

# O impacto da radioterapia no desenvolvimento cognitivo em doentes pediátricos com tumores do sistema nervoso central: revisão sistemática

Marco Caetano<sup>1</sup>, Rita Correia<sup>2</sup>, Rute Martins<sup>2</sup>

1. Departamento das Ciências do Diagnóstico, Terapêutica e Saúde Pública, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. Lisboa, Portugal. marco.caetano@estesl.ipl.pt
2. Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. Lisboa, Portugal.

**RESUMO: Introdução** – Os tumores do sistema nervoso central (SNC) são a segunda patologia maligna mais comum e a principal causa de morte por cancro em crianças e adolescentes com menos de vinte anos. Apesar dos avanços terapêuticos terem aumentado a taxa de sobrevivência aos cinco anos para cerca de 80%, os tratamentos ainda causam efeitos secundários agudos e tardios. Entre os efeitos agudos da radioterapia (RT) estão fadiga, náuseas, vômitos e cefaleias, enquanto os efeitos tardios incluem défices neurológicos e cognitivos que afetam a qualidade de vida. Este estudo analisa os efeitos secundários tardios cognitivos da RT em doentes pediátricos com tumores do SNC, uma área ainda pouco explorada na literatura científica. **Objetivos** – Identificar os efeitos cognitivos e compreender o seu impacto no desenvolvimento de doentes pediátricos com tumores do SNC, sujeitos a tratamento de RT. **Métodos** – De acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) realizou-se uma revisão sistemática da literatura. A pesquisa de literatura científica foi realizada em dezembro de 2023 nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos pelo PEOS. **Resultados** – Obteve-se um total de 25 artigos que demonstram alterações a nível cognitivo no desempenho académico e no QI. Para além destas, identificaram-se outras alterações, como as endócrinas e a perda auditiva. **Considerações finais** – A RT tem impacto no desenvolvimento e na qualidade de vida dos doentes, levando ao aparecimento de vários efeitos cognitivos tardios. Os efeitos identificados são: défices neuropsicológicos, neurocognitivos, cognitivos, na função executiva, intelectual, dificuldades de integração social, na realização das atividades diárias, pior aproveitamento académico, velocidade de processamento, memória, problemas de atenção e um menor QI.

*Palavras-chave: Radioterapia; Pediatria; Sistema nervoso central; Tumores cerebrais; Efeitos cognitivos; Quociente de inteligência.*

## The impact of radiotherapy on cognitive development in pediatric patients with CNS tumor

**ABSTRACT: Introduction** – Central nervous system (CNS) tumors are the second most common malignancy and the leading cause of cancer-related death in children and adolescents under the age of 20 years. Although therapeutic advances have increased the 5-year survival rate to approximately 80 percent, treatments still cause acute and late adverse effects. The acute effects of radiotherapy (RT) include fatigue, nausea, vomiting, and headaches, while late effects include neurological and cognitive deficits that affect the quality of life. This study analyzed the late cognitive side effects of RT in pediatric patients with tumors of the central nervous system, an area that has not been explored in the scientific literature. **Objectives** – To identify the cognitive effects and understand their impact on the development of central nervous system tumors in pediatric patients undergoing RT. **Methods** – A systematic literature review was conducted following the recommendations of the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), and a systematic literature review was carried out. The search for scientific literature was carried out in December 2023 in the PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science databases according to the inclusion and exclusion criteria defined by PEOS. **Results** – A total of 25

articles were obtained, demonstrating changes in cognitive level, academic performance, and IQ. In addition, other factors, such as endocrine alterations and hearing loss, were identified. **Conclusion** – RT impacts the development and quality of life of patients, leading to various late cognitive effects. The identified effects were neuropsychological, neurocognitive, cognitive, and intellectual deficits, in executive function, difficulties in social integration, and carrying out daily activities, worse academic performance, processing speed, memory, attention problems, and a lower IQ.

*Keywords: Radiotherapy; Pediatrics; Central nervous system; Brain tumors; Cognitive effects; IQ.*

## Introdução

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) são a segunda patologia maligna mais comum e representam a principal causa de morte por cancro em crianças e adolescentes com menos de vinte anos de idade<sup>1-2</sup>. Apesar dos avanços terapêuticos terem reduzido as taxas de mortalidade, com uma taxa de sobrevivência aos cinco anos de cerca de 80%, as terapêuticas continuam associadas a efeitos secundários agudos e tardios<sup>2-3</sup>. Nos doentes submetidos a radioterapia (RT) podem ocorrer alguns efeitos secundários agudos, como fadiga, náuseas, vômitos, diarreia, febre, dermatite, alopecia e cefaleias<sup>4-11</sup>.

Com o aumento da esperança média de vida torna-se crucial considerar os efeitos a longo prazo. Os défices neurológicos, cognitivos e neuropsicológicos são os mais comuns e podem causar alterações no desenvolvimento cognitivo. Estas alterações podem afetar áreas como o desempenho académico, o quociente de inteligência (QI), a memória, a velocidade de processamento e as relações interpessoais, entre outras. Estes impactos têm um efeito direto nas atividades diárias, resultando numa menor qualidade de vida<sup>1,3,11</sup>. Diversos estudos de revisão abordam a temática de efeitos secundários tardios nas diversas terapêuticas utilizadas no tratamento de tumores pediátricos do SNC. Outros estudos abordam apenas um tipo específico de tumor do SNC e respetiva terapêutica. Contudo, não foram publicados estudos de revisão que analisassem os vários efeitos secundários tardios a nível cognitivo, provocados pela RT no tratamento de doentes pediátricos com tumores do SNC<sup>3,12-18</sup>.

Com o presente estudo pretende-se responder à questão: Quais são os efeitos secundários tardios da RT no tratamento de tumores do SNC pediátricos e de que forma podem ter impacto no desenvolvimento cognitivo? Para tal tenciona-se identificar os efeitos da RT em doentes pediátricos com tumor cerebral e, de um modo mais específico, descrever como afeta o desenvolvimento cognitivo.

## Métodos

O estudo foi realizado de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>19</sup>. Os artigos selecionados foram incluídos ou excluídos com base no critério PEOs<sup>20</sup>. Os critérios de inclusão focam-se em doentes com tumores do SNC tratados com RT, enquanto os critérios de exclusão abrangem estudos em animais, quimioterapia, imunoterapia e tumores não rela-

cionados com o SNC. Os resultados a avaliar são os efeitos cognitivos e neurológicos pós RT e os tipos de estudo considerados são estudos prospetivos, caso-controlo e ensaios clínicos randomizados, excluindo revisões sistemáticas, meta-análises, protocolos de estudo, comunicações orais e pósteres.

Foi realizada uma pesquisa por título e resumo, considerando artigos publicados entre 2013 e 2023 no idioma inglês. A linguagem universal dos termos MeSH foi utilizada para alcançar melhores resultados, permitindo uma pesquisa eficiente por artigos científicos, com uma amostra restrita e específica<sup>21-22</sup>. A pesquisa de literatura científica foi realizada em dezembro de 2023 nas três bases de dados identificadas, de acordo com a seguinte equação de pesquisa:

- Equação de pesquisa para a PubMed/MEDLINE: ((“radiotherapy”[MeSH Terms] OR “radiotherapy”[Title/Abstract] OR “radiation oncology”[MeSH Terms] OR “radiation oncology”[Title/Abstract])) AND ((“brain neoplasms”[MeSH Terms] OR “brain neoplasms”[Title/Abstract] OR “central nervous system neoplasms”[MeSH Terms] OR “central nervous system neoplasms”[Title/Abstract])) AND ((“cognitive dysfunction”[MeSH Terms] OR “cognitive dysfunction”[Title/Abstract] OR “neurological effects”[Title/Abstract])).
- Equação de pesquisa para a Scopus: ((TITLE-ABS-KEY (radiotherapy) OR KEY (radiotherapy) OR TITLE-ABS-KEY (“radiation oncology”)) AND ((TITLE-ABS-KEY (“brain neoplasm”) OR TITLE-ABS-KEY (“CNS neoplasm”)) AND ((TITLE-ABS-KEY (“cognitive effect\*”) OR TITLE-ABS-KEY (“neurological effect\*”))).
- Equação de pesquisa para a Web of Science: (TS=(radiotherapy) OR TS=(oncology)) AND ((TS=(“brain neoplasm\*”) OR TS=(“CNS brain tumor\*”) OR TS=(“central nervous system neoplasm\*”) AND ((TS=(“cognitive effect\*”) OR TS=(“neurological effect\*”))).

As equações de pesquisa mostram como os operadores booleanos “AND” e “OR” foram utilizados para combinar palavras-chave e refinar os resultados da pesquisa, garantindo a relevância dos artigos identificados. O objetivo foi encontrar estudos que fornecessem dados qualitativos e quantitativos<sup>23</sup> sobre os efeitos secundários tardios em doentes pediátricos com patologia do SNC, submetidos a RT externa.

A triagem inicial por títulos e resumos foi realizada com o auxílio da ferramenta *online Rayyan*, um *software* de auxílio em revisões sistemáticas e meta-análises<sup>24</sup>. A análise para a identificação de publicações relevantes foi realizada por dois

revisores, que examinaram os artigos de forma independente para a sua inclusão. Todas as divergências foram resolvidas por consenso e as divergências que não alcançaram o consenso foram resolvidas por um terceiro revisor.

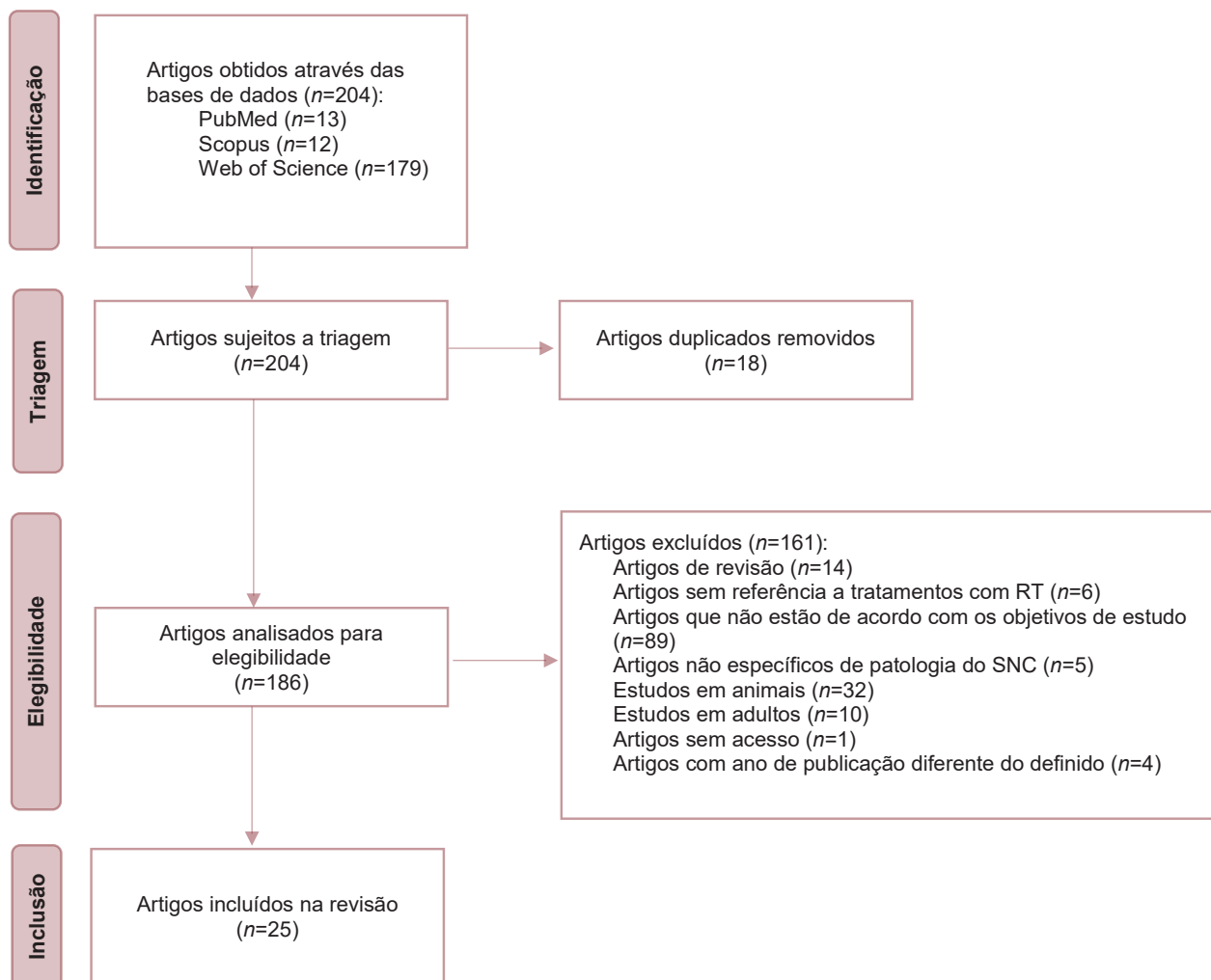
Informações referentes ao autor, ano de publicação, país de estudo, amostra populacional, tipo de estudo, objetivos, patologias do SNC, doses administradas, efeitos observados, forma de medição dos efeitos e principais conclusões do estudo foram recolhidas e encontram-se detalhadas na Tabela 1. De acordo com o objetivo da presente revisão, os dados foram organizados consoante os efeitos observados em cada estudo, posteriormente foi adicionada a patologia do SNC e as respetivas doses.

Dois autores avaliaram de forma independente os estudos selecionados, utilizando a ferramenta *Appraising the Evidence: reviewing disparate data systematically tool*, desenvolvida por Hawker *et al.*<sup>25</sup>. Através desta ferramenta, cada estudo foi avaliado em nove componentes, com uma pontuação

que variou entre 4 (Bom) e 1 (Muito Fraco), para obter uma pontuação final de qualidade que podia variar entre 9 e 36 pontos. As pontuações independentes foram verificadas quanto à consistência e as discrepâncias foram resolvidas com o outro autor. A pontuação final dos artigos elegíveis variou entre 26 e 35 pontos, com uma média de 31 pontos (*cf.* Tabela 2).

## Resultados

A pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science resultou em 204 estudos: 13 da PubMed/MEDLINE, 12 da Scopus e 179 da Web of Science. Procedeu-se à remoção dos estudos duplicados ( $n=18$ ), chegando ao total de 186 artigos. De acordo com os critérios PEOS foram excluídos 161 estudos, resultando em 25 artigos elegíveis para a presente revisão sistemática. A seleção detalhada dos estudos incluídos encontra-se detalhada na Figura 1<sup>19-20</sup>.



**Figura 1.** Processo de seleção de acordo com as *guidelines* do PRISMA<sup>19</sup>.

Tabela 1. Tabela de extração dos dados dos artigos incluídos no estudo e pontuação da análise de viés

Autores (ano de publicação)	Tipo de estudo	Amostra	País de estudo	Objetivos	Patologias tratadas	Dose administrada	Efeitos observados	Medição dos efeitos	Principais conclusões	Viés
McClellan <i>et al.</i> (2013) <sup>35</sup>	Descritivo	271	USA	Relatar efeitos físicos e cognitivos tardios.	Neuroblastoma em estadió inicial, linfoma de <i>Hodgkin</i> .	ND	Problemas de memória, de aprendizagem e dificuldades em concentração.	Inquérito a adultos sobreviventes.	O sexo feminino e maior intensidade de tratamento estão associados a mais efeitos, dificuldades cognitivas, de aprendizagem e concentração.	34
Mash <i>et al.</i> (2023) <sup>36</sup>	Comparativo	80 total-29 RTF e 51 RTP	USA	Examinar efeitos a longo prazo da RT, comparar os resultados entre a RTP e RTF.	Glioma do tronco encefálico, glioma de alto grau e ATRT.	RTP: variação de 45 a 59,4 Gy. RTF: variação de 30,6 a 59,4 Gy.	Declínio cognitivo, desempenho acadêmico e independência funcional.	Avaliações de desempenho cognitivo, desempenho acadêmico e independência funcional, neuroimagem.	Doentes tratados com RTP tiveram melhor desempenho em testes de memória verbal. Com RTF apresentaram efeitos tardios na cognição, com impacto em áreas como codificação, recuperação e regulação cognitiva.	31
Baudou <i>et al.</i> (2021) <sup>30</sup>	Prospetivo	90	França	Entender os efeitos estruturais, microestruturais, funcionais, vasculares e metabólicos da RT e o seu impacto nos diferentes sistemas de memória.	Ependimomas, meduloblastomas e gliomas de baixo grau.	ND	Défices neuropsicológicos com funções cognitivas e de memória afetadas a longo prazo.	RM e pela administração de testes de memória.	A RT em idade pediátrica pode ter impacto na estrutura e conectividade do cérebro, especialmente nas regiões que envolvem memória.	31
Corti <i>et al.</i> (2020) <sup>33</sup>	Comparativo	54 total-32 infratentorial e 22 supratentorial	Itália	Avaliar os efeitos da localização do tumor no desempenho cognitivo, investigar a influência da RT nas funções cognitivas e explorar as relações entre os domínios cognitivos e as habilidades académicas.	Tumores supratentoriais e infratentoriais.	Tumores supratentoriais: 59,4 Gy. Tumores infratentoriais: 60 Gy.	Impacto no desempenho cognitivo e nas funções executivas. A dose influenciou negativamente a atenção visual-espacial, a velocidade na leitura de textos e a realização de tarefas matemáticas, indicando impacto nas habilidades académicas.	Avaliações neuropsicológicas e académicas. Avaliação da atenção visual-espacial e desempenho em tarefas académicas, como a velocidade de leitura e realização de tarefas matemáticas.	A RT constitui um fator de risco para o desenvolvimento cognitivo. A capacidade de atenção e leitura podem melhorar ao longo do tempo, devido à diminuição dos efeitos do tratamento.	28
Limond <i>et al.</i> (2020) <sup>31</sup>	Longitudinal	58	França	Avaliar aspetos cognitivos, comportamentais e médicos.	Gliomas supratentoriais, craniofaringioma e astrocitomas.	ND	Sequelas cognitivas na aprendizagem, raciocínio, percepção visual, memória, atenção, velocidade de processamento, função executiva e desempenho académico.	Testes de habilidades cognitivas, emocionais e comportamentais, relatórios parentais.	Avaliar a qualidade de sobrevivência em crianças com menos de 5 anos é essencial para avaliar os efeitos provocados pelo tratamento.	26
Unnikrishnan <i>et al.</i> (2023) <sup>38</sup>	Comparativo	49 total-32 RTF e 17 RTP	USA	Analisar resultados neurocognitivos. Comparar os efeitos da RTP e RTF, considerando a etnia e o <i>status</i> socioeconómico dos doentes.	Meduloblastoma, ependimoma do sistema nervoso central, gliomas de baixo grau.	Meduloblastoma: 20 a 56,4 Gy. Ependimoma: 54 Gy. Gliomas de baixo grau: 37,8 a 59,4 Gy.	Alterações neurocognitivas. Implicações nos domínios cognitivos, como atenção complexa, velocidade de processamento, aprendizagem e memória, linguagem, funções perceptivo-motora e QI.	Testes neuropsicológicos. Relatórios de pais por meio da avaliação BRIEF.	Não foram encontradas diferenças significativas ( $p>0,05$ ) na função neurocognitiva entre os grupos de tratamento com RTF e RTP.	33
Roth <i>et al.</i> (2020) <sup>39</sup>	Análítico e demográfico	70	USA	Investigar os efeitos cognitivos e adaptativos em tumores cerebrais pediátricos tratados com RTP.	Gliomas de baixo grau, meduloblastomas, TNP, ependimomas, germinoma e craniofaringiomas.	ND	Efeitos tardios na função cognitiva, declínios no QI total, atenção, memória de trabalho e velocidade de processamento. Menor função adaptativa.	Testes neuropsicológicos, WISC, questionários preenchidos pelos pais. Análise da distribuição de dose.	Doentes tratados com RT para neuro-eixo apresentaram piores resultados cognitivos e adaptativos em comparação com aqueles tratados com RT local. A área de irradiação e dosimetria pode influenciar os resultados a longo prazo.	33
Yecies <i>et al.</i> (2019) <sup>40</sup>	Análítico e estatístico	7	USA	Analisar os efeitos a longo prazo. Avaliar as diferenças de fluxo sanguíneo e difusão de água no cérebro em comparação com crianças saudáveis.	Ependimoma infratentorial.	54-59 Gy.	Alterações significativas no fluxo sanguíneo cerebral e na difusão de água. As alterações podem estar relacionadas com os défices cognitivos observados a longo prazo.	RM ponderada em difusão e de FSCR.	O tratamento está associado a alterações significativas no coeficiente de difusão aparente e no FSCR do núcleo caudado e globo pálido ( $p=0,05$ e $p=0,02$ ), que podem estar relacionadas com défices neurocognitivos.	29
Robinson <i>et al.</i> (2014) <sup>41</sup>	Comparativo	32 total-17 sobreviventes e 15 saudáveis	USA	Identificar e investigar défices no funcionamento cognitivo, neurológico e as associações entre função cerebral e desempenho cognitivo.	ND	54-56 Gy.	Funcionamento cognitivo, função executiva, problemas de atenção.	Avaliações neuropsicológicas, RM funcional. Tarefa de inibição/troca de palavras coloridas, tarefa de troca de letras/números para medir a atenção, o funcionamento cognitivo e a função executiva.	Os doentes apresentaram dificuldades significativas na atenção, no funcionamento cognitivo e nas funções executivas em comparação com crianças saudáveis.	31
Doger de Speville <i>et al.</i> (2017) <sup>32</sup>	Análise exploratória	30	França	Explorar a associação entre défices cognitivos e dose total.	TFP	36-68 Gy	Alta dose nas regiões orbitofrontais está associada ao declínio da memória. O declínio na velocidade de processamento está relacionado com altas doses nas regiões temporais.	ACP e da distribuição de dose para identificar associações entre défices cognitivos e dose administrada.	Correlação positiva entre a radiação orbitofrontal e o declínio da memória de trabalho, entre o lobo temporal e uma velocidade de processamento mais lenta.	33
Kline <i>et al.</i> (2022) <sup>37</sup>	Longitudinal	118	USA	Identificar preditores de resultados neurocognitivos.	Tumores ependimário, gliomas de baixo grau, gliomas de alto grau.	ND	Formação de micro-hemorragias cerebrais, alterações na substância branca cerebral, impacto negativo na inteligência, velocidade de processamento e na função executiva.	Avaliações neurocognitivas.	Hidrocefalia e convulsões no momento do diagnóstico foram associadas a piores resultados neurocognitivos.	32
Moxon-Emre <i>et al.</i> (2021) <sup>26</sup>	Comparativo	94	Canadá	Avaliar a capacidade intelectual.	Meduloblastoma, ATRT, pineoblastoma e TNP.	23,4 Gy	Declínio na função intelectual. PAS associada a desempenho intelectual inferior em termos de QI, compreensão verbal e memória de trabalho.	Avaliações neurocognitivas. Avaliação do QI, compreensão verbal, raciocínio perceptivo, memória de trabalho e velocidade de processamento.	Presença de PAS associada a um declínio na função intelectual, compreensão verbal e memória de trabalho. Idade mais jovem no momento do diagnóstico e doses mais altas estão associadas a piores resultados neurocognitivos.	33
Ventura <i>et al.</i> (2018) <sup>42</sup>	Comparativo	65	USA	Examinar a função executiva e as habilidades académicas.	Meduloblastoma, glioma de baixo grau, craniofaringioma, ependimoma e germinoma.	ND	Na função intelectual, função executiva, habilidades académicas. Conectividade da substância branca no cérebro, levando a uma redução na velocidade de processamento e pior memória de trabalho.	Avaliação neuropsicológica, WISC, avaliações das competências académicas, como leitura, matemática e ortografia.	Crianças tratadas com RTP apresentaram desempenho intelectual e académico dentro da faixa média. Funções executivas, como atenção, estavam dentro dos limites normais.	33
Agbahiwe <i>et al.</i> (2017) <sup>43</sup>	Prospetivo	10	USA	Investigar os efeitos da RT nos volumes cerebrais. Avaliar a relação entre alterações nos volumes cerebrais e o desempenho neuropsicológico.	ND	ND	O volume cerebral aumentou com a idade e ao longo do tempo. Relação significativa entre a dose de radiação cerebral e o desempenho em testes de vocabulário.	RM. Avaliações de linguagem, memória, processamento visual e inteligência.	Foram encontradas relações significativas ( $p<0,05$ ) entre dose de radiação, volumes cerebrais e desenvolvimento de vocabulário.	29
Zureick <i>et al.</i> (2018) <sup>47</sup>	Exploratório	70	USA	Investigar as associações entre fatores de risco, dosimétricos e os resultados de memória em doentes tratados com RTP.	Meduloblastoma, glioma, craniofaringioma, ependimoma, germinoma, neurocitoma.	ND	Os testes de memória dos doentes permaneceram estáveis e dentro da normalidade ao longo do acompanhamento. Foi observada uma correlação entre a dosimetria do hipocampo esquerdo e uma diminuição na função de memória.	Foram utilizados testes de memória verbal e visual, como o <i>Children's Memory Scale</i> e o <i>Wechsler Memory Scale</i> .	Declínio significativo dos <i>scores</i> de memória verbal tardia ( $p=0,01$ ). Foi observada uma correlação entre a dosimetria do hipocampo esquerdo e os resultados de memória, sugerindo que planos de RTP que poupam o hipocampo esquerdo podem ajudar a preservar a capacidade de recuperação da memória.	32
Toussaint <i>et al.</i> (2019) <sup>34</sup>	<i>Case-matched cohort</i>	10	Dinamarca	Investigar a relação entre as doses de radiação em diferentes estruturas cerebrais e a cognição.	Craniofaringioma, ependimoma.	ND	Alterações neurocognitivas, da substância cinzenta e branca, associadas a défices neurocognitivos, na memória de trabalho, atenção e velocidade de processamento.	Testes estatísticos, para comparar as estimativas de pontuação de QI e os parâmetros de dose/volume entre os grupos de doentes.	A dose influenciou a capacidade cognitiva. Verificaram-se alterações neurocognitivas devido à proximidade de várias subestruturas cerebrais.	30
Moxon-Emre, Taylor <i>et al.</i> (2016) <sup>46</sup>	Retrospectivo	121	USA	Avaliar a função intelectual em função de diferentes protocolos de tratamento.	Meduloblastoma	45 a 55,4 Gy	Os doentes tratados com os protocolos de RT apresentaram declínio cognitivo ao longo do tempo.	Avaliar a estabilidade ou mudança nos <i>scores</i> de inteligência em função do tratamento com diferentes protocolos de radiação.	Associação entre perda auditiva e menor resultado intelectual, independentemente do protocolo utilizado. Doses mais altas de radiação apresentam piores resultados intelectuais.	34
Armstrong <i>et al.</i> (2013) <sup>50</sup>	Transversal	265	USA	Avaliar alterações da memória.	Leucemia linfoblástica aguda	18 Gy ou 24 Gy	Alterações da memória imediata e tardia em sobreviventes com dose prescrita de 24 Gy.	Testes neuropsicológicos, <i>Wechsler Memory Scale</i> , o Exame Breve de Estado Cognitivo. Avaliações médicas abrangentes e exames de neuroimagem estrutural e funcional.	Associação entre a exposição a doses mais altas e alterações da memória imediata e tardia.	31
Wagner <i>et al.</i> (2020) <sup>29</sup>	Descritivo	62	UK	Investigar os efeitos a longo prazo em tumores da fossa posterior.	Astrocitoma, meduloblastoma.	ND	Declínio cognitivo, impacto na integridade da substância branca do cérebro, menor QI.	Avaliações da função cognitiva. Testes de QI. Imagem por RM.	Efeitos adversos na função cognitiva, como declínio do QI, mais pronunciados no sexo feminino.	35
Redmond <i>et al.</i> (2018) <sup>49</sup>	Correlacional	20	USA	Examinar a sensibilidade da substância branca à radiação. Avaliar se menor dose em determinadas regiões da substância branca pode reduzir a toxicidade da RT craniana.	ND	44 Gy, variando de 12 Gy a 54 Gy.	Associações entre a difusão aparente e o desempenho em testes neuropsicológicos, como aprendizagem verbal e percepção visual, com menor desempenho em regiões específicas da substância branca.	Avaliações neuropsicológicas e imagem por RM.	Doentes tratados com RT craniana apresentaram um aumento significativo do coeficiente de difusão aparente. A maior dose no corpo caloso foi associada a alterações da anisotropia fracionada. A substância branca pode ser suscetível a lesões radioinduzidas com impacto na função cognitiva.	30
Landau <i>et al.</i> (2013) <sup>48</sup>	Retrospectivo	50	USA	Estudar os riscos associados à progressão da doença, à incidência e magnitude dos efeitos provenientes da terapêutica.	Ependimoma supratentorial	ND	Diferenças significativas ( $p=0,03$ ) nos valores de QI em crianças mais velhas, melhorias na aprendizagem verbal, auditiva-visual e desempenho académico.	Testes cognitivos para avaliar o QI, aprendizagem verbal, auditiva-visual e desempenho académico ao longo do tempo.	A idade no momento do tratamento teve impacto nos resultados cognitivos. Os valores médios de QI e desempenho académico (leitura, ortografia e matemática).	29
Fortin <i>et al.</i> (2017) <sup>27</sup>	Comparativo	50	Canadá	Prever a magnitude dos défices neurocognitivos e auditivos associados à RTP e RTF.	Craniofaringioma, glioma de alto grau.	54 Gy	A RTP resultou numa redução da dose média no cérebro o que se traduziu num ganho médio no QI. A probabilidade de perda auditiva foi menor com RTP em comparação com RTF.	Teste de QI, probabilidade de perda auditiva por ouvido. Comparação das distribuições de dose.	Os resultados sugerem que a RTP pode reduzir os efeitos adversos em doentes pediátricos, como défices neurocognitivos e perda auditiva, em comparação com RTF.	32
Eaton <i>et al.</i> (2021) <sup>45</sup>	<i>Case-matched cohort</i>	50	USA	Comparar os efeitos cognitivos da RTP em comparação com a RTF. Avaliar a inteligência, compreensão verbal, raciocínio perceptual, velocidade de processamento e memória de trabalho.	Meduloblastoma	54 a 55,8 Gy	Menos efeitos cognitivos após RTP em comparação com RTF.	Testes de inteligência, e de QI. Avaliações neuropsicológicas.	Doentes pediátricos tratados com RTP apresentaram <i>scores</i> de inteligência significativamente mais altos ( $p=0,021$ ) em comparação com os tratados com RTF.	31
Mash, Kahalley <i>et al.</i> (2023) <sup>44</sup>	Exploratório	22	USA	Investigar a preservação cognitiva em doentes, comparando os efeitos da RTP e RTF na integridade da substância branca do cérebro.	Meduloblastoma, TFP.	53,3 Gy para RTF e 53,5 Gy RTP.	Doentes tratados com RTF apresentaram maiores alterações na substância branca em comparação com os doentes tratados com RTP e com o grupo saudável. Os doentes tratados com RTP apresentaram melhores resultados cognitivos a longo prazo.	Avaliações neurocognitivas, testes neurocognitivos. RM ponderada em difusão.	Doentes tratados RTF apresentaram alterações da substância branca. A RTP pode levar a melhores resultados cognitivos a longo prazo.	31
Carrol <i>et al.</i> (2013) <sup>28</sup>	Transversal	120	UK	Avaliar apatia, QI e diagnósticos psiquiátricos.	TFP	ND	Menor QI	<i>Scores</i> AES, WISC.	Associação significativa entre apatia e menor QI, com maior prevalência no sexo feminino.	33

Abreviaturas: ATRT = Tumor teratoide/rabdoide atípico; BRIEF = Behavior Rating Inventory of Executive Function; FSCR = Fluxo sanguíneo cerebral regional; Gy = Gray; ND = Não disponível; ACP = Análise de componentes principais; TNP = Tumor neuroectodérmico primitivo; RTP = Radioterapia com prótons; QI = Quociente de inteligência; RM = Ressonância magnética; RT = Radioterapia; PAS = Perda auditiva sensorineural; TFP = Tumores da fossa posterior; WISC = Wechsler Intelligence Scale for Children; RTF = Radioterapia com fótons.

**Tabela 2.** Processo de avaliação da qualidade dos 26 artigos elegíveis utilizando a ferramenta Hawker *et al.*<sup>25</sup>

Autor, Ano e País	Resumo e Título	Introdução e Objetivos	Métodos e Dados	Amostragem	Análise de Dados	Ética e Viés	Resultados	Transferibilidade/generalidade	Implicações e Utilidade	Score
Carrol <i>et al.</i> (2013), UK	Good	Fair	Fair	Good	Good	Good	Good	Fair	Good	33
McClellan <i>et al.</i> (2013), USA	Good	Good	Good	Good	Good	Poor	Good	Good	Good	34
Mash <i>et al.</i> (2023), USA	Good	Fair	Good	Fair	Good	Poor	Good	Fair	Good	31
Kline <i>et al.</i> (2022), USA	Good	Fair	Good	Good	Good	Fair	Good	Fair	Fair	32
Baudou <i>et al.</i> (2021), França	Fair	Good	Good	Fair	Good	Fair	Fair	Fair	Good	31
Moxon-Emre <i>et al.</i> (2021), Canadá	Good	Fair	Good	Fair	Good	Fair	Good	Good	Good	33
Wagner <i>et al.</i> (2020), UK	Good	Good	Good	Fair	Good	Good	Good	Good	Good	35
Corti <i>et al.</i> (2020), Itália	Good	Good	Fair	Fair	Fair	Fair	Good	Fair	Good	28
Limond <i>et al.</i> (2020), França	Fair	Good	Fair	Poor	Fair	Poor	Fair	Fair	Fair	26
Unnikrishnan <i>et al.</i> (2023), USA	Good	Good	Good	Fair	Good	Fair	Good	Fair	Good	33
Roth <i>et al.</i> (2020), USA	Good	Good	Good	Fair	Good	Poor	Good	Fair	Good	33
Yecies <i>et al.</i> (2019), USA	Good	Good	Good	Very Poor	Good	Poor	Good	Fair	Fair	29
Robinson <i>et al.</i> (2014), USA	Good	Good	Good	Poor	Good	Poor	Good	Fair	Good	31
Ventura <i>et al.</i> (2018), USA	Good	Good	Good	Fair	Good	Fair	Good	Fair	Good	33
Agbahiwe <i>et al.</i> (2017), USA	Good	Good	Good	Very Poor	Fair	Poor	Good	Fair	Good	29
Doger de Speville <i>et al.</i> (2017), França	Good	Good	Good	Poor	Good	Good	Good	Fair	Good	33
Fortin <i>et al.</i> (2017), Canadá	Good	Good	Good	Fair	Fair	Fair	Good	Fair	Good	32
Mash, Kahalley <i>et al.</i> (2023), USA	Good	Good	Good	Poor	Good	Poor	Good	Fair	Good	31
Eaton <i>et al.</i> (2021), USA	Good	Good	Good	Fair	Fair	Fair	Fair	Fair	Good	31
Toussaint <i>et al.</i> (2019), Dinamarca	Good	Good	Good	Very Poor	Good	Poor	Good	Fair	Good	30
Moxon-Emre, Taylor <i>et al.</i> (2016), USA	Good	Good	Good	Good	Good	Poor	Good	Good	Good	34
Zureick <i>et al.</i> (2018), USA	Good	Good	Good	Fair	Good	Poor	Good	Fair	Good	32
Landau <i>et al.</i> (2013), USA	Good	Fair	Fair	Fair	Good	Poor	Good	Fair	Fair	29
Redmond <i>et al.</i> (2018), USA	Good	Fair	Good	Poor	Good	Poor	Good	Fair	Good	30
Armstrong <i>et al.</i> (2013), USA	Good	Fair	Fair	Good	Fair	Fair	Good	Good	Fair	31

Scores: Very Poor (1); Poor (2); Fair (3); Good (4).

A presente revisão aborda os efeitos cognitivos observados em 25 estudos com um total de 1.868 sobreviventes de tumores cerebrais pediátricos submetidos a RT. Os estudos selecionados foram desenvolvidos em países como o Canadá (dois)<sup>26-27</sup>, Reino Unido (dois)<sup>28-29</sup>, França (três)<sup>30-32</sup>, Itália (um)<sup>33</sup>, Dinamarca (um)<sup>34</sup> e Estados Unidos da América (16)<sup>35-50</sup>. Dos estudos elegíveis recolheram-se dados relativos aos efeitos cognitivos como efeitos secundários tardios.

### Alterações cognitivas

O declínio cognitivo abrange as áreas da função executiva, memória, atenção e velocidade de processamento. Alterações nestas áreas podem manifestar-se na vida quotidiana como problemas de organização, tomada de decisão, gestão do tempo, resolução de problemas e controlo emocional e comportamental, que terão também um impacto negativo no desenvolvimento social<sup>1,12</sup>.

Dos estudos incluídos vinte relatam declínio cognitivo<sup>26,29-43,46-47,50-51</sup>. Contudo, onze estudos não relatam a dose administrada<sup>29-32,34-35,37,39,42,47,51</sup>, um estudo não menciona a patologia do SNC que aborda<sup>41</sup> e um estudo não menciona a dose administrada ou a patologia<sup>43</sup>.

Dos estudos que mencionam a patologia do SNC, oito relatam estes efeitos em doentes com meduloblastoma<sup>29-30,38-39,42,46-47,51</sup>, oito estudos em doentes com ependimoma<sup>30,34,37-40,42,47</sup>, seis em doentes com craniofaringioma<sup>26,31,34,39,42,47</sup>, quatro em doentes com glioma de baixo grau<sup>30,37-39</sup>, três em doentes com germinoma<sup>39,42,47</sup>, dois em doentes com glioma de alto grau<sup>36-37</sup>, dois em doentes com astrocitoma<sup>29,31</sup>, um em doentes com tumores da fossa posterior (TFP)<sup>32</sup>, tumores supratentoriais e infratentoriais<sup>33</sup>, glioma supraselar<sup>31</sup>, glioma do tronco encefálico e tumor teratoide/rabdoide atípico (TTRA)<sup>36</sup>, linfoma de Hodgkin e neuroblastoma em estadio inferior<sup>35</sup>, tumor neuroectodérmico primitivo (TNP)<sup>39</sup>, neurocitoma<sup>47</sup> e leucemia linfoblástica aguda<sup>50</sup>.

Sete estudos mencionam as doses administradas. Para meduloblastoma, as doses variaram entre 20 e 56,4 Gy<sup>38,46</sup>, para ependimoma variaram entre 54 e 59 Gy<sup>38,40</sup>, para craniofaringioma a dose relatada foi de 54 Gy<sup>26</sup>, para glioma de baixo grau variaram de 37,8 a 59,4 Gy<sup>38</sup>, para glioma de alto grau, glioma do tronco encefálico e TTRA as doses para radioterapia com protões (RTP) variaram entre 45 e 59,4 Gy e com fotões (XRT) entre 30 e 59,4 Gy<sup>36</sup>; para tumores infratentoriais e supratentoriais, a dose foi de 59,4 Gy e 60 Gy, respetivamente<sup>33</sup>; para leucemia linfoblástica aguda, as doses administradas foram 18 Gy e 24 Gy<sup>50</sup>; para TFP, as doses variaram entre 36 e 68 Gy<sup>50</sup>. Para neurocitoma, TNP, linfoma de Hodgkin, neuroblastoma em estadio inicial, glioma supraselar, astrocitoma e germinoma, os estudos não mencionam as doses administradas<sup>29,31,35,39,42,47</sup>.

### Alterações neurocognitivas no desempenho académico

A capacidade de organização dos pensamentos, a resolução de problemas e a criação de estratégias para melhorar a aprendizagem de conteúdos é essencial para alcançar o sucesso académico. Um desempenho neurocognitivo adequado é essencial para a aquisição de competências e

conhecimentos; alterações a este nível podem resultar num menor desempenho académico<sup>1,42</sup>.

Dos estudos incluídos, sete relataram um menor desempenho académico nos doentes tratados com RT<sup>31,33,36,38,42,49,52</sup>. No entanto, dois estudos não mencionam a dose administrada<sup>31,42</sup>, um não menciona as patologias do SNC abordadas<sup>49</sup> e um não menciona a dose administrada nem a patologia<sup>52</sup>.

Dos estudos que mencionam a patologia do SNC, dois relatam este efeito em doentes com meduloblastoma<sup>38,42</sup>, ependimoma<sup>38,42</sup>, craniofaringioma<sup>31,42</sup> e glioma de baixo grau<sup>38,42</sup>, um estudo em doentes com germinoma<sup>42</sup>, glioma de alto grau<sup>36</sup>, astrocitoma<sup>31</sup>, tumor supratentorial e infratentorial<sup>33</sup>, glioma supraselar<sup>31</sup>, glioma do tronco encefálico e TTRA<sup>36</sup>.

Quatro estudos mencionaram as doses administradas. Para a patologia de meduloblastoma variaram entre 20 e 56,4 Gy<sup>38</sup>; para glioma de baixo grau as doses variaram de 37,8 e 59,4 Gy<sup>38</sup>; para glioma de alto grau, glioma do tronco encefálico e TTRA, as doses para RTP variaram de 45 a 59,4 Gy e XRT entre 30 e 59,4 Gy<sup>36</sup>; para tumores infratentoriais e supratentoriais, a dose foi de 59,4 Gy e 60 Gy, respetivamente<sup>33</sup>, e para ependimoma foi de 54 Gy<sup>38</sup>. Para craniofaringioma, glioma supraselar, astrocitoma e germinoma, os estudos não mencionam informação acerca das doses administradas<sup>31,42</sup>.

### Alterações do Quociente de Inteligência

Habitualmente, a função neurocognitiva pode ser medida com a realização de testes que avaliam o QI. Os défices no QI são evidentes em sobreviventes de tumores pediátricos de SNC um ano após o tratamento, com um potencial progressão entre cinco e sete anos<sup>1</sup>.

Dos estudos incluídos, oito relataram alterações do QI. Ainda assim, quatro estudos não mencionam a dose administrada e todos mencionam as patologias do SNC tratadas<sup>29,37,39,48</sup>. Dos oito estudos em que todos mencionam a patologia do SNC<sup>26,27,29,37-39,45,48</sup>, cinco relatam este efeito em doentes com meduloblastoma<sup>26,29,38-39,45</sup>, quatro em doentes com ependimoma<sup>37-39,48</sup>, três estudos para doentes com glioma de baixo grau<sup>37-39</sup>, dois para doentes com TNP<sup>26,39</sup>, glioma de alto grau<sup>27,37</sup>, craniofaringioma<sup>27,39</sup>, um estudo em doentes com TTRA e pineoblastoma<sup>26</sup>, TFP<sup>37</sup>, astrocitoma<sup>29</sup> e germinoma<sup>39</sup>.

Cinco estudos mencionaram as doses administradas. Para meduloblastoma, as doses variaram entre 20 e 56,4 Gy<sup>26,38,45</sup>; para TTRA, para pineoblastoma e TNP, a dose relatada foi de 23,4 Gy<sup>26</sup>; para gliomas de baixo grau, a dose variou entre 37,8 e 59,4 Gy<sup>38</sup> e para ependimomas<sup>38</sup>, gliomas de alto grau e craniofaringiomas<sup>27</sup>, a dose relatada foi de 54 Gy. Para astrocitoma, germinoma e para TFP, não foi mencionada a dose administrada<sup>29,37,39</sup>.

### Fatores que influenciam os efeitos secundários tardios da RT

Os estudos demonstram que os efeitos descritos anteriormente variam consoante a localização do tumor, tipo histológico, progressão tumoral, dose administrada<sup>26,32,34,39,43,47,49-50</sup> e tipo de partícula usada na administração do tratamento

<sup>32,43,50</sup>. Três artigos demonstram uma associação direta entre a exposição a doses mais altas e um maior impacto a nível cognitivo<sup>32,43,50</sup>.

### Outros efeitos cognitivos identificados

Foi observado que para além dos efeitos cognitivos, neurocognitivos e neurológicos, os artigos relatam outros efeitos, como: alterações endócrinas<sup>31,41,48,53</sup>, nomeadamente baixos níveis da hormona de crescimento<sup>31,53</sup> e hormonas sexuais<sup>53</sup>, hipotiroidismo<sup>31,53</sup> e puberdade precoce<sup>31</sup>; distúrbios músculo-esqueléticos, como hemiplegia e hemiparesia<sup>41</sup>; perda auditiva e ototoxicidade<sup>26,27,41,54-55</sup>. Outros estudos mencionam alterações estruturais a nível cerebral induzidas pela RT, como calcificações, desmielinização e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, alterações no fluxo sanguíneo cerebral e na difusão de água, alterações da substância branca, substância cinzenta e micro hemorragias cerebrais. Contudo, é importante ressaltar que estes últimos podem afetar, de forma indireta, o desempenho neurológico, a função executiva, a memória, a velocidade de processamento e o desempenho académico<sup>29,32,34,37,44,52,56-58</sup>.

### Discussão

Ao longo dos anos foram desenvolvidos estudos que revelaram que doentes pediátricos com tumores do SNC sujeitos a RT apresentavam efeitos cognitivos a longo prazo. Défices neuropsicológicos, neurocognitivos, cognitivos, da função executiva, intelectual, dificuldades de integração social, dificuldades na realização das atividades diárias, desenvolvimento académico e qualidade de vida são alguns dos efeitos relatados em diversos estudos. A RT pode levar a uma redução na velocidade de processamento, redução da memória e défices de atenção<sup>26,29-31,34-35,37,39-42,46-47,50</sup>. Estudos indicam uma associação relevante entre a dose administrada e o desempenho dos doentes em avaliações neuropsicológicas, testes de vocabulário e medição do QI<sup>26,32,35,43,50</sup>, sendo que demonstraram pior desempenho e pontuações mais baixas nestes testes quando comparados com crianças saudáveis<sup>26,28-29,35,39,43-44,48-49</sup>. O estudo de Carrol *et al.*, por exemplo, relata que existe uma associação entre apatia e um menor QI verbal<sup>28</sup>. Há ainda alguns autores que associam efeitos na função cognitiva mais pronunciados a um menor score de QI no sexo feminino<sup>28-29</sup>. Moxon-Emre *et al.* Relataram ainda que a idade mais jovem no momento do diagnóstico está geralmente associada a piores resultados neurocognitivos e sociais<sup>26</sup>.

Speville *et al.* revelaram que altas taxas de dose nas regiões orbitofrontais estão associadas ao declínio da memória e o declínio na velocidade de processamento está relacionado com as regiões temporais<sup>32</sup>. O estudo de Toussaint *et al.*, por seu turno, veio confirmar que as alterações neurocognitivas após a RT se devem à proximidade das estruturas cerebrais<sup>34</sup>.

Em discordância, a investigação de Landau *et al.* relata melhorias nas capacidades de aprendizagem verbal, auditiva-visual e competências académicas dez anos após terapêutica. Devido à diminuição da intensidade dos efeitos do

tratamento ao longo do tempo, Corti *et al.* afirmaram que as competências de atenção e leitura podem melhorar<sup>33,48</sup>.

Os efeitos foram avaliados através de testes neuropsicológicos<sup>31,37,41-42,48-50</sup>, escalas de inteligência e memória, como a *Wechsler Intelligence Scale for Children*<sup>28,39,41-43,46,50</sup>, classificação internacional de funcionalidade de crianças e jovens, inquéritos e autorrelatos<sup>31,35,39</sup>, testes para verificar a compreensão linguística, de leitura, raciocínio e ortografia<sup>26,33,41-42,48</sup>, avaliação por imagem de ressonância magnética (RM)<sup>29-30,40-41,43,49-50</sup>, testes de QI e testes estatísticos<sup>26,28-29,34,48</sup>. Speville *et al.* afirmaram ter utilizado a análise de Componentes Principais (PCA) para agrupar regiões irradiadas correlacionadas de modo a identificar associações entre défices cognitivos específicos e doses nas diferentes regiões cerebrais<sup>32</sup>. Também o estudo de Robinson *et al.* revela ter realizado testes de inibição/troca de palavras coloridas, tarefa de troca de letras/números para medir a atenção, o desempenho cognitivo e a função executiva, sendo que os sobreviventes obtiveram um desempenho pior nestes testes<sup>41</sup>.

Em relação à RTP, devido às suas diferentes propriedades físicas, esta pode poupar os tecidos adjacentes ao volume alvo. Alguns estudos comparativos demonstram que a dose depositada nos tecidos saudáveis pode ser reduzida, traduzindo-se em ganhos e benefícios referentes aos efeitos cognitivos, ao desempenho nos testes de avaliação cognitiva e de QI<sup>27,45</sup>. Esta terapêutica pode reduzir os efeitos adversos, como défices neurocognitivos e de memória, permite aos doentes obter um QI, um desempenho verbal e não verbal significativamente mais altos ( $p=0,034$ ) em comparação com a XRT<sup>27,47</sup> e resultados semelhantes quando comparados ao grupo de crianças saudáveis<sup>44</sup>. Contudo, Eaton *et al.* relatam não terem sido observadas diferenças significativas em relação à velocidade de processamento e memória de trabalho entre os grupos de doentes tratados com RTP e XRT<sup>45</sup>. Também Unnikrishnan *et al.* revelaram que não foram encontradas diferenças significativas ( $p>0,05$ ) nos scores neurocognitivos<sup>38</sup>. O impacto da RTP foi avaliado através de testes neuropsicológicos<sup>36,38,44-45</sup>, avaliação do desempenho cognitivo, função social, desempenho académico, neuroimagem por RM<sup>36,44</sup>, relatos dos pais sobre o comportamento e a função executiva dos seus filhos, avaliação através do *Behavior Rating Inventory of Executive Function*<sup>38</sup>, testes de QI<sup>27,45</sup>, testes de memória através de escalas como a *Children's Memory Scale* e a *Wechsler Memory Scale*<sup>47</sup> e pela comparação de distribuições de dose entre os planos terapêuticos<sup>32</sup>.

### Conclusão

Este estudo conclui que a RT tem impacto no desenvolvimento cognitivo e pode influenciar a qualidade de vida dos doentes pediátricos com tumores do SNC, resultando em diversos efeitos cognitivos tardios. Foram identificados como efeitos: défices neuropsicológicos, neurocognitivos, cognitivos, na função executiva, intelectual, dificuldades de integração social, dificuldades na realização das atividades diárias, pior memória de trabalho, problemas de atenção, desempenho académico, menor velocidade de processamento e QI. Foram identificados outros efeitos tardios como,

por exemplo, efeitos endócrinos, distúrbios músculo-esqueléticos e perda auditiva.

Demonstrou-se que doentes tratados com RTP apresentaram menor dose nos tecidos adjacentes e, consequentemente, menos efeitos secundários comparativamente à XRT.

É crucial que os profissionais avaliem os efeitos adversos a longo prazo da RT em doentes pediátricos com tumores do SNC, podendo adequar medidas preventivas, implementar estratégias de acompanhamento, intervenção e novas abordagens terapêuticas para mitigar estes efeitos. Neste âmbito sugere-se investigar em maior escala e detalhe as vantagens e desvantagens da RTP, avaliando o risco-benefício associado à terapêutica. A abordagem multidisciplinar pode ser útil, permitindo que os doentes sejam acompanhados por terapeutas de várias áreas, nomeadamente psicólogos, terapeutas da fala e pedopsiquiatras.

Entre os estudos elegíveis, a ausência de informações sobre as doses administradas e/ou as patologias tratadas foi identificada como uma limitação. Além disso, alguns estudos apresentam amostras reduzidas, o que pode limitar a representatividade dos resultados. São necessários mais estudos que descrevam em detalhe os efeitos cognitivos da RT para melhor compreender quais as áreas do desenvolvimento cognitivo mais suscetíveis a lesões radioinduzidas e que estão dependentes da dose total administrada. Estudos longitudinais futuros que incluam os domínios funcionais, como o desenvolvimento cognitivo, são uma mais-valia para uma melhor compreensão dos efeitos tardios observados.

**Contributo dos autores.** Conceptualização, RC e RM; metodologia, MC, RC e RM; validação, MC; investigação, RC e RM; visualização, MC; redação do draft original, RC e RM; revisão, validação e edição do texto final, MC, RC e RM.

## Referências bibliográficas

- Pancaldi A, Pugliese M, Migliozi C, Blom J, Cellini M, Iughetti L. Neuropsychological outcomes of children treated for brain tumors. *Children (Basel)*. 2023;10(3):472.
- Srsich AR, McCurdy MD, Fantozzi PM, Hocking MC. Predicting neuropsychological late effects in pediatric brain tumor survivors using the Neurological Predictor Scale and the Pediatric Neuro-Oncology Rating of Treatment Intensity. *J Int Neuropsychol Soc*. 2024;30(4):380-8.
- Roddy E, Mueller S. Late effects of treatment of pediatric central nervous system tumors. *J Child Neurol*. 2016;31(2):237-54.
- Suneja G, Poorvu PD, Hill-Kayser C, Lustig RA. Acute toxicity of proton beam radiation for pediatric central nervous system malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1431-6.
- Jimenez RB, Ahmed S, Johnson A, Thomas H, Depauw N, Horick N, *et al*. Proton radiation therapy for pediatric craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;110(5):1480-7.
- Song S, Park HJ, Yoon JH, Kim DW, Park J, Shin D, *et al*. Proton beam therapy reduces the incidence of acute haematological and gastrointestinal toxicities associated with craniospinal irradiation in pediatric brain tumors. *Acta Oncol*. 2014;53(9):1158-64.
- Lócsei Z, Farkas R, Farkas KB, Sebestyén K, Sebestyén Z, Musch Z, *et al*. Assessment of the results and hematological side effects of 3D conformal and IMRT/ARC therapies delivered during craniospinal irradiation of childhood tumors with a follow-up period of five years. *BMC Cancer*. 2020;20(1):702.
- Lenzen A, Sosa RM, Habiby R, DiPatri Jr AJ, Smiley NP. Pediatric central nervous system tumor diagnosis, complications, and emergencies. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2018;19(2):153-61.
- Beijer JG, Kok JL, Janssens GO, Streefkerk N, de Vries AC, Slagter C, *et al*. Adverse late health outcomes among children treated with 3D radiotherapy techniques: study design of the Dutch pediatric 3D-RT study. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023;6(2):e1620.
- Zaghloul MS, Eldebawy E, Ahmed S, Mousa AG, Amin A, Refaat A, *et al*. Hypofractionated conformal radiotherapy for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a randomized controlled trial. *Radiother Oncol*. 2014;111(1):35-40.
- Önal G, Huri M. Cognitive functions of children with brain tumor in the treatment process. *Br J Occup Ther*. 2021;84(3):164-72.
- Nguyen T, Mueller S, Malbari F. Review: Neurological complications from therapies for pediatric brain tumors. *Front Oncol*. 2022;12:853034.
- Seidel C, Heider S, Hau P, Glasow A, Dietzsch S, Kortmann RD. Radiotherapy in medulloblastoma: evolution of treatment, current concepts and future perspectives. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23):5945.
- Alessi I, Caroleo AM, de Palma L, Mastronuzzi A, Pro S, Colafati GS, *et al*. Short and long-term toxicity in pediatric cancer treatment: central nervous system damage. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1540.
- Foster M, Kamaly-Asl I, Stivaros S, Kelsey A, Gattamenini R, Kilday JP. Primary cerebral histiocytic sarcoma in childhood: a case report of protracted survival and review of the literature. *Childs Nerv Syst*. 2015;31(12):2363-8.
- McAleer MF, Brown PD. Neurocognitive function following therapy for low-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol*. 2015;25(3):210-8.
- Gordon D, Maria BL. Molecular advances and targeted therapies for pediatric central nervous system tumors. *J Child Neurol*. 2021;36(1):5-29.
- Michiels EM, Schouten-Van Meeteren AY, Doz F, Janssens GO, van Dalen EC. Chemotherapy for children with medulloblastoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD006678.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
- Munn Z, Stern C, Aromataris E, Lockwood C, Jordan Z. What kind of systematic review should I conduct? A proposed typology and guidance for systematic review.



- wers in the medical and health sciences. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18(1):5.
21. Dhammi IK, Kumar S. Medical subject headings (MeSH) terms. *Indian J Orthop.* 2014;48(5):443-4.
  22. Pereira VG, Utagawa CY, Gambarato BC. O uso de descritores em artigos científicos na área de educação em saúde [The use of subject headings in scientific articles in the field of health education]. *Rev Saúde Dig Tecnol Educ.* 2018;3(1):27-40. Portuguese
  23. Álvares M. Introdução à investigação quantitativa e análise SPSS [Internet]. Lisboa: Universidade Aberta; 2021. Available from: <http://hdl.handle.net/10400.2/10529>
  24. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan: a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.
  25. Hawker S, Payne S, Kerr C, Hardey M, Powell J. Appraising the evidence: reviewing disparate data systematically. *Qual Health Res.* 2002;12(9):1284-99.
  26. Moxon-Emre I, Dahl C, Ramaswamy V, Bartels U, Tabori U, Huang A, *et al.* Hearing loss and intellectual outcome in children treated for embryonal brain tumors: implications for young children treated with radiation sparing approaches. *Cancer Med.* 2021;10(20):7111-25.
  27. Fortin D, Tsang D, Ng A, Laperriere N, Hodgson DC. Monte Carlo-driven predictions of neurocognitive and hearing impairments following proton and photon radiotherapy for pediatric brain-tumor patients. *J Neurooncol.* 2017;135(3):521-8.
  28. Carroll C, Watson P, Spoudeas HA, Hawkins MM, Walker DA, Clare IC, *et al.* Prevalence, associations, and predictors of apathy in adult survivors of infantile (<5 years of age) posterior fossa brain tumors. *Neuro Oncol.* 2013;15(4):497-505.
  29. Wagner AP, Carroll C, White SR, Watson P, Spoudeas HA, Hawkins MM, *et al.* Long-term cognitive outcome in adult survivors of an early childhood posterior fossa brain tumour. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(10):1763-73.
  30. Baudou E, Pariente J, Péran P, Tensaouti F, Pollidoro L, Meligne D, *et al.* A prospective behavioral and imaging study exploring the impact on long-term memory of radiotherapy delivered for a brain tumor in childhood and adolescence. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2021;33:7-14.
  31. Limond J, Thomas S, Bull KS, Calaminus G, Lemiere J, Traunwieser T, *et al.* Quality of survival assessment in European childhood brain tumour trials, for children below the age of 5 years. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;25:59-67.
  32. Doger de Speville E, Robert C, Perez-Guevara M, Grigis A, Bolle S, Pinaud C, *et al.* Relationships between regional radiation doses and cognitive decline in children treated with cranio-spinal irradiation for posterior fossa tumors. *Front Oncol.* 2017;7:166.
  33. Corti C, Urgesi C, Massimino M, Gandola L, Bardoni A, Poggi G. Effects of supratentorial and infratentorial tumor location on cognitive functioning of children with brain tumor. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(3):513-24.
  34. Toussaint L, Indelicato DJ, Stokkevåg CH, Lassen-Ramshad Y, Pedro C, Mikkelsen R, *et al.* Radiation doses to brain substructures associated with cognition in radiotherapy of pediatric brain tumors. *Acta Oncol.* 2019;58(10):1457-62.
  35. McClellan W, Klemp JR, Krebill H, Ryan R, Nelson EL, Panicker J, *et al.* Understanding the functional late effects and informational needs of adult survivors of childhood cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2013;40(3):254-62.
  36. Mash LE, Kahalley LS, Okcu MF, Grosshans DR, Paulino AC, Stancel H, *et al.* Superior verbal learning and memory in pediatric brain tumor survivors treated with proton versus photon radiotherapy. *Neuropsychology.* 2023;37(2):204-17.
  37. Kline C, Stoller S, Byer L, Samuel D, Lupo JM, Morrison MA, *et al.* An integrated analysis of clinical, genomic, and imaging features reveals predictors of neurocognitive outcomes in a longitudinal cohort of pediatric cancer survivors, enriched with CNS tumors (Rad ART Pro). *Front Oncol.* 2022;12:874317.
  38. Unnikrishnan S, Yip AT, Qian AS, Salans MA, Yu JD, Huynh-Le MP, *et al.* Neurocognitive outcomes in multiethnic pediatric brain tumor patients treated with proton versus photon radiation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2023;45(7):e837-46.
  39. Roth AK, Ris MD, Orobio J, Xue J, Mahajan A, Paulino AC, *et al.* Cognitive mediators of adaptive functioning outcomes in survivors of pediatric brain tumors treated with proton radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(2):e28064.
  40. Yecies D, Azad TD, Esparza R, Quon JL, Forkert ND, MacEachern SJ, *et al.* Long-term supratentorial radiologic effects of surgery and local radiation in children with infratentorial ependymoma. *World Neurosurg.* 2019;122:e1300-4.
  41. Robinson KE, Pearson MM, Cannistraci CJ, Anderson AW, Kuttesch JF, Wymer K, *et al.* Neuroimaging of executive function in survivors of pediatric brain tumors and healthy controls. *Neuropsychology.* 2014;28(5):791-800.
  42. Ventura LM, Grieco JA, Evans CL, Kuhlthau KA, MacDonald SM, Tarbell NJ, *et al.* Executive functioning, academic skills, and quality of life in pediatric patients with brain tumors post-proton radiation therapy. *J Neurooncol.* 2018;137(1):119-26.
  43. Agbahiwe H, Rashid A, Horska A, Mahone EM, Lin D, McNutt T, *et al.* A prospective study of cerebral, frontal lobe, and temporal lobe volumes and neuropsychological performance in children with primary brain tumors treated with cranial radiation. *Cancer.* 2017;123(1):161-8.
  44. Mash LE, Kahalley LS, Raghubar KP, Goodrich-Hunsaker NJ, Abildskov TJ, De Leon LA, *et al.* Cognitive sparing in proton versus photon radiotherapy for pediatric brain tumor is associated with white matter integrity: an exploratory study. *Cancers (Basel).* 2023;15(6):1844.
  45. Eaton BR, Fong GW, Ingerski LM, Pulsifer MB, Goyal S, Zhang C, *et al.* Intellectual functioning among case-matched cohorts of children treated with proton or photon radiation for standard-risk medulloblastoma. *Cancer.* 2021;127(20):3840-6.
  46. Moxon-Emre I, Taylor MD, Bouffet E, Hardy K, Campen CJ, Malkin D, *et al.* Intellectual outcome in mole-

- cular subgroups of medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(34):4161-70.
47. Zureick AH, Evans CL, Niemierko A, Grieco JA, Nichols AJ, Fullerton BC, *et al*. Left hippocampal dosimetry correlates with visual and verbal memory outcomes in survivors of pediatric brain tumors. *Cancer*. 2018;124(10):2238-45.
48. Landau E, Boop FA, Conklin HM, Wu S, Xiong X, Merchant TE. Supratentorial ependymoma: disease control, complications, and functional outcomes after irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(4):e193-9.
49. Redmond KJ, Hildreth M, Sair HI, Terezakis S, McNutt T, Kleinberg L, *et al*. Association of neuronal injury in the genu and body of corpus callosum after cranial irradiation in children with impaired cognitive control: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(5):1234-42.
50. Armstrong GT, Reddick WE, Petersen RC, Santucci A, Zhang N, Srivastava D, *et al*. Evaluation of memory impairment in aging adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(12):899-907.
51. Ottensmeier H, Zimolong B, Wolff JE, Ehrich J, Galley N, von Hoff K, *et al*. Neuropsychological short assessment of disease- and treatment-related intelligence deficits in children with brain tumours. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(3):298-307.
52. Weusthof K, Lüttich P, Regnery S, König L, Bernhardt D, Witt O, *et al*. Neurocognitive outcomes in pediatric patients following brain irradiation. *Cancers (Basel)*. 2021;13(14):3538.
53. Lassaletta A, Bouffet E, Mabbott D, Kulkarni AV. Functional and neuropsychological late outcomes in posterior fossa tumors in children. *Childs Nerv Syst*. 2015;31(10):1877-90.
54. Schreiber JE, Gurney JG, Palmer SL, Bass JK, Wang M, Chen S, *et al*. Examination of risk factors for intellectual and academic outcomes following treatment for pediatric medulloblastoma. *Neuro Oncol*. 2014;16(8):1129-36.
55. Heitzer AM, Villagran AM, Raghubar K, Brown AL, Camet ML, Ris MD, *et al*. Effect of sensorineural hearing loss on neurocognitive and adaptive functioning in survivors of pediatric embryonal brain tumor. *J Neurooncol*. 2020;146(1):147-56.
56. Sleurs C, Jacobs S, Counsell SJ, Christiaens D, Tournier JD, Sunaert S, *et al*. Brain network hubs and cognitive performance of survivors of childhood infratentorial tumors. *Radiother Oncol*. 2021;161:118-25.
57. Tso WW, Hui ES, Lee TM, Liu AP, Ip P, Vardhanabhuti V, *et al*. Brain microstructural changes associated with neurocognitive outcome in intracranial germ cell tumor survivors. *Front Oncol*. 2021;11:573798.
58. Docking KM, Knijnenik SR. Prospective longitudinal decline in cognitive-communication skills following treatment for childhood brain tumor. *Brain Inj*. 2021;35(11):1472-9.

#### Conflito de interesses

Os autores declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

Artigo recebido em 25.06.2024 e aprovado em 17.10.2024