo modo (localização frontal *vs*. não-frontal), e resultou também do baixo número de pacientes com lesões em outras regiões que não a frontal no presente estudo.

O grupo total de participantes em estudo incluiu 85 pacientes, 31 (36.5%) do sexo feminino e 54 do sexo masculino (63.5%). As idades no momento da avaliação encontravam-se compreendidas entre os 19 e os 77 anos (M = 48.80, DP = 14.66), e o nível de escolaridade variava entre 3 e 19 anos (M = 9.32, DP = 5.14). A maioria dos participantes encontravam-se ativos profissionalmente (68.2%). Relativamente às características clínicas, e tendo em conta a classificação do tumor, verificou-se uma maior prevalência de pacientes com glioblastoma, correspondendo a 44.7% do grupo total. Deste modo, observou-se uma maior prevalência de gliomas de alto grau (62.4%). Em termos do hemisfério-alvo, 60.0% dos participantes apresentavam um tumor no hemisfério esquerdo e 40.0% no hemisfério direito. Por sua vez, 95.3% da amostra era destra, e apenas 4.7% era canhota. Verificou-se que 53 (62.4%)

participantes apresentavam uma lesão localizada no hemisfério dominante, e 32 (37.6%) no hemisfério não-dominante. No que concerne ao número de regiões do tumor, 62 (72.9%) dos casos diziam respeito a lesões restritas a uma única região cerebral, sendo que 33 apresentavam lesões frontais e 29 lesões não-frontais.

A partir do grupo total de participantes foi derivado um subgrupo tendo como critério o número de avaliações neuropsicológicas realizadas. Neste sentido, o grupo total foi constituído por pacientes que foram alvo de uma avaliação neuropsicológica num momento anterior à cirurgia de ressecção do tumor (T1; $N = 85$). Por sua vez, o subgrupo derivado ($n = 25$) incluiu pacientes que, para além da avaliação neuropsicológica no momento pré-operatório (T1), efetuaram também uma avaliação após a cirurgia (T2), e antes da administração de tratamentos de radioterapia e/ou quimioterapia. Dos 25 pacientes, 9 (36.0%) eram do sexo feminino e 16 do sexo masculino (64.0%). A idade média foi de 46.16 anos ($DP = 16.37$), com valores compreendidos entre os 23 e os 70 anos. O nível de escolaridade médio foi de 9.28 anos ($DP = 5.10$), com valores entre 4 e 19 anos. Dezanove participantes (76.0%) encontravam-se ativos profissionalmente no momento da avaliação e 6 (24.0%) estavam em situação de inatividade profissional. Em termos das características clínicas, foi verificada uma maior prevalência de pacientes com glioblastoma (40.0%), com um número superior de tumores de alto grau (68.0%). No que concerne ao hemisfério atingido pelo tumor, observou-se que 52.0% apresentavam um tumor no hemisfério esquerdo e 48.0% no hemisfério direito. Vinte e quatro participantes (96.0%) eram destros e apenas um (4.0%) era canhoto. Por sua vez, em 14 participantes (56.0%) o tumor estava no hemisfério dominante e em 11 (44.0%) no hemisfério não-dominante. Dezoito participantes (72.0%) apresentavam lesões restritas a uma região cerebral, dos quais 12 eram lesões localizadas no lobo frontal e 6 em regiões não-frontais. Para este subgrupo, contabilizou-se o número de dias entre a cirurgia de ressecção e a segunda avaliação, com um intervalo de aproximadamente 1 mês e meio ($M = 48.40$, $DP = 28.80$), oscilando entre 21 e 117 dias.

Tabela 1

Caracterização sociodemográfica e clínica do grupo total de participantes (N = 85) e do subgrupo avaliado em dois momentos, pré e pós-cirurgia (n = 25), extraído a partir do grupo total.

	Total (*N* = 85)	Subgrupo (*n* = 25)
Idade (anos): *M* (*DP*)	48.80 (14.66)	46.16 (15.37)
Escolaridade (anos): *M (DP)*	9.32 (5.14)	9.28 (5.10)
Sexo: *n* homens (%) / *n* mulheres (%)	54 (63.5) / 31 (36.5)	16 (64.0) / 9 (36.0)
Estado profissional: *n* ativo (%) / *n* inativo (%)	58 (68.2) / 19 (22.4)*	19 (76.0) / 6 (24.0)
Classificação e grau do tumor: *n* (%)		
Baixo grau (II)	32 (37.6)	8 (32.0)
Astrocitoma difuso	21 (24.7)	7 (28.0)
Oligodendroglioma difuso	11 (12.9)	1 (4.0)
Alto grau (III e IV)	53 (62.4)	17 (68.0)
Astrocitoma anaplásico	7 (8.2)	4 (16.0)
Oligodendroglioma anaplásico	5 (5.9)	3 (12.0)
Glioblastoma	38 (44.7)	10 (40.0)
Outros		
Ependimoma	1 (1.2)	---
Tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)	1 (1.2)	---
Glioma difuso da linha média	1 (1.2)	---
Hemisfério-alvo: *n* (%)		
Esquerdo	51 (60.0)	13 (52.0)
Direito	34 (40.0)	12 (48.0)
Lateralização: *n* (%)		
Destro	81 (95.3)	24 (96.0)
Canhoto	4 (4.7)	1 (4.0)
Dominância da lesão: *n* (%)		
Hemisfério dominante	53 (62.4)	14 (56.0)
Hemisfério não-dominante	32 (37.6)	11 (44.0)
Número de regiões do tumor: *n* (%)		
1	62 (72.9)	18 (72.0)
≥ 1	23 (27.1)	7 (28.0)
Região do tumor: *n* (%)		
Frontal	33 (38.8)	12 (48.0)
Não-frontal	29 (34.1)	6 (24.0)
Temporal	12 (14.1)	3 (12.0)
Parietal	12 (14.1)	3 (12.0)
Occipital	1 (1.2)	---
Ínsula	1 (1.2)	---
Tálamo	3 (3.5)	---

Nota. *Informação omissa em 8 participantes (9.4%); **Informação omissa em 8 participantes (13.3%).

3.2. Descrição do desempenho cognitivo e da frequência de défice na avaliação neuropsicológica pré-cirurgia (T1)

As pontuações obtidas no protocolo de avaliação neuropsicológica e a frequência de défice cognitivo em T1 são apresentadas na Tabela 2. Os resultados descritos incluem as pontuações brutas médias obtidas nos diferentes 25 testes e 2 valores compósitos e respetiva frequência de défice cognitivo com base nos pontos de corte referidos anteriormente. Dado o número variável de resposta, foi calculado para cada teste e valor compósito a frequência de défice cognitivo mediante o número de respostas e não o número total de participantes.

Analisando o desempenho cognitivo na globalidade, verificou-se uma percentagem de défice cognitivo entre 7.7% e 57.1%, sendo que o valor mais baixo correspondeu ao teste de Pesquisa de Símbolos da WAIS-III (que avaliou a velocidade de processamento) e o mais elevado ao teste de rastreio da cognição global MoCA. Constatou-se que a percentagem de défice foi igual ou superior a 30% em 5 testes (MoCA, AVLT-ED, AVLT-RD, Stroop-PC e TMT-B) e apenas em um (MoCA) esta percentagem ultrapassou os 50%. Adicionalmente, procedeu-se ao cálculo da percentagem média de défice por domínio cognitivo tendo em conta o agrupamento dos testes documentado no Anexo B. Observou-se uma maior prevalência de défice ao nível da cognição global atribuída à elevada frequência de défice obtida no MoCA (57.1%). Em segundo lugar surgiu a linguagem (25.5%), seguindo-se a memória (23.3%), o funcionamento executivo (22.6%), a velocidade de processamento (15.7%), e finalmente a inteligência pré-mórbida (contando apenas com a tarefa de Informação), a atenção e memória de trabalho e a capacidade visuoconstrutiva, todos com a mesma frequência de défice (14.1%). O protocolo de avaliação neuropsicológica administrado incluiu um conjunto de três testes semelhantes ao protocolo aconselhado pelo ICCTF para o estudo do funcionamento cognitivo nesta população (TMT, HVLT-R e COWAT), em que as tarefas do AVLT-R correspondiam ao HVLT-R e as tarefas de FV Semântica e Categórica ao COWAT. Ao considerar as frequências de défice para este subgrupo de testes, constatou-se que os valores oscilaram entre 17.9% e 44.4%, com os valores mais elevados obtidos no AVLT na tarefa de reconhecimento diferido (44.4%; embora o número de respostas seja reduzido, n = 18) e na tarefa de evocação diferida (41.2%).

Tabela 2

Total de respostas (N), média (M), desvio-padrão (DP) e amplitude de variação dos resultados obtidos no protocolo de avaliação neuropsicológica pela totalidade dos participantes (N = 85) no momento pré-cirurgia (T1). Adicionalmente apresenta-se o total de respostas indicadoras de défice cognitivo [DC (N)] e a frequência de défice [DC (%)].

Domínio cognitivo	Testes	*N*	*M (DP)*	Amplitude	DC (*N*)	DC (%)
Cognição global	MoCA	70	22.34 (4.64)	8 – 30	40	57.1
Inteligência pré-mórbida	Informação	77	11.30 (5.91)	4 – 24	12	15.6
Memória e Aprendizagem	ML I	75	30.43 (12.26)	0 – 54	7	9.3
	ML II	72	18.10 (9.23)	0 – 34	9	12.2[b]
	RV I	79	65.35 (25.66)	0 – 104	10	12.7
	RV II	66	45.17 (28.43)	0 – 109	12	16.9[c]
	PP I	50	10.04 (8.76)	0 – 30	13	26.0
	PP II	36	3.81 (2.73)	0 – 8	9	20.9[d]
	AVLT-EI	34	38.65 (11.25)	19 – 58	9	26.5
	AVLT-ED	32	7.03 (3.58)	0 – 14	14	41.2[e]
	AVLT-RD	18	27.50 (3.63)	19 – 30	8	44.4
Linguagem	PALPA-P	77	34.64 (5.70)	18 – 40	19	24.7
Visuoconstrutiva	Matrizes	55	11.47 (6.55)	1 – 22	7	12.7
Atenção e memória de trabalho	MD	80	12.03 (4.02)	4 – 26	11	13.8
	SNL	56	6.38 (2.90)	0 – 12	7	12.1
	Aritmética	76	9.51 (3.58)	1 – 18	7	9.2
	IMT	57	91.39 (13.88)	63 - 124	12	21.1
Velocidade de processamento	Stroop-P	71	71.00 (20.49)	21 – 112	13	18.3
	Stroop-C	71	52.87 (15.22)	11 – 84	20	28.2
	TMT-A[a]	39	54.84 (27.40)	21 – 134	7	17.9
	Código	78	45.42 (20.91)	3 – 92	8	10.3
	PS	78	20.04 (9.43)	2 – 39	6	7.7
	IVP	77	95.34 (13.16)	66 – 122	9	11.7
Funcionamento executivo	FV Semântica	78	13.75 (5.43)	3 – 25	23	29.5
	FV Fonémica	76	22.84 (12.81)	3 – 62	17	22.4
	Stroop-PC	71	26.80 (10.87)	5 – 57	30	42.3
	TMT-B[a]	28	121.07 (46.66)	59 – 238	9	30.0[f]

Nota: [a]Em TMT-A e TMT-B, uma maior pontuação indica um pior desempenho nas tarefas. [b]A frequência de défice cognitivo é calculada com *N* = 74, dado que a omissão de resposta em 2 participantes se traduz em défice; [c]A frequência de défice cognitivo é calculada com *N* = 71, dado que a omissão de resposta em 3 participantes se traduz em défice; [d]A frequência de défice cognitivo é calculada com *N* = 43, dado que a omissão de resposta em 7 participantes se traduz em défice;.[e]A frequência de défice cognitivo é calculada com *N* = 34, dado que a omissão de resposta em 2 participantes se traduz em défice;. [f]A frequência de défice cognitivo é calculada com *N* = 30, dado que a omissão de resposta em 2 se traduz em défice.

3.3. Estudo das associações entre o desempenho cognitivo e as variáveis sociodemográficas e clínicas no grupo total de participantes

Após confirmação dos pressupostos necessários para a utilização de testes paramétricos, recorreu-se ao coeficiente de correlação de Pearson para explorar as associações entre o desempenho cognitivo e as variáveis quantitativas contínuas (idade e nível de escolaridade), e o

coeficiente de correlação ponto-bisserial para a análise das associações entre o desempenho cognitivo e as variáveis nominais dicotómicas (i.e., sexo, estado profissional, grau do tumor, hemisfério-alvo, dominância da lesão, número de regiões do tumor, e região do tumor). Os valores do coeficiente de correlação de Pearson (r) e do coeficiente de correlação ponto bisserial (r_{pb}) em todas as associações que se demonstraram estatisticamente significativas ($p < .05$ e $p < .01$) podem ser consultados na Tabela 3.

Em termos das variáveis sociodemográficas, verificou-se que a idade e o nível de escolaridade apresentaram um maior número de associações significativas e valores do coeficiente de correlação mais elevados com o desempenho cognitivo. A idade dos participantes demonstrou associações significativas com o desempenho em 20 testes (74.1%), sendo que em 10 deles o coeficiente de correlação teve um valor absoluto superior a 0.5. O valor absoluto do coeficiente de correlação mais elevado correspondeu à tarefa de Código ($r = -.726$, $p < .001$), e o mais baixo à tarefa de Aritmética ($r = -.323$, $p = .004$), evidenciando assim correlações moderadas a fortes. As correlações significativas foram negativas, à exceção da correlação com o TMT-A ($r = .621$, $p < .001$), dado que neste teste um resultado superior indica um pior desempenho cognitivo. Ou seja, de um modo geral, à medida que a idade aumenta, o desempenho cognitivo diminui. No que concerne ao nível de escolaridade, verificou-se uma correlação significativa com 24 testes (88.9%) (i.e., 22 provas e os 2 valores compósitos), sendo que em 10 deles o coeficiente de correlação apresentou um valor absoluto superior a 0.5. Estes valores absolutos oscilaram entre $r = .387$ ($p = .001$) e $r = -.843$ ($p < .001$), correspondendo às correlações com os testes Stroop-P e TMT-B, respetivamente. Deste modo, as correlações foram moderadas a fortes nos vários instrumentos. Paralelamente ao que se verificou com a idade, todas as correlações apresentaram valores positivos, exceto no TMT-A ($r = -.517$, $p = .001$) e TMT-B ($r = -.843$, $p = .009$), o que evidencia que sujeitos com um nível de escolaridade mais elevado apresentam um melhor desempenho cognitivo. Por sua vez, o sexo apresentou uma correlação significativa fraca com a tarefa PP I ($r_{pb} = .298$, $p = .035$). O estado profissional dos participantes revelou correlações estatisticamente significativas com 10 testes (37.0%) (9 provas e 1 valor compósito), com valores absolutos de coeficiente de correlação entre $r_{pb} = .241$ ($p = .044$) e $r_{pb} = .406$ ($p = .001$), correspondendo a correlação fracas e moderadas. Em todos os casos, dado o valor negativo do coeficiente, concluiu-se que sujeitos em situação de atividade profissional no momento da avaliação demonstraram melhor desempenho.

Tabela 3

Coeficientes de correlação de Pearson (r) e correlação ponto-bisserial (r_{pb}) que se mostraram significativas entre o desempenho cognitivo nos vários testes e as variáveis sociodemográficas e clínicas.

Domínio cognitivo	Testes	Sexo[a] r_{pb} (p)	Idade r (p)	Nível de escolaridade r (p)	Estado profissional[b] r_{pb} (p)	Grau do tumor[c] r_{pb} (p)	Hemisfério alvo[d] r_{pb} (p)	Dominância da lesão[e] r_{pb} (p)	Nº regiões[f] r_{pb} (p)	Região do tumor[g] r_{pb} (p)
Cognição global	MoCA		-.420** (<.001)	.513** (<.001)	-.253* (.046)	-.384** (.003)				
Inteligência pré-mórbida	Informação			.676** (<.001)						
Memória e	ML I		-.479** (<.001)	.598** (<.001)	-.305* (.012)	-.336** (.003)				
Aprendizagem	ML II		-.490** (<.001)	.557** (<.001)	-.406** (.001)	-.325** (.005)				
	RV I		-.668** (<.001)	.508** (<.001)	-.273* (.021)	-.541 (<.001)				
	RV II		-.665** (<.001)	.431** (<.001)	-.335** (.009)	-.467** (<.001)				
	PP I	.298* (.035)					.312* (.027)			-.514** (.010)
	PP II		-.397* (.016)				.417* (.011)	.333* (.047)		
	AVLT-EI		-.400* (.019)	.404* (.018)						
	AVLT-ED		-.489** (.005)	.431* (.014)						
	AVLT-RD									
Linguagem	PALPA-P		-.538** (<.001)	.490** (<.001)		-.386** (.001)				
Visuoconstrutiva	Matrizes		-.722** (<.001)	.695** (<.001)	-.292* (.036)	-.433** (.001)				
Atenção e Memória	MD		-.358** (.001)	.438** (<.001)						
de trabalho	SNL		-.593** (<.001)	.580** (<.001)	-.361** (.009)	-.310* (.020)				
	Aritmética		-.323** (.004)	.474** (<.001)	-.385** (.001)	-.272* (.017)				
	IMT			.423** (.001)	-.294* (.033)					
Velocidade de	Stroop-P		-.448** (<.001)	.387** (.001)		-.364* (.002)	.262* (.027)			
processamento	Stroop-C		-.517** (<.001)	.441** (<.001)		-.436** (<.001)				
	TMT-A		.621** (<.001)	-.517** (.001)						
	Código		-.726** (<.001)	.624** (<.001)		-.391** (<.001)				
	PS		-.631** (<.001)	.582** (<.001)	-.241* (.044)	-.350** (.002)				
	IVP			.415** (<.001)			.242* (.034)			
Funcionamento	FV Semântica		-.377** (.001)	.426** (<.001)		-.409 (<.001)				
executivo	FV Fonémica			.426** (.001)		-.375** (.001)				
	Stroop-PC		-.559** (<.001)	.473** (<.001)		-.367 (.002)				
	TMT-B			-.843** (.009)						

Nota. [a]1 – feminino, 2 – masculino; [b]1 – ativo, 2 – inativo; [c]1 - baixo grau, 2 – alto grau; [d]1 – esquerdo, 2 – direito; [e]1 – hemisfério dominante, 2 – hemisfério não-dominante; [f]1 – 1 região cerebral, 2 – ≥ 1 região cerebral; [g]1 – frontal, 2 – não-frontal. *A correlação é significativa no nível .05. **A correlação é significativa no nível .01.

Relativamente às variáveis clínicas, verificou-se um maior número de correlações significativas, bem como valores absolutos do coeficiente de correlação mais elevados entre a variável grau do tumor e o desempenho cognitivo. A correlação foi estatisticamente significativa com 16 testes (59.3%), sendo que apenas na RV I o valor absoluto do coeficiente de correlação revelou uma correlação forte (r_{pb} = .541, p < .001). O valor absoluto mais reduzido correspondeu ao teste de Aritmética (r_{pb} = .272, p = .017), com uma correlação fraca, sendo que os restantes apresentaram correlações moderadas. Uma vez que esta correlação foi negativa em todos os casos, verificou-se que sujeitos com tumores de baixo grau (II) apresentaram um desempenho cognitivo superior. O hemisfério-alvo apenas se correlacionou significativamente com 3 testes e 1 valor compósito (14.8%). Assim, foram verificadas correlações moderadas com testes de memória (PP I: r_{pb} = .312, p = .027; PP II: r_{pb} = .417 p = .011) e correlações fracas ao nível da velocidade de processamento (Stroop-P: r_{pb} = .262 p = .027; IVP: r_{pb} = .242, p = .034). Nestes testes, os sujeitos com lesões no hemisfério direito demonstraram um desempenho cognitivo superior. A dominância da lesão apresentou apenas uma correlação moderada com a RV II (r_{pb} = .333 p = .047), sendo que os participantes cujo glioma se encontrava no hemisfério dominante revelaram um pior desempenho neste teste. O número de regiões do tumor não apresentou correlações significativas com o desempenho cognitivo em nenhum teste e as regiões do tumor apenas apresentaram uma correlação significativa forte com o PP I (r_{pb} = -.514 p = .010), com um pior desempenho cognitivo por parte dos participantes com lesões não-frontais.

3.4. Análise dos preditores sociodemográficos e clínicos do desempenho cognitivo

Quais os fatores sociodemográficos e clínicos preditores do desempenho cognitivo em cada um dos testes do protocolo de avaliação neuropsicológica? Para explorar esta questão foram realizadas análises de regressão linear múltipla, com recurso ao método *stepwise*. De modo a cumprir os pressupostos desta análise, nomeadamente o tamanho amostral, procedeu-se à redução do protocolo de avaliação neuropsicológica, incluindo apenas os testes com um número elevado de respostas, i.e., com mais de 50 respostas. A escolha dos fatores a incluir no modelo de regressão foi baseada em três critérios: (1) literatura referente aos fatores clínicos e sociodemográficos que demonstraram influenciar a cognição; (2) análises de correlação

realizadas previamente (cf. ponto 2.3 na secção Resultados) entre as variáveis clínicas e sociodemográficas e o desempenho cognitivo; e (3) análises de regressão preliminares, usando diferentes métodos, de modo a avaliar as variáveis com potencial para prever o desempenho cognitivo. Com base nesta informação, os fatores sociodemográficos incluídos nas análises foram a idade e o nível de escolaridade (variáveis contínuas). Quanto aos fatores clínicos incluíram-se: o grau do tumor (1 = baixo grau, 2 = alto grau; em que o baixo grau corresponde aos tumores de nível II e o alto grau aos tumores de grau III e IV) e o hemisfério-alvo do tumor (1 = hemisfério esquerdo, HE, 2 = hemisfério direito, HD). Foi assegurada a linearidade, ausência de multicolinearidade, homocedasticidade, independência dos erros e normalidade multivariada, cumprindo os pressupostos necessários para a concretização da regressão linear múltipla.

Os resultados das regressões lineares múltiplas realizadas para cada uma das variáveis dependentes (i.e., testes e valores compósitos do protocolo de avaliação neuropsicológica, N = 20) encontram-se descritos no Anexo C, devido à sua extensão. Em todas as análises de regressão realizadas, pelo menos um dos quatro fatores foi inserido no modelo de regressão, sendo que os modelos significativos encontrados explicaram em geral entre 16.4% a 72.5% do desempenho cognitivo dos participantes nos testes do protocolo. Apenas no Stroop-PC se verificou a inclusão dos quatro fatores no modelo de regressão [F (3, 67) = 18.042, p < .001, R^2= .447], explicando este 44.7% do desempenho cognitivo, em que a idade foi o fator com maior capacidade preditiva (β = -.305, t(3) = -2.755, p = .008), seguindo-se o hemisfério-alvo (β = -.302, t(3) = -2.987, p = .004), a escolaridade (β = .267, t(3) = -2.61, p = .011) e finalmente o grau do tumor (β = -.220, t(3) = -2.246, p = .028). O sentido do impacto de cada fator revelou que um nível superior de escolaridade, uma idade mais baixa, um menor grau do tumor e a sua localização no hemisfério esquerdo conduzem a um melhor desempenho cognitivo neste teste.

Os modelos estatisticamente significativos que se revelaram mais frequentes incluíram como fatores preditivos o nível de escolaridade, a idade e o grau do tumor, tendo-se verificado para 5 testes e 1 valor compósito: RV I, PALPA-P, Matrizes, Código, PS e IVP. Nestes testes o modelo de regressão para o IVP explicou 26.7% do desempenho [F (3, 73) = 10.245, p < .001, R^2= .267], e nas Matrizes 72.5% [F (3, 51) = 48.385, p < .001, R^2= .725]. A idade revelou um poder preditivo superior no RV I (β = -.411, t(3) = -4.422, p < .001) e no Código (β = -.434, t(3)

= -5.460, $p < .001$); já o nível de escolaridade foi o maior fator preditor na PALPA-P (β = .299, t(3) = 2.997, $p = .004$), Matrizes (β = .460, t(3) = 5.626, $p < .001$), PS (β = .381, t(3) = 4.275, $p < .001$) e IVP (β = .521, t(3) = 4.671, $p < .001$). O grau do tumor foi o fator menos explicativo na PALPA-P (β = -.264, t(3) = -2.636, $p = .010$), Matrizes (β = -.286, t(3) = -3.545, $p = .001$), Código (β = -.259, t(3) = -3.588, $p = .001$) e PS (β = -.357, t(3) = -3.545, $p = .002$). Nestes testes, uma maior escolaridade e um menor grau do tumor foram preditores significativos de um melhor desempenho cognitivo. Por sua vez, uma idade inferior explicou um melhor desempenho cognitivo, à exceção do valor compósito IVP, onde foi verificado o oposto (β = .340, t (3) = 2.765, $p = .007$).

Por sua vez, em 5 testes do protocolo (MoCA, ML I, ML II, Stroop-P e FV Semântica) os modelos de regressão que emergiram incluíram o nível de escolaridade, o grau do tumor e o hemisfério-alvo. De um modo geral, explicaram entre 32.6% e 49.5% do desempenho cognitivo, com um valor inferior na FV Semântica [F (3, 74) = 13.440, p < .001, R^2= .326] e um valor superior na ML I [F (3, 71) = 25.176, p < .001, R^2= .495]. O nível de escolaridade foi o preditor mais influente em todos os testes à exceção do Stroop-P em que o fator mais explicativo foi o grau do tumor (β = -.402, t(3) = -4.077, $p < .001$). O hemisfério-alvo foi o preditor com menor capacidade preditiva: (β = .187, t(3) = 2.013, $p = .048$) e (β = .257, t (3) = 3.076, $p = .003$) nos testes ML II e ML I, respetivamente. Em todos os casos, uma escolaridade avançada, um menor grau do tumor e a localização deste no hemisfério direito predizem um melhor desempenho cognitivo.

À exceção do modelo de regressão encontrado no Stroop-C [F (2, 68) = 28.685, $p < .001$, R^2= .442], em que o grau do tumor foi o fator mais explicativo (β = -.526 t(2) = -5.744, $p < .001$), seguido da escolaridade (β =.324, t(2) = 3.542, $p = .001$), nos restantes testes e valor compósito (Informação, MV II, MD, SNL, Aritmética, IMT, FV Fonémica) não foram incluídas variáveis clínicas nos modelos de regressão. Assim, na tarefa de Informação [F (2, 74) = 37.057, $p < .001$, R^2= .487] e na SNL [F (2, 53) = 22.364, $p < .001$, R^2= .437], os modelos de regressão incluíram a idade e o nível de escolaridade, sendo que na Informação o fator mais influente foi a escolaridade (Informação: β = .775, t(2) = 8.522, $p < .001$), enquanto que no SNL foi a idade (β = -.404, t(2) = -3.450, $p = .001$). Em ambos os casos uma escolaridade superior e idade menor explicaram um melhor desempenho cognitivo. A escolaridade foi o único preditor na MD [F (1,

78) = 18.551, $p < .001$, $R^2 = .182$], Aritmética [F (1, 74) = 21.434, $p < .001$, $R^2 = .214$], IMT [F (1, 55) = 11.961, $p < .001$, $R^2 = .164$] e FV Fonémica [F (1, 74) = 18.099, $p < .001$, $R^2 = .186$]. Por sua vez, a idade surgiu como o único fator preditor na MV II [F (1, 64) = 50.709, $p < .001$, $R^2 = .433$].

3.5. Análise comparativa do desempenho cognitivo de um subgrupo de participantes em dois momentos temporais: pré e pós-cirurgia (T1 *vs*. T2).

Os resultados médios brutos do desempenho cognitivo de um subgrupo de 25 participantes na avaliação pré e pós-operatória (T1 e T2, respetivamente) estão documentados na Tabela 5. Para fins de análise estatística, devido ao reduzido número de participantes e às diferenças no número de respostas dadas em cada teste, optou-se pela redução do número de testes do protocolo de avaliação neuropsicológica analisado. Neste sentido, foram apenas incluídas na análise testes com um mínimo de 15 respostas, resultando num total de 14 testes. A análise comparativa do desempenho nos dois momentos de avaliação foi realizada com recurso ao teste não paramétrico de Wilcoxon dado o tamanho reduzido do subgrupo de participantes e a violação do pressuposto da distribuição normal dos dados. Apenas foram verificadas diferenças significativas no teste de nomeação de cores do Stroop (Stroop-C: Z = -.2.033, $p = .042$). Observou-se um desempenho significativamente inferior na avaliação T2 ($M = 49.40$, $DP = 21.48$) comparativamente à avaliação T1 ($M = 52.39$, $DP = 17.67$). Considerando o coeficiente *r*, que revela a magnitude do efeito, os resultados foram sistematicamente inferiores a $r = -.310$, que corresponde ao teste do Stroop-C e que indica um efeito moderado segundo os valores do *d* de Cohen (sendo que $d = .1$ indica um efeito fraco; $d = .3$ um efeito moderado; e $d \geq .5$ um efeito elevado). Ao analisar a frequência de défice cognitivo obtida nos dois momentos de avaliação, apesar da heterogeneidade, verificou-se uma frequência superior de défice no MoCA tanto em T1 (47.8%) como em T2 (60.9%). Dadas as diferenças no número de respostas nos dois momentos de avaliação, não se pode concluir que um aumento da frequência de défice de T1 para T2 se relaciona com um resultado inferior nos testes do protocolo de avaliação por parte do sujeito (i.e., em algumas situações, um participante respondeu a um teste em T1 e não em T2, e vice-versa). Além disso, perante os diferentes

Tabela 4

Total de respostas (N), média (M), desvio-padrão (DP) e amplitude de variação dos resultados obtidos no protocolo de avaliação neuropsicológica pelo subgrupo de participantes (n = 25) avaliados num momento anterior (T1) e posterior à cirurgia (T2). Adicionalmente, apresenta-se o total de respostas indicadoras de défice cognitivo [DC (N]), a frequência de défice [DC (%)], e os resultados do teste não-paramétrico de Wilcoxon (Z, p e r).

Testes	T1					T2					*Z*	*p*	*r*[a]
	n	*M (DP)*	Amplitude	DC (*N*)	DC (%)	*n*	*M (DP)*	Amplitude	DC (*N*)	DC (%)			
MoCA	23	22.91 (5.04)	10 – 30	11	47.8	23	23.04 (4.89)	8 – 29	14	60.9	-.924	.355	-.136
Stroop-P	23	69.04 (23.47)	26 – 112	3	13.0	20	63.10 (27.03)	7 – 103	4	19.0	-1.808	.071	-.276
Stroop-C	23	52.39 (17.67)	14 – 84	5	21.7	20	49.40 (21.48)	7 – 87	7	33.3	-.2.033	**.042**	-.310
Stroop-PC	23	27.03 (12.66)	5 – 57	9	39.1	19	27.90 (15.93)	4 – 52	9	45.0	-.190	.850	-.029
FV Semântica	25	14.08 (5.83)	4 – 24	8	32.0	25	13.48 (6.31)	4 – 35	5	20.0	-.960	.337	-.136
FV Fonémica	25	24.60 (14.79)	3 – 62	5	20.0	25	22.96 (12.65)	4 – 58	5	20.0	-.687	.492	-.083
PALPA-P	24	34.50 (5.86)	20 – 40	8	33.3	22	35.27 (4.12)	26 – 40	4	18.2	1.373	.170	.202
MD	24	13.71 (4.67)	7 – 26	-	-	25	12.92 (4.13)	5 – 21	2	8.0	-.244	.807	-.035
SNL	19	7.42 (2.71)	3 – 12	1	5.0	21	6.33 (2.81)	0 – 11	3	13.6	-.834	.404	-.132
Aritmética	23	10.30 (3.76)	4 – 18	2	8.7	24	10.04 (3.68)	3 – 18	3	12.5	.000	1.000	.000
IMT	20	95.80 (13.58)	74 - 124	2	10.0	22	93.82 (16.35)	55 – 113	3	13.6	-.370	.712	-.057
Código	24	48.79 (24.77)	3 – 92	4	16.7	23	44.70 (21.89)	0 – 84	2	21.7	-.673	.501	-.098
PS	24	19.79 (9.54)	3 – 37	2	8.3	23	18.96 (11.87)	-1 – 42	3	13.0	-.139	.889	-.020
IVP	24	94.75 (15.61)	69 – 122	4	16.7	23	91.35 (17.01)	51 – 116	5	21.7	-.699	.485	-.101

Nota. [a]O valor de *r* corresponde à magnitude do efeito para o teste de Wilcoxon, calculado através da fórmula $r = \frac{Z}{\sqrt{n}}$ em que *Z* corresponde ao valor do teste não paramétrico de Wilcoxon e *n* ao número de observações (neste caso, ao número de respostas dadas em cada teste). Todas as análises estatísticas são consideradas significativas se $p < .05$.

critérios utilizados para a definição de défice cognitivo, não foi possível analisar as diferenças nas pontuações brutas/padronizadas nos vários testes, entre os dois momentos. Com o objetivo de explorar eventuais flutuações entre T1 e T2 no que diz respeito ao diagnóstico de défice cognitivo estabelecido com base em critérios clínicos (i.e. pontos de corte para cada teste), optou-se por realizar uma análise individual de cada paciente, considerando apenas as situações em que existia uma resposta à mesma prova em T1 e T2. Assim, foi contabilizado para cada teste: (1) o número de casos em que a classificação de cada paciente (défice ou ausência de défice) se manteve em T1 e T2; (2) o número de casos em que a classificação de cada paciente passou de uma pontuação bruta indicadora de défice em T1 para uma pontuação correspondente a ausência de défice em T2; e (3) o número de casos onde ocorreu a situação inversa (cf. Anexo D). De um modo geral, para todos os testes e pacientes, observou-se uma tendência para manter a classificação de presença ou ausência de défice em T1 e T2, com valores superiores associados à ausência de défice em T1 e T2. O maior número de flutuações, ainda que em número diminuto, constatou-se na FV Semântica e na PALPA-P (prova 54), com uma frequência superior de situações em que se passou de uma pontuação indicadora de défice em T1 para ausência de défice em T2: na FV Semântica, em 25 respostas, temos 6 *vs*. 3, respetivamente; na PALPA-P, em 21 respostas, temos 5 *vs*. 1, respetivamente. Curiosamente, no Stroop-C, único teste onde se encontraram diferenças significativas nas pontuações brutas de T1 para T2, verificou-se o padrão contrário: em 20 respostas, temos 1 *vs.* 4, respetivamente.

4. Discussão

O presente estudo teve como principal objetivo a caracterização do perfil cognitivo de um grupo de 85 pacientes adultos com glioma difuso, com recurso a dados recolhidos retrospetivamente num protocolo de avaliação neuropsicológica administrado no CHUSJ num momento pré-cirurgia. Neste sentido, procedeu-se: (1) à descrição do grupo de pacientes com base nas características sociodemográficas e clínicas; (2) à caracterização do desempenho em termos da frequência de défice cognitivo obtida em cada medida do protocolo de avaliação neuropsicológica; (3) a análises de correlação entre as variáveis em análise e o desempenho em cada um dos testes; (4) a análises de regressão múltipla, de modo a avaliar a capacidade preditiva

de fatores sociodemográficos (idade e nível de escolaridade) e clínicos (grau do tumor e hemisfério-alvo) no desempenho cognitivo; e, por último, (5) a uma análise comparativa do desempenho num momento anterior e posterior à cirurgia, com recurso a um subgrupo do grupo total de participantes (n = 25). Na discussão dos resultados iremos incidir a atenção nos pontos 2 a 5.

4.1. Caracterização do desempenho em termos da frequência de défice cognitivo nas medidas do protocolo de avaliação neuropsicológica em T1

Em T1, a frequência de défice cognitivo oscilou entre 7.7% (PS) e 57.1% (MoCA), com uma prevalência média de 22%. Considerando sobretudo o número muito variável de respostas em cada teste, estes valores devem ser analisados com precaução. Nomeadamente, a nível do MoCA, há que ter em conta de que se trata de um teste de rastreio da cognição global e que não foi disponibilizada nos processos clínicos informação sobre o desempenho em cada domínio cognitivo (Robinson et al., 2015; van Kessel et al., 2017). Além do valor elevado de défice cognitivo no MoCA, observou-se também uma prevalência elevada de défice no AVLT-RD (44.4%), Stroop-PC (42.3%) e AVLT-ED (41.2%). Ou seja, testes que avaliam a memória (nomeadamente evocação e reconhecimento diferido) e o funcionamento executivo (flexibilidade cognitiva e controlo inibitório), confirmando deste modo a Hipótese 1. Em termos de domínios cognitivos, e tendo em conta o agrupamento que foi feito dos testes (cf. Anexo B), o défice cognitivo foi superior na cognição global (57.1%), seguindo-se a linguagem (25.5%), memória (23.3%), funcionamento executivo (22.6%), a velocidade de processamento (15.7%), e finalmente a inteligência pré-mórbida, a atenção e memória de trabalho e a capacidade visuoconstrutiva (14.1%). De notar que, apesar do agrupamento, o número de testes em cada domínio foi bastante variável: a cognição global, inteligência pré-mórbida, linguagem e capacidade visuoconstrutiva englobaram um número bastante reduzido de testes, sendo que os dois primeiros domínios incluíram apenas um teste cada um (MoCA e Informação, respetivamente), e os dois últimos envolveram apenas três testes (Linguagem: PALPA-P, FV Semântica e FV Fonémica; Visuoconstrutiva: Matrizes, RV I e RV II). Por seu lado, o funcionamento executivo incluiu um total de 8 testes, sendo as frequências de défice cognitivo

bastante díspares: enquanto o IMT, FV Semântica, FV Fonémica, Stroop-PC e TMT-B revelaram uma frequência de défice mais elevada (entre 21.1% e 42.3%), a MD, Aritmética e SNL demonstraram frequências de défices inferiores (13.8%, 12.1% e 9.2%, respetivamente), conduzindo a um decréscimo na frequência média de défice do domínio. No domínio da memória, verificou-se uma maior prevalência de défice nos testes do AVLT-R (entre 26.5% e 44.4%), com um número de respostas bastante inferior (*N* variou entre 18 e 34), o que pode justificar as diferenças na frequência de défice cognitivo. Por sua vez, ao nível da velocidade de processamento, existiu uma menor prevalência de défice nos testes e valor compósito da WAIS-III (Código, PS e IVP), oscilando entre 7.7% e 11.7%, contrastando com os restantes testes do domínio, com valores entre 17.9% (TMT-A) e 28.2% (Stroop-C).

Com base nas frequências de défice, concluiu-se que o perfil cognitivo do grupo de participantes foi marcado por défices superiores ao nível da memória e funcionamento executivo, nomeadamente ao nível da evocação diferida verbal e da flexibilidade cognitiva e controlo inibitório (e não tanto ao nível da memória de trabalho), tal como esperado. Observou-se uma prevalência de défice reduzida nos testes da WAIS-III (associados à memória de trabalho e velocidade de processamento) verificando-se ainda reduzidos níveis de défice na memória imediata (verbal e visual) e capacidade visuoconstrutiva. Ao nível da linguagem, foram verificados níveis moderados de défice cognitivo na nomeação (através da subprova 54 da PALPA-P) e da iniciativa verbal semântica e fonémica (mediante a administração dos testes de fluência verbal), não tendo sido possível adquirir informação relativamente a outras propriedades deste domínio (e.g. leitura e escrita).

Dada a elevada heterogeneidade metodológica, as comparações com os restantes estudos exigem cautela. Considerando apenas os estudos cuja avaliação da cognição foi realizada num momento pré-operatório, foram relatados resultados parcialmente semelhantes aos encontrados no presente estudo. Noll e colaboradores (2018), numa população de 103 pacientes com gliomas no lobo temporal e com uma maior prevalência de gliomas de alto grau (77.6%), encontraram défices cognitivos mais frequentes ao nível da memória imediata (tarefa de evocação imediata do HVLT-R) (43.7%) e diferida (tarefa de evocação diferida do HVLT-R) (37.3%), bem como do funcionamento executivo (TMT-B) (36.1%). Embora no presente estudo os gliomas tenham correspondido maioritariamente a gliomas frontais (com uma prevalência apenas de 14.1% de

participantes com gliomas no lobo temporal), os testes com maior frequência de défice cognitivo corresponderam igualmente aos domínios da memória e do funcionamento executivo, apresentando valores próximos: AVLT-RD, 44.4% e Stroop-PC, 42.3%. Apesar de no estudo de Noll e colaboradores (2018) se ter verificado uma prevalência de défice superior na memória imediata (e no presente estudo a prevalência superior corresponder à tarefa de reconhecimento diferido), a prevalência de défice cognitivo na tarefa de evocação diferida do AVLT-R revelou uma frequência igualmente elevada de défice (41.2%). Ao nível do funcionamento executivo, no presente estudo o TMT-B demonstrou também uma prevalência elevada de défice (30.0%), apesar de inferior ao Stroop-PC, sendo que ambos os testes permitem avaliar o desempenho ao nível da flexibilidade cognitiva e controlo inibitório.

Apesar de outros estudos terem recorrido a testes diferentes daqueles que foram incluídos neste protocolo de avaliação, geralmente encontraram-se frequências superiores de défice cognitivo em testes do funcionamento executivo e da memória. Assim, Rijnen e colaboradores (2019) verificaram também uma prevalência superior de défice ao nível do funcionamento executivo num conjunto de sujeitos com glioblastomas (i.e., gliomas de grau IV), recorrendo à bateria computadorizada *Central Nervous System Vital Signs* (CNS VS). Habets e colaboradores (2014) verificaram défices mais frequentes na memória (36%), através do HVLT-R, seguindo-se o funcionamento executivo (35%) avaliado com o Stroop, numa amostra de 60 pacientes com gliomas, na sua maioria de baixo grau (grau II). Miotto e colaboradores (2011) estudaram uma amostra de 27 participantes com características sociodemográficas e clínicas heterogéneas, concluindo sobre a presença de uma frequência superior de défice ao nível do funcionamento executivo (*Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) e uma tarefa de fluência verbal), seguindo-se a memória verbal e visual (através do HVLT-R e do *Brief Visual Memory Test*). Por último, Tucha e colaboradores (2000) observaram, numa amostra de 161 pacientes com lesões nos lobos frontais e temporais, uma prevalência de défice de 78% ao nível do funcionamento executivo (com tarefas de flexibilidade cognitiva, fluência verbal e figurativa, formação de conceitos e raciocínio abstrato) e de 64% ao nível da memória, recorrendo a testes de memória verbal e figurativa a curto-prazo, memória de trabalho, bem como evocação imediata e retardada.

Neste sentido, a literatura revela uma predominância de défices mnésicos e do funcionamento executivo em sujeitos com glioma, apesar da heterogeneidade das amostras ao nível da localização cerebral do glioma e do grau do mesmo, o que indica que estes domínios podem ser dimensões de um modo geral mais afetadas nesta população.

Analisando os testes (AVLT-R, FV Semântica e Fonémica, e TMT) equivalentes aos sugeridos pelo ICCTF (HVLT-R, COWAT, e TMT), verificou-se uma prevalência de défice entre 17.9% e 44.4%, sendo que, à exceção do TMT-A (que revelou uma frequência de défice de 17.9%), todos os testes demonstraram uma frequência de défice superior a 20% (AVLT-EI: 26.5%; AVLT-ED: 41.2%; AVLT-RD: 44.4%; FV Semântica: 29.5%; FV Fonémica: 22.4%; e TMT-B: 30%). Calculando a média da frequência de défice apenas nestes testes, esta é de 30%, o que é ligeiramente superior à média de frequência de défice cognitivo quando se considera o protocolo de avaliação na sua totalidade (22%). Salienta-se que, apesar de o ICCTF sugerir a inclusão de testes que avaliem a memória de trabalho, verificou-se uma reduzida frequência de défice no presente estudo (entre 9.2% e 13.8%). Noll e colaboradores (2018) administraram os três instrumentos recomendados pelo ICCTF, sendo que foi observada uma prevalência de défice média de 19.4%, número este inferior ao que foi encontrado no presente estudo, o que poderá dever-se às diferenças metodológicas, nomeadamente ao nível da amostra (que no estudo envolve apenas sujeitos com gliomas no lobo temporal e uma amostra reduzida). Além disso, Boone e colaboradores (2016) analisaram a precisão diagnóstica dos instrumentos sugeridos pelo ICCTF, comparando com um protocolo de avaliação neuropsicológica compreensiva administrado a 27 pacientes com maioritariamente gliomas de baixo grau (grau II). Apesar de os resultados nos três testes apresentarem um tamanho de efeito elevado (avaliado através do *d* de Cohen), os valores da curva ROC foram inferiores ao esperado (auC = .778, 95%; IC .683 – .873). Neste sentido os autores sugeriram um protocolo reduzido com quatro testes: Pesquisa de Símbolos da WAIS-III, TMT-B, versão reduzida da Prova de Nomeação de Boston e o domínio da hipoatividade com apatia do *Behavioral Dysexecutive Syndrome Inventory*. O tamanho reduzido da amostra, a prevalência superior de gliomas de baixo grau e o facto de o momento de avaliação ser posterior à implementação de tratamentos pode inviabilizar a generalização da escolha destes quatro testes como a melhor opção para avaliar cognitivamente estes pacientes. Por exemplo, a tarefa de Pesquisa de Símbolos no presente estudo foi a que evidenciou a menor frequência de défice cognitivo na totalidade dos testes administrados (7.7%).

4.2. Análise das correlações entre as variáveis sociodemográficas e clínicas e o desempenho nas medidas do protocolo de avaliação em T1

Está largamente documentado na literatura que a idade e o nível de escolaridade são variáveis com um impacto significativo no funcionamento cognitivo, tanto em sujeitos saudáveis como em populações neurológicas. Exemplo deste impacto é a apresentação dos dados normativos em função da idade e da escolaridade na maioria dos testes de avaliação neuropsicológica. Esta influência foi também verificada no presente estudo, sendo que a idade e o nível de escolaridade apresentaram o maior número de correlações significativas (em 74.1% e 88.9% dos testes, respetivamente), bem como valores absolutos do coeficiente de correlação mais elevados. Assim, na idade, o valor absoluto superior é verificado no Código (r = -.722, p < .001), e na escolaridade no TMT-B (r = .843, p < .001).

O nível de escolaridade apresenta correlação com quase 90% das medidas do protocolo, sendo que, em todos os casos, os participantes com um nível de escolaridade superior revelaram um melhor desempenho cognitivo. Apesar de os estudos realizados com populações com glioma não abordarem diretamente a relação entre o funcionamento cognitivo e a escolaridade dos participantes, este conceito surge frequentemente associado à inteligência pré-mórbida e, mais especificamente, à reserva cognitiva. Aliás, pode verificar-se que o nível de escolaridade foi a única variável com uma correlação estatisticamente significativa com a tarefa de Informação da WAIS-III (r = .676, p < .001) utilizada na avaliação da inteligência pré-mórbida. Deste modo, a literatura reporta uma associação significativa entre a reserva cognitiva e o desempenho cognitivo mesmo em sujeitos saudáveis, tal como relatado por Szepietowska (2019) que observa associações positivas moderadas entre a reserva cognitiva (definida mediante o nível de escolaridade, estado profissional e informações referentes ao estilo de vida) e testes de avaliação neuropsicológica tais como o MoCA (r = .41, p = .001), fluência verbal (r = .37, p = .001), subtestes da WAIS-R: vocabulário (r = .44, p = .001), memória de dígitos na ordem direta (r = .35, p = .001) e inversa (r = .18, p = 0.002). No presente estudo, o valor absoluto do coeficiente de correlação é ligeiramente superior nas provas mencionadas (MoCA: r = .513, p < .001; FV Semântica: r = .426, p = .001; FV Fonémica: r = .426, p = .001; e MD: r = .438, p < .001) para os adultos com glioma. Ao considerar-se especificamente as populações com lesões cerebrais, a literatura reporta que uma reserva cognitiva superior (e portanto, um nível de escolaridade

mais avançado) resulta numa capacidade acrescida de colmatar as consequências funcionais da lesão através do recurso a circuitos neuronais compensatórios (Allen & Loughan, 2018).

No que diz respeito à idade, foi verificada uma associação estatisticamente significativa com quase 75% das medidas, estando presente em todos os domínios da cognição à exceção da inteligência pré-mórbida. Neste caso, quanto maior a idade, pior o desempenho dos participantes. Este resultado é esperado, dado que o processo de envelhecimento, mesmo em populações saudáveis, surge associado a um risco acrescido de défices na cognição (Allen & Loughan, 2018). A literatura tem também vindo a reportar o papel da idade no desempenho nesta população. Assim, Dallabona e colaboradores (2017), ao analisarem o desempenho cognitivo pré-operatório em dois grupos de sujeitos com gliomas de alto grau em função da idade (< 65 *vs*. ≥ 65 anos), verificaram que o grupo com idade mais avançada revelou pior desempenho na atenção, funcionamento executivo, memória verbal e capacidades visuoconstrutivas. Por sua vez, Tucha e colaboradores (2000) observaram diferenças significativas no desempenho consoante a idade numa amostra de pacientes com gliomas frontais e temporais, sendo que sujeitos com idade avançada demonstravam mais frequentemente défices ao nível da linguagem, atenção, funcionamento executivo e capacidades visuoconstrutivas.

Foi ainda verificado um conjunto de associações estatisticamente significativas entre o estado profissional e o desempenho cognitivo em quase 40% das medidas, verificando-se que pessoas em situação de inatividade profissional apresentaram um pior desempenho cognitivo. Esta variável não é analisada na literatura referente aos gliomas, sendo que no presente estudo as correlações significativas são fracas a moderadas, com valores absolutos entre r_{pb} =.241 e r_{pb} = .406. Além disso, analisando as características dos participantes, verificou-se que as situações de inatividade profissional coincidem com uma idade avançada, possivelmente representando situações de reforma. Por último, o sexo dos participantes demonstrou apenas uma associação significativa fraca com um teste da memória (PP I: r_{pb} = .298, p = .035).

Em termos das variáveis clínicas, verificou-se um número elevado de associações significativamente negativas entre o grau do tumor e cerca de 60% das medidas do protocolo de avaliação. Assim, sujeitos com tumor de alto grau demonstraram um pior desempenho em comparação com sujeitos com tumor de baixo grau, com correlações mais fortes ao nível da

memória visual (RV I: r_{pb} = .541, p < .001). Esta relação é verificada também em outros estudos, sendo que Bondari e colaboradores (2017) observaram, numa amostra de 52 pacientes subdivididos consoante o grau do tumor, pontuações inferiores por parte do grupo com tumor de grau IV e superiores no grupo com tumor de grau II. Do mesmo modo, Talacchi e colaboradores (2011) observaram, num momento anterior à cirurgia, diferenças significativas no desempenho entre sujeitos com tumores de alto e baixo grau (X^2= 49.1, p = .001), com pior desempenho por parte dos sujeitos com glioma de grau superior. Tal como referido anteriormente, a relação entre o grau do tumor e o funcionamento cognitivo surge associada à velocidade de crescimento do tumor e ao conceito de neuroplasticidade, com uma capacidade acrescida de adaptação à lesão por parte dos gliomas de baixo grau (com crescimento lento) (Gempt et al., 2017). Apesar disso, existem estudos onde não são verificadas associações entre o desempenho cognitivo e o grau do tumor, tal como é o caso de Boone e colaboradores (2016) e Hendrix e colaboradores (2017).

O hemisfério-alvo apresentou correlações com tarefas de memória (PP I: r_{pb} = .312, p = .027; e PP II: r_{pb} = .417, p = .011) e de velocidade de processamento (Stroop-P: r_{pb} = .262, p = .027; IVP: r_{pb} = .242, p = .034). Dado o valor positivo do coeficiente de correlação, sujeitos com lesões no HE apresentaram um desempenho inferior, quando comparados com sujeitos com lesões no HD. Dado que 95.3% dos participantes eram destros e, portanto, para a maioria o hemisfério esquerdo seria o hemisfério dominante, pode considerar-se que um desempenho inferior se associa principalmente a lesões no hemisfério dominante dos participantes. Isto é verificado em outros estudos, sendo que Tucha e colaboradores (2000), ao compararem o desempenho de 161 pacientes com gliomas no lobo temporal e frontal subdivididos consoante o hemisfério onde o tumor está presente, verificaram um maior nível de défice na memória verbal a curto-prazo nos sujeitos com lesões no HE. Também Dallabona e colaboradores (2017) constataram uma maior prevalência de défices ao nível da memória verbal, bem como ao nível das tarefas de fluência verbal e nomeação. Por último, Hendrix e colaboradores (2017) concluíram que défices no HE estavam associados a desempenhos inferiores na velocidade de processamento, o que é concordante com a associação verificada no presente estudo, e também no funcionamento executivo.

Apesar de os estudos nesta área avaliarem a associação do funcionamento cognitivo com o hemisfério-alvo da lesão (HE *vs*. HD), no presente estudo verificou-se que 37.6% dos participantes apresentava uma lesão no hemisfério não-dominante (maioritariamente sujeitos destros com um glioma localizado no hemisfério direito). Ao analisar-se a associação com a variável dominância da lesão (posicionada no hemisfério dominante *vs*. não-dominante) observou-se apenas uma associação significativa com a RV II (r_{pb} = .333 p = .047), com um desempenho inferior por parte dos pacientes com lesões no hemisfério dominante, resultado este consistente com a literatura.

Neste estudo a associação entre a região do tumor e o funcionamento cognitivo é apenas estatisticamente significativa num teste do domínio da memória (PP I: r_{pb} = -.514, p = .010), verificando-se um desempenho inferior por parte dos pacientes com lesões no lobo frontal. Este resultado vai ao encontro do que é observado por Hendrix e colaboradores (2017): pacientes com lesões no lobo frontal demonstram um desempenho inferior ao nível da memória a curto e longo prazo, da memória de trabalho e do funcionamento executivo (incluindo o controlo inibitório, flexibilidade cognitiva e fluência verbal). O número de regiões afetadas pelo tumor não apresentou associações significativas com o desempenho cognitivo em nenhum teste do protocolo de avaliação neuropsicológica, sendo que esta variável não é analisada em estudos realizados com esta população, mas sim o volume tumoral (Dallabona et al., 2017; Hendrix et al., 2017).

Deste modo, a Hipótese 2 foi confirmada, dado que foram verificadas associações significativas entre as medidas do protocolo de avaliação neuropsicológica e a idade, escolaridade, grau do tumor, hemisfério-alvo e região do tumor. No entanto, é importante considerar-se que o número de associações significativas, bem como os valores do coeficiente de correlação, são bastante díspares: enquanto que variáveis como a idade e escolaridade apresentaram correlações moderadas a fortes em elevado número, em variáveis como o hemisfério-alvo e a região do tumor, esta situação não foi verificada.

4.3. Análise do impacto dos preditores sociodemográficos e clínicos no desempenho nos testes de avaliação neuropsicológica em T1

Os fatores incluídos nas análises de regressão linear múltipla incluíram a idade, o nível de escolaridade, o grau do tumor e o hemisfério-alvo, sendo que em todos os casos pelo menos um deles explicou a variância nos resultados obtidos nos testes do protocolo de avaliação. Análises preliminares com recurso a diferentes métodos de regressão linear conduziram à exclusão sistemática dos fatores referentes à região do tumor (frontal *vs*. não frontal) e da dominância hemisférica da lesão (dominante *vs.* não-dominante), motivo pelo qual estes não foram considerados nas análises, confirmando apenas parcialmente a Hipótese 3. Tal como referido anteriormente, os estudos com esta população têm explorado o papel do hemisfério-alvo do tumor (HE *vs*. HD) mas não o impacto da lesão se encontrar situada no hemisfério dominante ou não-dominante do paciente. Por outro lado, contrariamente a estudos que investigaram o papel da região cerebral associada ao tumor e que reportaram o poder preditivo deste fator, em que a localização na região frontal conduz a um menor desempenho (Hendrix et al., 2017; Kaleita et al., 2004), no presente estudo tal não se verificou. Motivos para o facto de alguns fatores não terem valor preditivo no presente estudo podem relacionar-se com as características da amostra.

Constatou-se que os modelos de regressão significativos encontrados explicaram entre 16.4% e 72.5% do desempenho cognitivo dos participantes, sendo que o valor mais baixo diz respeito ao IMT [$F (1, 55) = 11.961$, $p < .001$, $R^2 = .164$], cujo único fator preditivo foi o nível de escolaridade ($\beta = .423$, $t(1) = 3.459$, $p = .001$), e o maior às Matrizes [$F (3, 51) = 48.385$, $p < .001$, $R^2 = .725$], que incluiu como fatores preditores a escolaridade ($\beta = .588$, $t(3) = 5.626$, $p < .001$), a idade ($\beta = -.364$, $t(3) = -4.017$, $p < .001$) e o grau do tumor ($\beta = -.286$, $t(3) = -3.545$, $p = .001$). Estes três fatores foram incluídos no modelo de regressão que surgiu com uma maior frequência (na RV I, PALPA-P, Matrizes, Código, PS e IVP), seguindo-se o modelo de regressão que incluiu o nível de escolaridade, o grau do tumor e o hemisfério-alvo do tumor (que explicou o desempenho no MoCA, ML I, ML II, Stroop-P e FV Semântica). Em 6 testes e 1 valor compósito (Informação, RV II, MD, SNL, Aritmética, IMT e FV Fonémica) os fatores clínicos não foram preditores significativos do desempenho, sendo que em cada modelo existiu sempre pelo menos um fator sociodemográfico (idade e/ou nível de escolaridade) com poder

preditivo. Em alguns testes, fatores clínicos demonstraram ter um valor preditivo superior aos demográficos: por exemplo, no Stroop-C o grau do tumor revelou-se como o fator mais influente (β = -.586, t (2) = -5.744, *p* = .001) do que o nível de escolaridade (β = .324, t (2) = -3.542, *p* = .001). No entanto, em 10 testes (i.e., 50%) os fatores sociodemográficos mostraram ter uma influência superior comparativamente aos fatores clínicos. Neste sentido, verificou-se frequentemente um maior poder explicativo das variáveis sociodemográficas (idade e/ou escolaridade) quando comparadas com as variáveis clínicas (grau do tumor e hemisfério-alvo), bem como uma inclusão mais frequente das mesmas nos modelos de regressão preditores do desempenho cognitivo.

O único estudo que incluiu os quatro fatores utilizados nas análises de regressão múltipla no presente estudo foi realizado por Zucchella e colaboradores (2013a). Os autores analisaram o valor preditivo de um conjunto de variáveis sociodemográficas (idade, nível de escolaridade e sexo) e clínicas na cognição: grau do tumor (baixo *vs*. alto grau); lado da lesão (HD *vs*. HE); cirurgia (biópsia *vs*. ressecção); quimioterapia (terapia de primeira linha vs. de segunda linha); radioterapia (sim vs. não); medicação antiepilética (sim *vs*. não) e uso de corticosteroides (sim *vs*. não). Esta análise foi realizada numa amostra de 147 pacientes com gliomas num momento posterior à implementação de tratamentos, sendo que todos já tinham sido alvo de cirurgia e um número elevado de participantes já tinha iniciado a radioterapia (59.2%). A percentagem de gliomas de alto grau (63.9%) era semelhante à encontrada no presente estudo (62.4%). As análises de regressão revelaram que apenas a idade (β = .192, t(11) = 2.021, *p* = .046), o lado da lesão (β = .336, t(11) = 3.786, *p* < .001) e a quimioterapia (β = .243, t(11) = 2.100, *p* = .038) foram preditores significativos de défice cognitivo nesta população. Apesar de a análise ter sido realizada num momento posterior à administração do tratamento, ao contrário do presente estudo, encontram-se algumas semelhanças nos resultados: uma idade avançada e a presença do tumor no hemisfério esquerdo resultaram numa propensão acrescida para défice cognitivo. A ausência de valor preditivo significativo da escolaridade e do grau do tumor pode dever-se às diferenças metodológicas entre os dois estudos: momento de avaliação diferente (sendo que no presente estudo as análises foram realizadas com base nos dados de uma avaliação pré-operatória), bem como as diferenças ao nível da amostra, sendo que no presente estudo a média do nível de escolaridade (*M* = 9.32 , *DP* = 5.14) é inferior à média apresentada no estudo de Zucchella e colaboradores (*M* =12.4, *DP* = 4.00).

Dallabona e colaboradores (2017) analisaram os preditores do funcionamento cognitivo pré-operatório numa amostra de 30 pacientes com gliomas de alto grau, sendo que 60% apresentavam tumores no hemisfério esquerdo tal como verificado no presente estudo. As análises de regressão incluíram os fatores hemisfério onde o tumor está localizado (HD *vs.* HE), idade e efeito de massa (definido pelo volume do tumor, edema circundante e áreas de infiltração). Os modelos significativos explicaram entre 13% a 69% do desempenho cognitivo, valores próximos dos que foram encontrados no presente estudo (16.4% - 72.5%). O efeito de massa foi um fator preditivo de défice cognitivo em todos os testes do protocolo de avaliação, enquanto o hemisfério do tumor e a idade revelaram poder preditivo num menor número de provas. Além disso, em nenhum modelo de regressão se verificou a inclusão dos dois fatores. Assim, o hemisfério do tumor foi um fator incluído nos modelos de regressão que conseguem prever significativamente o desempenho em testes de linguagem (testes de nomeação e de fluência verbal semântica e fonémica) e de memória (Lista de 15 Palavras de Rey, incluindo a tarefa de evocação imediata, retardada e a precisão do reconhecimento diferido). Por sua vez, a idade surgiu em modelos significativos que explicaram o desempenho na linguagem (compreensão visual de palavras e frases) e atenção (TMT e matrizes atencionais). Estes resultados são parcialmente semelhantes ao que é observado no presente estudo: o hemisfério-alvo surge como um fator preditor ao nível da linguagem na FV Semântica ($\beta = .196$, $t(3) = 2.087$, $p = .040$), e apesar de a exclusão do teste AVLT-R impedir a comparação direta, existe a inclusão deste fator em testes de memória (ML I: $\beta = .257$, $t(3) = 3.075$, $p = .003$; ML II: $\beta = .187$, $t(3) = 2.013$, $p = .048$). Relativamente à idade, apesar de a exclusão do TMT dificultar a comparação, verifica-se a inclusão deste fator no modelo de regressão na SNL, que avalia a atenção e memória de trabalho ($\beta = -.404$, $t(2) = -3.450$, $p = .001$). Também a direção do impacto coincide com os resultados do presente estudo: uma idade avançada e a localização do tumor no hemisfério esquerdo resultaram num pior desempenho cognitivo num momento pré-operatório.

Apesar de a heterogeneidade dos estudos dificultar a comparação dos resultados, apenas no Stroop-PC e no IVP são verificados resultados opostos ao esperado: a localização do tumor no hemisfério esquerdo (no Stroop-PC) e uma idade avançada (no IVP) predizem um melhor desempenho. Nos restantes testes, a direção do impacto é concordante com a literatura: um menor nível de escolaridade, associado a uma menor reserva cognitiva (Szepietowska, 2019), idade avançada (Dallabona et al., 2017; Kaleita et al., 2004; Zucchella et al., 2013a; Gempt et

al., 2017), glioma de alto grau (e portanto, com uma maior velocidade de crescimento tumoral; Gempt et al., 2017) cuja localização é no hemisfério esquerdo (Dallabona et al., 2017; Zucchella et al., 2013a) são preditores significativos de um desempenho cognitivo inferior em momento anterior à cirurgia.

4.4. Análise comparativa do desempenho cognitivo em T1 e T2 pelo subgrupo de participantes (*n* = 25)

Apenas foram observadas diferenças significativas nos dois momentos de avaliação no teste Stroop-C (Z = -.2.033, *p* = .042), com uma classificação média inferior no segundo momento de avaliação. Este subteste do Stroop avalia essencialmente a velocidade de processamento. O facto de apenas terem sido encontradas diferenças significativas entre a avaliação T1 e T2 neste subteste poderá ser explicado pelo reduzido número de pacientes e de testes analisados (não incluem os domínios da memória e capacidade visuoconstrutiva), por potenciais efeitos de aprendizagem, já que os testes administrados não apresentavam versões paralelas para avaliações repetidas no tempo, e pelo próprio intervalo temporal que é muito curto e variável. A análise exploratória individual com base em critérios clínicos de presença vs. ausência de défice para cada teste revelou que, na globalidade, os pacientes tendem a manter o défice ou ausência dele de T1 para T2, embora tenham sido observadas pequenas flutuações de pontuações indicadoras de défice para a ausência do mesmo, e vice-versa.

Tal como referido anteriormente, a heterogeneidade metodológica inerente aos vários estudos, bem como a sua escassez, dificulta a comparação de resultados. Esta disparidade é visível ao nível do período de tempo entre a cirurgia de ressecção e a avaliação pós-operatória (T2). Com efeito, a maioria dos estudos realiza esta avaliação aproximadamente 3 meses após o procedimento cirúrgico (Butterbrod et al., 2020; Rijnen et al., 2019; Talacchi et al., 2011; van Loenen et al., 2028), intervalo de tempo razoável para permitir alguma estabilização das funções cognitivas. No entanto, há dois estudos que comparam o desempenho cognitivo em intervalos temporais inferiores próximos do verificado no presente estudo:intervalo temporal médio entre a cirurgia e T2 de aproximadamente 1 mês e meio no presente estudo (*M* = 48.40 dias, *DP* = 28.80).

Habets e colaboradores (2014) compararam o desempenho pré e pós-operatório em 39 sujeitos com gliomas de alto grau, com um período temporal médio entre a cirurgia de ressecção e a avaliação pós-operatória de 38.4 dias (*DP* = 13.4). Os autores constataram melhorias significativas entre os dois momentos ao nível da capacidade visuoconstrutiva (cópia da Figura de Rey; Z = 3.19, *p* = .001) e da velocidade de processamento (*Letter digit modalities test*, semelhante ao Código da WAIS-III; *Z* = 2.98, *p* = 0.003). Além disso, mais recentemente, Dallabona e colaboradores (2017) analisaram o desempenho de 30 participantes com gliomas de alto grau em três momentos de avaliação: pré-cirurgia, 7 dias após a cirurgia e cerca de 40 dias mais tarde. Entre a primeira e a última avaliação observou-se a melhoria no desempenho em provas de memória, linguagem e capacidade visuoconstrutiva a partir das pontuações brutas, melhorias que poderão não ser traduzidas em situações de ausência de défice. Fatores como o reduzido tamanho amostral, a heterogeneidade das características dos participantes (sendo que os dois estudos referidos apenas envolvem sujeitos com gliomas de alto grau) e o recurso a diferentes instrumentos de avaliação neuropsicológica impedem a comparação direta dos resultados. Assim, dada a escassez da literatura e a heterogeneidade nas amostras, instrumentos e períodos temporais utilizados, não podem ser retiradas conclusões passíveis de generalização relativamente à comparação do desempenho cognitivo entre um momento pré e pós-operatório. A análise destas diferenças requer a uniformização das diretrizes utilizadas nos diferentes estudos e o recurso a avaliações neuropsicológicas frequentes com versões alternativas dos mesmos testes. Por outro lado, é possível que existam flutuações na cognição nas fases aguda e pós aguda que se seguem à cirurgia e antecedem o início de outros tratamentos.

Identificam-se um conjunto de limitações metodológicas no presente estudo, nomeadamente: (1) o reduzido número de pacientes, particularmente ao nível do subgrupo que foi alvo de duas avaliações neuropsicológicas em T1 e T2; (2) o número de respostas variável a cada um testes do protocolo de avaliação; (3) o protocolo utilizado, já que, se por um lado, os testes não apresentavam versões paralelas para avaliação longitudinal, por outro lado o número de testes associados a cada domínio cognitivo era bastante diferente. Por exemplo, o número de testes era bastante superior ao nível da memória e funcionamento executivo, ao contrário do que ocorreu na linguagem e capacidade visuoconstrutiva; (4) a ausência de grupos de controlo que permitiriam o cálculo de *z scores* e a análise do desempenho com uma população semelhante ao grupo clínico em termos das características sociodemográficas; (5) o reduzido período temporal

entre a cirurgia de ressecção e o segundo momento de avaliação, bem como a elevada heterogeneidade interindividual; e, finalmente (6) a impossibilidade de acesso a informações clínicas que a literatura tem referido como relevantes no funcionamento cognitivo (e.g., volume do tumor, medicação utilizada).

Com base nos resultados encontrados bem como nas limitações identificadas, e tendo em conta a literatura no domínio, são listadas algumas sugestões para estudos futuros. Em primeiro lugar, a redução da heterogeneidade metodológica é essencial para que seja possível a comparação dos resultados dos diferentes estudos. Assim, surge a necessidade de atualizar as diretrizes recomendadas pelo ICCTF e de especificar os procedimentos a serem adotados não só a nível internacional, mas também nacional na avaliação neuropsicológica desta população em contexto clínico e de investigação. É necessário selecionar testes com boas propriedades psicométricas, que disponibilizem pontos de corte e versões paralelas sempre que possível e que possam ser associados claramente a domínios cognitivos que se sabem estarem afetados nestes pacientes (tal como a memória e funcionamento executivo, mais especificamente ao nível da evocação diferida, flexibilidade cognitiva e controlo inibitório). Além disso, sugere-se a análise do impacto de variáveis clínicas que não foram abordadas neste estudo e que a literatura reporta como influentes na cognição, tais como o volume do tumor, o volume do edema, as características moleculares do tumor (i.e., presença/ausência de mutações genéticas), a presença de sintomatologia depressiva e ansiosa, bem como fatores relacionados com o tratamento como é o caso da medicação utilizada (em especial, a medicação antiepilética e o uso de corticosteroides) e o impacto dos tratamentos de radioterapia e quimioterapia. Os estudos devem ser complementados com informações detalhadas com recurso a exames imagiológicos que permitam aferir dados sobre o estado e evolução do tumor e as áreas afetadas. Tal como referido, sugere-se ainda o recurso a avaliações longitudinais com períodos de avaliação regulares e similares para todos os participantes, devendo os dados ser analisados mediante o uso de Índices de Mudança Confiável (RCI) e considerando os efeitos de aprendizagem sempre que possível.

5. Conclusão

O presente estudo pretendeu contribuir para a caracterização do funcionamento cognitivo de pacientes adultos com glioma numa fase anterior à cirurgia de ressecção, bem como estudar os fatores influentes no desempenho cognitivo. Analisaram-se retrospetivamente os dados da avaliação neuropsicológica de 85 utentes com glioma difuso, avaliados no Serviço de Psicologia do CHUSJ. Os resultados revelaram uma frequência moderada de défice cognitivo, com valores mais elevados ao nível da memória (evocação diferida) e do funcionamento executivo (flexibilidade cognitiva e controlo inibitório). Foram verificadas associações entre um elevado número de provas de avaliação neuropsicológica e a idade, escolaridade e grau do tumor, com um reduzido número de associações significativas ao nível das restantes. Por sua vez, as análises de regressão linear múltipla colocaram em destaque modelos de regressão significativos que evidenciam a escolaridade, idade, grau do tumor e hemisfério-alvo como os fatores com maior impacto e poder explicativo do desempenho cognitivo. Considerando a direção do impacto, conclui-se que um reduzido nível de escolaridade, idade avançada, tumor de alto grau e localizado no hemisfério esquerdo predizem um desempenho inferior no protocolo de avaliação. Adicionalmente, quando se analisou o desempenho cognitivo de um subgrupo de 25 pacientes num momento pré e pós-cirúrgico, apesar do reduzido número de participantes e do número variável de respostas ao protocolo, foram encontradas diferenças ao nível da velocidade de processamento, com o teste Stroop-C. Além disso, mediante uma análise qualitativa e exploratória das situações onde ocorreu uma passagem de uma pontuação indicadora de défice para uma pontuação correspondente a uma ausência de défice, e vice-versa, apesar de se observar sobretudo uma manutenção do desempenho (i.e., presença ou ausência de défice nos dois momentos), verificaram-se flutuações ao nível da presença e ausência de défice cognitivo.

Apesar da heterogeneidade na literatura ao nível das amostras, instrumentos e metodologias utilizadas, concluiu-se que os resultados foram, de modo geral, consistentes com a literatura. As conclusões do presente estudo têm implicações clínicas, já que a presença de défices numa fase anterior à administração de tratamentos, apesar de maioritariamente com valores moderados (nunca ultrapassando os 60%), ressalta a importância da realização de avaliações neuropsicológicas o mais atempadamente possível, com a inclusão de testes que

avaliem os vários domínios da cognição, privilegiando testes associados aos domínios que foram verificados como principalmente afetados, coincidente com a literatura: a memória e o funcionamento executivo. Além disso, a uniformização do protocolo de avaliação a ser administrado nesta população possibilita uma comparação fidedigna dos diferentes estudos e a generalização dos resultados. O impacto observado das variáveis sociodemográficas (idade e nível de escolaridade) e clínicas (grau do tumor e hemisfério-alvo), novamente de acordo com a literatura já existente, poderá auxiliar os profissionais de saúde na implementação de terapêuticas direcionadas à redução do risco de deterioração cognitiva nos utentes onde se verifique uma vulnerabilidade acrescida. De entre as terapêuticas utilizadas para intervir ao nível do funcionamento cognitivo nesta população destaca-se o treino e a estimulação cognitiva, sendo que a literatura tem revelado melhorias na cognição e consequente capacidade funcional de indivíduos com tumores cerebrais (Thakkar et al., 2020; Zucchella et al., 2013b). Por último, a análise comparativa dos dois momentos de avaliação salienta a importância de avaliações neuropsicológicas frequentes e com intervalos de tempo regulares, com diretrizes específicas, o que permite a monitorização do desempenho e das alterações ao longo das diferentes fases de tratamento e consequente adaptação dos tratamentos mediante as mudanças observadas.

Neste sentido, dada a estreita relação entre o funcionamento cognitivo e a qualidade de vida nesta população, e uma vez que a informação relativa ao perfil cognitivo do utente é essencial para a tomada de decisões clínicas sobre o tratamento (Noll et al., 2018; Sinha et al., 2019; Zucchella et al., 2013a), ressalta-se a importância de estudos futuros nesta temática, mediante a utilização de diretrizes específicas que permitam uma uniformização da literatura. Um maior conhecimento científico nesta área possibilitará o desenvolvimento de estratégias e terapêuticas que previnam a deterioração cognitiva, bem como uma intervenção numa fase precoce que conduza à maximização da independência funcional, bem-estar e qualidade de vida.

6. Referências bibliográficas

Ali, F. S., Hussain, M. R., Gutiérrez, C., Demireva, P., Ballester, L. Y., Zhu, J. J., Blanco, A., & Esquenazi, Y. (2018). Cognitive disability in adult patients with brain tumors. *Cancer Treatment Reviews*, *65*, 33–40. http://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.02.007

Allen, D. H., & Loughan, A. R. (2018). Impact of cognitive impairment in patients with gliomas. *Seminars in Oncology Nursing*, *34*(5), 528–546. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2018.10.010

Armstrong, C. L., Goldstein, B., Shera, D., Ledakis, G. E., & Tallent, E. M. (2003). The predictive value of longitudinal neuropsychologic assessment in the early detection of brain tumor recurrence. *Cancer*, *97(*3), 649-656.

Benedict, R. H. B. (1998). Hopkins Verbal Learning Test - revised: normative data and analysis of inter-form and test-retest reliability. *Clinical Neuropsychology*, *12*, 43–55.

Benton, A. L., & Hamsher, K. D. S. (1989). *Multilingual aphasia examination.* Iowa City: AJA Associates.

Bergo, E., Lombardi, G., Guglieri, I., Capovilla, E., Pambuku, A., & Zagone, V. (2019). Neurocognitive functions and health-related quality of life in glioblastoma patients: a concise review of the literature. *European Journal of Cancer Care*, *28*(1). https://doi.org/10.1111/ecc.12410

Bondari, S., Bondari, D., Pîrşcoveanu, M., Moroşanu, D. V., Muşetescu, A. E., Tudorică, V., & Pîrşcoveanu, D. F. V. (2017). Study on cognitive decline in patients diagnosed with brain tumors. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, *58*(4), 1185–1192.

Boone, M., Roussel, M., Chauffert, B., Le Gars, D., & Godefroy, O. (2016). Prevalence and profile of cognitive impairment in adult glioma: a sensitivity analysis. *Journal of Neuro- Oncology*, *129*(1), 123–130. https://doi.org/10.1007/s11060-016-2152-7

Bosma, I., Vos, M. J., Heimans, J. J., Taphoorn, M. J. B., Aaronson, N. K., Postma, T. J., Van Der Ploeg, H. M., Muller, M., Vandertop, W. P., Slotman, B. J., & Klein, M. (2007). The course of neurocognitive functioning in high-grade glioma patients. *Neuro-Oncology*, *9*(1), 53–62. https://doi.org/10.1215/15228517-2006-012

Bunevicius, A., Miller, J., & Parsons, M. (2020). Isocitrate Dehydrogenase, patient-reported outcomes, and cognitive functioning of glioma patients: A systematic review. *Current Oncology Reports*, *22*(12). https://doi.org/10.1007/s11912-020-00978-9

Butterbrod, E., Synhaeve, N., Rutten, G. J., Schwabe, I., Gehring, K., & Sitskoorn, M. (2020). Cognitive impairment three months after surgery is an independent predictor of survival time in glioblastoma patients. *Journal of Neuro-Oncology*, *149*(1), 103–111. http://doi.org/10.1007/s11060-020-03577-7

Castro, S. L., Caló, S. & Gomes, I. (2007). *PALPA-P, Provas de Avaliação da Linguagem e da Afasia em Português.* Lisboa: CEGOC-TEA, Lda.

Cavaco, S., Gonçalves, A., Pinto, C., Almeida, E., Gomes, F., Moreira, I., Fernandes, J., & Teixeira-Pinto, A. (2013a). Semantic fluency and phonemic fluency: regression-based norms for the portuguese population. *Archives of Clinical Neuropsychology, 28* (3), 262-271. http://doi.org/10.1093/arclin/act001

Cavaco, S., Gonçalves, A., Pinto, C., Almeida, A., Gomes, F., Moreira, I., Fernandes, J., & Teixeira-Pinto, A. (2013b). Trail Making Test: Regression-based norms for the portuguese population. *Archives of Clinical Neuropsychology, 28*, 189-198. https://doi.org/10.1093/arclin/acs115

Cavaco, S., Pinto, C., Gonçalves, A., Gomes, F., Pereira, A., Silva, S., Matos, P., & Malaquias, C. (2008). Auditory Verbal Learning Test: Dados Normativos dos 21 aos 65 anos. *Psychologica, 49,* 208–221.

Correa, D. D., Satagopan, J., Baser, R. E., Cheung, K., Richards, E., Lin, M., Karimi, S., Lyo, J., DeAngelis, L. M., & Orlow, I. (2014). APOE polymorphisms and cognitive functions in patients with brain tumors. *Neurology*, *83*(4), 320–327. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000617

Correa, D. D., Satagopan, J., Cheung, K., Arora, A. K., Kryza-Lacombe, M., Xu, Y., Karimi, S., Lyo, J., Deangelis, L. M., & Orlow, I. (2016). COMT, BDNF, and DTNBP1 polymorphisms and cognitive functions in patients with brain tumors. *Neuro-Oncology*, *18*(10), 1425–1433. https://doi.org/10.1093/neuonc/now057

Dallabona, M., Sarubbo, S., Merler, S., Corsini, F., Pulcrano, G., Rozzanigo, U., Barbareschi, M., & Chioffi, F. (2017). Impact of mass effect, tumor location, age, and surgery on the cognitive outcome of patients with high-grade gliomas: A longitudinal study. *Neuro-Oncology Practice*, *4*(4), 229–240. https://doi.org/10.1093/nop/npw030

Ek, L., Almkvist, O., Wiberg, M. K., Stragliotto, G., & Smits, A. (2010). Early cognitive impairment in a subset of patients with presumed low-grade glioma. *Neurocase*, *16*(6), 503–511. https://doi.org/10.1080/13554791003730634

Esquenazi, Y., Lo, V. P., & Lee, K. (2015). Critical care management of cerebral edema in brain tumors. *Journal of Intensive Care Medicine*, *32*(1), 15-24. https://doi.org/10.1177/0885066615619618

Fang, S., Wang, Y., & Jiang, T. (2016). The influence of frontal lobe tumors and surgical treatment on advanced cognitive functions. *World Neurosurgery*, *91*, 340-346. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.04.006

Fernandes, S. (2012). Stroop: teste de cores e palavras (1ªed.). *CEGOG-TEA*

Freitas, S., Simões, M. R., Alves, L., & Santana, I. (2011). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Normative study for the portuguese population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *33* (9), 989-996. http://doi.org/10.1080/13803395.2011.589374

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research, 12*, 189–198. https://doi.org./10.1016/0022-3956(75)90026-6

Gempt, J., Lange, N., Bette, S., Foreman, S. C., Cammardella, J. H., Albertshauser, J., Gradtke, C., Buchmann, N., Ryang, Y., Schmidt-Graf, F., Meyer, B., & Ringel, F. (2017). Factors influencing neurocognitive function in patients with neuroepithelial tumors. *Scientific Reports, 7*(17764). https://doi.org/10.1038/s41598-017-17833-w

Giglio, P., & Gilbert, M. K. (2010). Neurologic complications of cancer and its treatment. *Current Oncology Reports*, *12*(1), 50-59. https://doi.org/10.1007/s11912-009-0071-x

Giovagnoli, A. R. (2012). Investigation of cognitive impairments in people with brain tumors. *Journal of Neuro-oncology*, *102*, 277-283. https://doi.org/10.1007/s11060-012-0815-6

Greene-Schloesser, D., Robbins, M. E., Peiffer, A. M., Shaw, E. G., Wheeler, K. T., & Chan, M. D. (2012). Radiation-induced brain injury: A review. *Frontiers in Oncology*, *2*, 1–18. https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00073

Gualtieri, C. T, & Johnson, L. G. (2006). Reliability and validity of a computaderized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*, 623-643.

Gupta, A., & Dwivedi, T. (2017). A simplified overview of World Health Organization classification update of central nervous system tumors 2016. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, *8*(4), 629–641. https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp_168_17

Habets, E. J. J., Hendriks, E. J., Taphoorn, M. J. B., Douw, L., Zwinderman, A. H., Vandertop, W. P., Barkhof, F., De Witt Hamer, P. C., & Klein, M. (2019). Association between tumor location and neurocognitive functioning using tumor localization maps. *Journal of Neuro-Oncology*, *144*(3), 573–582. https://doi.org/10.1007/s11060-019-03259-z

Habets, E. J. J., Kloet, A., Walchenbach, R., Vecht, C. J., Klein, M., & Taphoorn, M. J. B. (2014). Tumour and surgery effects on cognitive functioning in high-grade glioma patients. *Acta Neurochirurgica*, *156*(8), 1451–1459. https://doi.org/10.1007/s00701-014-2115-8

Haldbo-Classen, L., Amidi, A., Wu, L. M., Lukacova, S., Oettingen, G. von, Gottrup, H., Zachariae, R., & Høyer, M. (2019). Long-term cognitive dysfunction after radiation therapy for primary brain tumors. *Acta Oncologica*, *58*(5), 745–752. https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1557786

Hendrix, P., Hans, E., Griessenauer, C. J., Simgen, A., Oertel, J., & Karbach, J. (2017). Neurocognitive status in patients with newly-diagnosed brain tumors in good neurological condition: The impact of tumor type, volume, and location. *Clinical Neurologyand Neurosurgery*, *156*, 55–62. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.03.009

Hilverda, K., Bosma, I., Heimans, J. J., Postma, T. J., Vandertop, W. P., Slotman, B. J., Buter, J., Reijneveld, J. C., & Klein, M. (2010). Cognitive functioning in glioblastoma patients during radiotherapy and temozolomide treatment: Initial findings. *Journal of Neuro-Oncology*, *97*(1), 89–94. https://doi.org/10.1007/s11060-009-9993-2

Instituto Português de Oncologia do Porto (2020). *Rgisto Oncológico - IPO 2018*. Porto: Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E. P. E. Disponível em: https://ron.min-saude.pt/pt/biblioteca/publicacoes-ron/ron-2018/

Johnson, D. R., Sawyer, A. M., Meyers, C. A., O'Neill, B. P., & Wefel, J. S. (2012). Early measures of cognitive function predict survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncology*, *14*(6), 808–816. https://doi.org/10.1093/neuonc/nos082

Klein, M., Engelberts, N. H. J., van der Ploeg, H. M., Trenité, D. G. A. K., Aaronson, N. K., Taphoorn, M. J. B., Baaijen, H., Vandertop, W. P., Muller, M., Postma, T. J., & Heimans, J. J. (2003). Epilepsy in low-grade gliomas: The impact on cognitive function and quality of life. *Annals of Neurology*, *54*(4), 514–520. https://doi.org/10.1002/ana.10712

Lapointe, S., Perry, A., & Butowski, N. A. (2018). Primary brain tumours in adults. *The Lancet*, *392*(10145), 432–446. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30990-5

Latini, F., Axelson, H., Fahlström, M., Jemstedt, M., Munkhammar, Å. A., Zetterling, M., & Ryttlefors, M. (2021). Role of preoperative assessment in predicting tumor-induced plasticity in patients with diffuse gliomas. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(5), 1108-1133. https://doi.org/10.3390/jcm10051108

Le Fèvre, C., Cheng, X., Loit, M. P., Keller, A., Cebula, H., Antoni, D., Thiery, A., Constans, J. M., Proust, F., & Noel, G. (2021). Role of hippocampal location and radiation dose in glioblastoma patients with hippocampal atrophy. *Radiation Oncology*, *16*(1), 1–12. https://doi.org/10.1186/s13014-021-01835-0

Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Kleihues, P., & Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a

summary. *Acta Neuropathologica*, *131*(6), 803–820. https://doi.org/10.1007/s00401016-1545-1

Mane, M. S., Kulkami, N. J., & Randive, S. N. (2014). Review on brain tumor detection and segmentation techniques. *International Journal of Computer Applications, 95*(5), 34-38. https://doi.org/10.5120/15593-6307

Meyers, C. A., & Hess, K. R. (2003). Multifaceted end points in brain tumor clinical trials: Cognitive deterioration precedes MRI progression. *Neuro-Oncology*, 89-95. https://doi.org/10.1155/2020/7941689

Niki, C., Kumada, T., Maruyama, T., Tamura, M., Kawamata, T., & Muragaki, Y. (2020). Primary Cognitive Factors Impaired after Glioma Surgery and Associated Brain Regions. *Behavioural Neurology*, *2020*.

Nokia, M. S., Anderson, M. L., & Shors, T. J. (2012). Chemotherapy disrupts learning, neurogenesis and theta activity in the adult brain. *European Journal of Neuroscience*, *36*(11), 3521–3530. https://doi.org/10.1111/ejn.12007

Noll, K. R., Bradshaw, M. E., Weinberg, J. S., & Wefel, J. S. (2018). Neurocognitive functioning is associated with functional independence in newly diagnosed patients with temporal lobe glioma. *Neuro-Oncology Practice*, *5*(3), 184–193. https://doi.org/10.1093/nop/npx028

Noll, K. R., Ziu, M., Weinberg, J. S., & Wefel, J. S.(2016). Neurocognitive functioning in patients with glioma of the left and right temporal lobes. *Journal of Neuro-oncology, 128*(2), 323-331. https://doi.org/10.1007/s11060-016-2114-0

Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complex: Contribution a l'etude de la perception et de la memoire. *Archives de Psychologie, 28*, 1021-1034.

Ostrom, Q. T., Patil, N., Cioffi, G., Waite, K., Kruchko, C., & Bamholtz-Sloan, J. S. (2020). CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro-Oncology, 22*(1), 1-96. https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200

Ownsworth, T., Dwan, T., Chambers, S., Walker, D. G., & Shum D. H. K. (2014). The moderating effect of estimated pre-morbid IQ on the relationship between neuropsychological status and subjective well-being after brain tumour. *Journal of Psychosomatic Research, 76*, 257-260. http://.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.12.008

Raven, J. C. (1947). *Coloured Progressive Matrices Sets A, Ab, B*. Oxford: Oxford Psychologists Press Ltd.

Rey, A. (1942). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives of Psychology, 28*, 286-340.

Rijnen, S. J. M., Butterbrod, E., Rutten, G. J. M., Sitskoorn, M. M., & Gehring, K. (2020). Presurgical identification of patients with glioblastoma at risk for cognitive impairment at 3- month follow-up. *Neurosurgery*, *87*(6), 1119–1129. https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa190

Robinson, G. A., Biggs, V., & Walker, D. G. (2015). Cognitive screening in brain tumors: Short but sensitive enough?. *Frontiers in Oncology*, *5*, 1–7. https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00060

Satoer, D., Visch-Brink, E., Dirven, C., & Vincent, A. (2016). Glioma surgery in eloquent areas: can we preserve cognition? *Acta Neurochirurgica*, *158*(1), 35–50. https://doi.org/10.1007/s00701-015-2601-7

Simões, M. R. (2000). *Investigações no âmbito da aferição nacional do teste das Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (MPCR).* Coimbra: Fundação Calouste Gulbenkian / Fundação para a Ciência e a Tecnologia.

Simões, M., Freitas, S., Santana, I., Firmino, H., Martins, C., Nasreddine, Z., & Vilar, M. (2008). *Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Versão portuguesa*, Coimbra, Portugal: Serviço de Avaliação Psicológica da Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra.

Sinha, R., Stephenson, J. M., & Price, S. J. (2020). A systematic review of cognitive function in patients with glioblastoma undergoing surgery. *Neuro-Oncology Practice*, *7*(2), 131–142. https://doi.org/10.1093/nop/npz018

Szepietowska, E. M. (2019). Cognitive reserve as a factor determining the level of cognitive functions in adults: a preliminary report. *Journal of Psychiatry and Clinical Psychology, 19*(1), 32-41. https://doi.org/10.15557/PiPK.2019.0005

Talacchi, A., Santini, B., Savazzi, S., & Gerosa, M. (2011). Cognitive effects of tumour and surgical treatment in glioma patients. *Journal of Neuro-oncology*, *103*, 541-549. https://doi.org/10.1007/s11060-010-0417-0

Tanzilli, A., Pace, A., Fabi, A., Telera, S., Vidiri, A., Carosi, M., Terrenato, I., Koudriavtseva, T., Boccaletti, R., & Villani, V. (2020). Neurocognitive evaluation in older adult patients affected by glioma. *Journal of Geriatric Oncology*, *11*(4), 701–708. https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.06.015

Thakkar, P., Greenwald, B. D., & Patel, P. (2020). Rehabilitation of adult patients with primary brain tumors: A narrative review. *Brain Sciences, 10*(8), 492-510. https://doi.org/10.3390/brainsci10080492

Tucha, O., Smely, C., Preier, M., & Lange, K. W. (2000). Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumors. *Neurosurgery, 47*(2), 324-334. https://doi.org/10.1097/00006123-200008000-00011

van Kessel, E., Baumfalk, A. E., van Zandvoort, M. J. E., Robe, P. A., & Snijders, T. J. (2017). Tumor-related neurocognitive dysfunction in patients with diffuse glioma: a systematic review of neurocognitive functioning prior to anti-tumor treatment. *Journal of Neuro-Oncology*, *134*(1), 9–18. https://doi.org/10.1007/s11060-017-2503-z

van Loenen, I. S., Rijnen, S. J. M., Bruijn, J., Rutten, G. J. M., Gehring, K., & Sitskoorn, M. M. (2018). Group changes in cognitive performance after surgery mask changes in individual patients with glioblastoma. *World Neurosurgery*, *117*, 172–179. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.05.232

Vitali, M., Ripamonti, C. I, Roila, F., Proto, C., Signorelli, D., Imbimbo, M., Giulia, C., Brissa, A., Rosaria, G., de Braud, F., Garassino, M. C., & Russo, G. L. (2016). Cognitive impairment and chemotherapy: A brief overview. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *118*, 7-14. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.08.001

Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition (WAIS-III)*. San Antonio TX: The Psychological Corporation.

Wechsler, D. (2008a). *Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos-Terceira Edição (WAIS-III).* Lisboa: Cegoc

Wechsler, D. (2008b). *Escala de Memória de Wechsler - Terceira Edição: Manual Técnico (WMS- III).* Lisboa: Cegoc.

Wefel, J. S., Vardy, J., Ahles, T., & Schagen, S. B. (2011). International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *The Lancet Oncology*, *12*(7), 703–708. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70294-1

Zucchella, C., Bartolo, M., Di Lorenzo, C., Villani, V., & Pace, A. (2013a). Cognitive impairment in primary brain tumors outpatients: A prospective cross-sectional survey. *Journal of Neuro-Oncology*, *112*(3), 455–460.

https://doi.org/10.1007/s11060-013-1076-8

Zucchella, C., Capone, A., Codella, V., De Nunzio, A. M., Vecchione, C., Sandrini, G., Pace, A., Pierelli, F., & Bartolo, M. (2013b). Cognitive rehabilitation for early post-surgery inpatients affected by primary brain tumor: a randomized, controlled trial. *Journal of Neurooncology*, *114*, 93-100. https://doi.org/10.1007/s11060-013-1153-z

7. Anexos

Anexo A
Parecer da Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário São João (CHUSJ)

Parecer da Comissão de Ética do
Centro Hospitalar Universitário de São João / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Título do Projeto: Prevalência e perfil do défice cognitivo em adultos com glioma cerebral

Nome da Investigadora Principal: Carlota Madeira Inês

Onde decorre o Estudo: Nos Serviços de Neurocirurgia e de Psicologia do CHUSJ. Apresentou declaração do Prof. Doutor Rui Vaz e do Prof. Doutor Eduardo Carqueja. A Dra. Cláudia Sousa, psicóloga que dá apoio ao Serviço de Neurocirurgia, será o profissional de ligação.

Objetivos do Estudo:
Estudo da prevalência e caracterização do perfil cognitivo de uma amostra de conveniência de doentes com gliomas cerebrais do Serviço de Neurocirurgia do CHUSJ. Correlação do perfil cognitivo com características sociodemográficas (p.ex. idade e nível de escolaridade) e clínicas (localização e tipo de tumor).
Estudo realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Psicologia da FPCEUP, sob orientação da Prof.ª Doutora Selene Vicente.

Conceção e Pertinência do estudo:
A presença de défices cognitivos em indivíduos com gliomas cerebrais é bastante frequente, tendo uma influência considerável no seu bem-estar e na sua qualidade de vida associada à saúde. Além disso, a avaliação do funcionamento cognitivo, numa fase anterior à implementação de tratamentos como a radioterapia e quimioterapia, permite compreender as alterações produzidas pela lesão e pelas diferentes modalidades de tratamento, auxiliando as decisões clínicas e permitindo o desenvolvimento de planos de tratamento que maximizem a qualidade de vida de cada doente. Apesar da importância da avaliação neuropsicológica da cognição nesta população, existe uma escassez de investigação no contexto português.
A amostra de doentes com glioma cerebral é constituída por utentes do CHUSJ, que realizaram avaliação neuropsicológica entre 2013 e 2021. Os dados das avaliações serão disponibilizados pela profissional de ligação. Estão definidos os critérios de inclusão e as variáveis a incluir no estudo.

Benefício/risco: Não aplicável

Confidencialidade dos dados:
A anomimização dos dados recolhidos é garantida através da utilização de códigos aleatórios de identificação de todos os participantes constituídos por números e letras, apenas recolhendo informação cuja inclusão é crítica para a investigação (idade, sexo, nível de escolaridade).

Apresentou um pedido de reutilização de registos clínicos para Investigação e Desenvolvimento ao RAI.

Respeito pela liberdade e autonomia do sujeito de ensaio: Não aplicável

***Curriculum* da investigadora**: Adequado à investigação.

Data previsível da conclusão do estudo: dezembro de 2021

Conclusão: Proponho um parecer favorável à realização do estudo.

Porto, 28 de maio de 2021

O Relator da CE, Doutor Pedro Brito

Anexo B
Distribuição dos testes incluídos no protocolo de avaliação neuropsicológica por domínios cognitivos.

Domínio cognitivo	Teste neuropsicológico	Abreviatura
Cognição global	MoCA	MoCA
Inteligência pré-mórbida	Informação (WAIS-III)	Informação
Memória e Aprendizagem	Memória Lógica I (WMS-III)	ML I
	Memória Lógica II (WMS-III)	ML II
	Reprodução Visual I (WMS-III)[a]	RV I
	Reprodução Visual II (WMS-III) [a]	RV II
	Pares de palavras I (WMS-III)	PP I
	Pares de palavras II (WMS-III)	PP II
	AVLT (total evocação imediata)	AVLT-EI
	AVLT (evocação diferida)	AVLT-ED
	AVLT (reconhecimento diferido)	AVLT-RD
Linguagem	PALPA-P (54)	PALPA-P
Visuoconstrutiva	Matrizes (WAIS-III)	Matrizes
Velocidade de processamento	Teste de Stroop (Palavras)	Stroop-P
	Teste de Stroop (Cor)	Stroop-C
	TMT-A	TMT-A
	Código (WAIS-III)	Código
	Pesquisa de Símbolos (WAIS-III)	PS
	Índice de Memória de Trabalho (WAIS-III)	IMT
Atenção e Memória de trabalho[c]	Memória de Dígitos (WAIS-III)	MD
	Aritmética (WAIS-III)	Aritmética
	Sequenciação de Números e Letras (WAIS-III)	SNL
	Índice de Velocidade de Processamento (WAIS-III)	IVP
Funcionamento executivo	Teste da Fluência Verbal Semântica[d]	FV Semântica
	Teste da Fluência Verbal Fonémica[d]	FV Fonémica
	TMT-B	TMT-B
	Teste de Stroop (Palavras e Cor)	Stroop-PC

Nota. [a]Os resultados fornecem informação ao nível da capacidade visuoconstrutiva; [b]Os resultados fornecem informação ao nível da inteligência pré-mórbida; [c]Os resultados dos vários instrumentos fornecem informação ao nível do funcionamento executivo; [d]Os resultados fornecem informação ao nível da linguagem.

Anexo C

Análises de regressão linear múltipla (método *stepwise*) dos fatores sociodemográficos e clínicos no desempenho nas medidas do protocolo de avaliação neuropsicológica num subgrupo (*n* = 25).

Domínio cognitivo	Testes		F	df	*p*	*B*	*SE*	β	*t*	*p*	R^2 *aj.*
Cognição global	MoCA		14.351	3	<.001						.367
		(Constante)				18.867	1.993		9.465	<.001	
		Escolaridade				.414	.089	.456	4.650	<.001	
		Idade									
		Grau[a]				-1.575	.495	-.312	-3.182	.002	
		Hemisfério-alvo[b]				1.815	.895	.194	2.027	.047	
Inteligência pré-mórbida	Informação		37.057	2	<.001						.487
		(Constante)				-1.756	2.440		-.720	.474	
		Escolaridade				.889	.104	.775	8.522	<.001	
		Idade				.094	.037	.231	2.543	.013	
		Grau[a]									
		Hemisfério-alvo[b]									
Memória e Aprendizagem	ML I		25.176	3	<.001						.495
		(Constante)				16.908	4.697		3.600	<.001	
		Escolaridade				1.360	.202	.571	6.721	<.001	
		Idade									
		Grau[a]				-3.972	1.113	-.301	-3.568	.001	
		Hemisfério-alvo[b]				6.374	2.072	.257	3.076	.003	
	ML II		17.008	3	<.001						.403
		(Constante)				9.830	4.007		2.453	.017	
		Escolaridade				.959	.171	.533	5.621	<.001	
		Idade									
		Grau[a]				-2.879	.932	-.289	-3.088	.003	
		Hemisfério-alvo[b]				3.487	1.732	.187	2.013	.048	
	RV I		33.593	3	<.001						.556
		(Constante)				104.888	9.856		10.642	<.001	
		Escolaridade				1.316	.420	.265	3.132	.003	
		Idade				-.707	.159	-.411	-4.422	<.001	
		Grau[a]				-8.405	2.351	-.303	-3.576	.001	
		Hemisfério-alvo[b]									

Domínio cognitivo	Testes		F	df	*p*	*B*	*SE*	β	*t*	*p*	R^2 *aj.*
	RV II		50.709	1	<.001						.433
		(Constante)				103.455	8.599		12.031	<.001	
		Escolaridade									
		Idade				-1.213	.170	-.665	-7.121	<.001	
		Grau[a]									
		Hemisfério-alvo[b]									
Linguagem	PALPA-P		17.751	3	<.001						.398
		(Constante)				40.230	2.606		15.435	<.001	
		Escolaridade				.329	.110	.299	2.997	.004	
		Idade				-.110	.042	-.283	-2.606	.011	
		Grau[a]				-1.633	.619	-.264	-2.636	.010	
		Hemisfério-alvo[b]									
Visuoconstrutiva	Matrizes		48.385	3	<.001						.725
		(Constante)				18.074	2.427		7.448	<.001	
		Escolaridade				.588	.104	.460	5.626	<.001	
		Idade				-.160	.040	-.364	-4.017	<.001	
		Grau[a]				-2.013	.568	-.286	-3.545	.001	
		Hemisfério-alvo[b]									
Atenção e Memória de trabalho	MD		18.551	1	<.001						.182
		(Constante)				8.806	.851		10.352	<.001	
		Escolaridade				.351	.082	.438	4.307	<.001	
		Idade									
		Grau[a]									
		Hemisfério-alvo[b]									
	SNL		22.364	2	<.001						.437
		(Constante)				8.295	1.522		5.449	<.001	
		Escolaridade				.216	.067	.376	3.213	.002	
		Idade				-.076	.022	-.404	-3.450	.001	
		Grau[a]									
		Hemisfério-alvo[b]									
	Aritmética		21.434	1	<.001						.214
		(Constante)				6.441	.757		8.512	<.001	
		Escolaridade				.338	.073	.474	4.630	<.001	
		Idade									
		Grau[a]									
		Hemisfério-alvo[b]									

Domínio cognitivo	Testes		F	df	*p*	*B*	*SE*	β	*t*	*p*	R^2 *aj.*
	IMT		11.961	1	<.001						.164
		(Constante)				81.064	3.425		23.666	<.001	
		Escolaridade				1.198	.346	.423	3.459	.001	
		Idade									
		Grau[a]									
		Hemisfério-alvo[b]									
Velocidade de processamento	Stroop-P		13.784	3	<.001						.354
		(Constante)				62.558	9.145		6.841	<.001	
		Escolaridade				1.243	.396	.310	3.136	.003	
		Idade									
		Grau[a]				-8.923	2.189	-.402	-4.077	<.001	
		Hemisfério-alvo[b]				10.502	3.968	.255	2.646	.010	
	Stroop-C		28.685	2	<.001						.442
		(Constante)				61.460	4.669		13.163	<.001	
		Escolaridade				.967	.273	.324	3.542	.001	
		Idade									
		Grau[a]				-8.661	1.508	-.526	-5.744	<.001	
		Hemisfério-alvo[b]									
	Código		56.956	3	<.001						.684
		(Constante)				70.792	6.747		10.492	<.001	
		Escolaridade				1.638	.291	.402	5.628	<.001	
		Idade				-.611	.112	-.434	-5.460	<.001	
		Grau[a]				-5.885	1.640	-.259	-3.588	.001	
		Hemisfério-alvo[b]									
	PS		28.886	3	<.001						.521
		(Constante)				28.737	3.841		7.482	<.001	
		Escolaridade				.706	.165	.381	4.275	<.001	
		Idade				-.236	.062	-.368	-3.780	<.001	
		Grau[a]				-2.081	.898	-.203	-2.316	.023	
		Hemisfério-alvo[b]									
	IVP		10.245	3	<.001						.267
		(Constante)				78.085	6.685		11.680	<.001	
		Escolaridade				1.343	.288	.521	4.671	<.001	
		Idade				.302	.109	.340	2.765	.007	
		Grau[a]				-5.123	1.574	-.357	-3.254	.002	
		Hemisfério-alvo[b]									

Domínio cognitivo	Testes		F	df	*p*	*B*	*SE*	β	*t*	*p*	R^2 *aj.*
Funcionamento executivo	FV Semântica		13.440	3	<.001						.326
		(Constante)				11.190	2.362		4.737	<.001	
		Escolaridade				.408	.102	.381	3.995	<.001	
		Idade									
		Grau[a]				-2.077	.561	-.353	-3.704	<.001	
		Hemisfério-alvo[b]				2.145	1.028	.196	2.087	.040	
	FV Fonémica		18.099	1	<.001						.186
		(Constante)				12.357	2.799		4.415	<.001	
		Escolaridade				1.116	.262	.443	4.254	<.001	
		Idade									
		Grau[a]									
		Hemisfério-alvo[b]									
	Stroop-PC		18.042	3	<.001						.447
		(Constante)				39.546	5.126		7.714	<.001	
		Escolaridade				.570	.218	.267	2.619	.011	
		Idade				-.226	.082	-.305	-2.755	.008	
		Grau[a]				-4.852	2.161	-.220	-2.246	.028	
		Hemisfério-alvo[b]				-3.554	1.190	-.302	-2.987	.004	

Nota. R^2 aj. – pontuação de R^2 ajustado. [a]1 = baixo grau (grau II), 2 = alto grau (III e IV); [b]1 = hemisfério esquerdo, HE, 2 = hemisfério direito, HD. Todas as análises estatísticas são significativas se $p < .05$.

Anexo D.

Manutenção da presença ou ausência de défice cognitivo de T1 para T2 e flutuações nos dois sentidos para cada um dos testes analisados e no subgrupo de participantes avaliados nos dois momentos (*n* = 25)

