

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

FERNANDA HENRIQUES SOARES IOCKEN

PERDA COGNITIVA E DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE ENTRE MULHERES TRATADAS PARA O CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Rio de Janeiro

2022

FERNANDA HENRIQUES SOARES IOCKEN

PERDA COGNITIVA E DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE ENTRE MULHERES TRATADAS PARA O CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do título de Mestre em Pesquisa Clínica.

Orientador: Rodolfo de Almeida Lima Castro

Coorientadora: Susanne Crocamo Ventilari da Costa

Rio de Janeiro

2022

Henriques Soares Iocken, Fernanda.

Perda cognitiva e qualidade de vida relacionada à saúde entre mulheres tratadas para o câncer de mama: Uma revisão sistemática / Fernanda Henriques Soares Iocken. - Rio de Janeiro, 2022.

39 f.; il.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, 2022.

Orientador: Rodolfo de Almeida Lima Castro.

Co-orientadora: Susanne Crocamo Ventilari da Costa.

Bibliografia: f. 34-38

1. Disfunção Cognitiva. 2. Neoplasias da mama. 3. Qualidade de vida. I. Título.

FERNANDA HENRIQUES SOARES IOCKEN

PERDA COGNITIVA E DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE ENTRE MULHERES TRATADAS PARA O CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do título de Mestre em Pesquisa Clínica.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a Cláudia Maria Valete Rosalino (Presidente/ revisora)

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof^a: Dr^a. Ananda Dutra da Costa (Membro/ revisora)

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof^a. Dr^a. Marília Santini de Oliveira (Membro)

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC)

Prof^a Dr^a Mirian Miranda Cohen (Suplente)

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo à Deus por estar sempre comigo, me fazendo acreditar que era possível terminar o trabalho apesar de todos os desafios.

Ao meu marido Luiz, pelo apoio de todas as horas, pela compreensão da ausência nos finais de semana, pelo cuidado com nossas filhas quando eu precisava estudar.

Às minhas filhas, que mesmo com pouca idade foram capazes de entender a importância de cumprir com mais essa etapa.

À co-orientadora a amiga Dra Susanne Crocamo pela paciência e carinho durante esse período e nos mais de 10 anos que trabalhamos juntas.

Ao meu orientador Rodolfo, pela compreensão em relação os meus horários e por ter se disponibilizado aos finais de semana para me orientar.

E por fim, à minha mãe, que além de inspirar esse trabalho é meu exemplo de fortaleza e enfrentou o câncer sempre acreditando que tudo ia dar certo. Te amo Mãe!

RESUMO

Introdução. O câncer de mama é um problema relevante no campo da saúde pública. É o mais prevalente de todos os cânceres entre as mulheres e no Brasil. As estimativas de incidência de câncer de mama para o triênio de 2020-2022 são de 66.280 casos novos segundo dados do Instituto Nacional do Câncer. As terapias adjuvantes sistêmicas mais frequentemente utilizadas em câncer de mama são a quimioterapia e a hormônio terapia, que podem apresentar efeitos colaterais de curta ou longa duração, reversíveis ou definitivos como os déficits cognitivos. É comum após o tratamento quimioterápico, queixas de pacientes como memória e atenção prejudicadas, menor velocidade de pensamento, dificuldades de lembrar palavras chaves, além de outras funções cognitivas básicas, o que impactam na qualidade de vida dos pacientes. O presente trabalho objetiva a realização de uma revisão sistemática da literatura sobre alteração de cognição em pacientes que realizaram tratamento sistêmico para o câncer de mama e a produção de uma síntese estatística dos dados pela meta-análise.

Métodos. Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com o PRISMA, com busca nas seguintes bases de dados, PubMed®, Embase e Cochrane Library até abril de 2022. Os termos utilizados para a busca foram disfunção cognitiva, carcinoma de mama, qualidade de vida. Foram considerados critérios de inclusão: estudos clínicos randomizados e não randomizados e estudos de coorte, que: i) incluíram pacientes em tratamento para o câncer de mama; ii) fizeram avaliação por questionário antes e após a terapêutica sistêmica adjuvante; iii) excluíram pacientes metastáticos e/ ou com doenças que alterasse o aspecto cognitivo como Alzheimer. Para a meta-análise foram utilizados modelos de efeitos aleatórios pelo software Stata. **Resultados.** 13 estudos foram incluídos nesta revisão. Destes apenas um fez a avaliação do impacto na qualidade de vida nas mulheres submetidas ao tratamento para o câncer de mama. Todos os outros 12 estudos constataram o déficit cognitivo nas pacientes. Oito estudos não descreveram se a pacientes fez uso ou não de hormonioterapia. Aos cinco estudos que citaram essa terapia, não esclareceram em qual período e por quanto tempo depois da quimioterapia esta terapia foi utilizada não sendo possível por tanto determinar a contribuição do hormônio ao dano cognitivo O esquema quimioterápico que demonstrou mais impacto na cognição, foi o que continha taxanos. **Conclusões.** Os resultados reafirmam o dano cognitivo pós quimioterapia, porém os estudos em sua maioria não fizeram a associação com a qualidade de vida das pacientes, um aspecto muito importante

Palavras-chaves: Disfunção cognitiva; Neoplasias da Mama; Qualidade de vida.

ABSTRACT

Background. Breast cancer is a relevant problem in the public health field. It is the most prevalent of all cancers among women and in Brazil. Estimates of breast cancer incidence for the 2020-2022 triennium are 66.280 new cases according to National Institute of Cancer data. The most frequently used systemic adjuvant therapies in breast cancer are chemotherapy and hormone therapy, which may present short- or long-term, reversible or definitive side effects such as cognitive deficits. It is common after chemotherapy, complaints from patients such as impaired memory and attention, lower speed of thinking, difficulties in remembering key words, and other basic cognitive functions, which impact the quality of life of patients. The present work aims to conduct a systematic review of the literature on cognition alteration in patients who underwent systemic treatment for breast cancer and the production of a statistical synthesis of the data by meta-analysis. **Methods.** A systematic review was carried out according to PRISMA, with search in the following databases, PubMed®, Embase and Cochrane Library until April 2022. The terms used for the search were cognitive dysfunction, breast carcinoma, quality of life. Inclusion criteria were: randomized and non-randomized clinical trials and cohort studies, which: i) included patients undergoing treatment for breast cancer; ii) were evaluated by questionnaire before and after adjuvant systemic therapy; iii) excluded metastatic patients and/or with diseases that altered the cognitive aspect such as Alzheimer's. For the meta-analysis, random effects models were used by stata software. **Results.** 13 studies were included in this review. Of these, only one evaluated the impact on quality of life in women undergoing treatment for breast cancer. All other twelve studies found cognitive deficit in patients. Eight studies did not describe whether or not patients used hormone therapy. Five studies cited this therapy, but did not clarify in what period and for how long after chemotherapy this therapy was used and it was not possible to determine the contribution of the hormone to cognitive damage. The chemotherapy regimen that showed most impact on cognition, was that one contained taxane. **Conclusions.** The results reaffirm cognitive damage after chemotherapy. However, most studies did not associated with the quality of life of patients, a very important aspect.

Keywords: Cognitive dysfunction; Breast Neoplasms; Quality of life.

Lista de Figuras

Figura 1. Estimativa de novos casos de câncer no mundo para 2020.	13
Figura 2. Padrões Globais de Câncer considerando o sexo feminino.	14
Figura 3. Carga Global de Doenças 2019 (GBD).....	16
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos (Prisma 2020).	30
Figura 5. Justificativa para exclusão dos artigos não selecionados.	31
Figura 6. Origem dos artigos selecionados.....	32
Figura 7. Meta-análise da proporção de mulheres com perda cognitiva após quimioterapia para câncer de mama por subgrupos de esquemas quimioterápicos.....	32

Lista de Tabelas

Tabela 1. Proporção de mulheres com dano cognitivo após quimioterapia para o câncer de mama	15
Tabela 2. Descrição dos treze estudos analisados.....	26
Tabela 3. Avaliação da qualidade dos estudos	27
Tabela 4. Avaliação da qualidade de vida por estudo que utilizou o questionário <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Function</i>	27

Lista de siglas e abreviaturas

DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHEAS	Dehidroepiandrosterona Sulfatada
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire</i>
FACT-Cog	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function</i>
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor-type (+ or -)</i>
HR	<i>Hormone Receptor (+ or -)</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
M	Metástases regionais
MeSH	<i>Subject Heading Term</i>
N	Linfonodos regionais
OTH	Comentários de outras pessoas
PCA	Habilidades cognitivas percebidas
PCI	Défices Cognitivos Percebidos
QdV	Qualidade de vida
RS	Revisão Sistemática
SNC	Sistema Nervoso Central
T	Tamanho do tumor

SUMÁRIO

Lista de Figuras	8
Lista de Tabelas	9
Lista de siglas e abreviaturas	10
1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1. CÂNCER DE MAMA.....	14
1.2. TRATAMENTO E IMPACTO NA COGNIÇÃO.....	16
1.3. TRATAMENTO E IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA	18
2. JUSTIFICATIVA	20
3. OBJETIVOS.....	22
4. METODOLOGIA.....	23
5. RESULTADOS.....	25
6. DISCUSSÃO.....	35
7. CONCLUSÕES.....	37
8. REFERÊNCIAS	38

1. INTRODUÇÃO

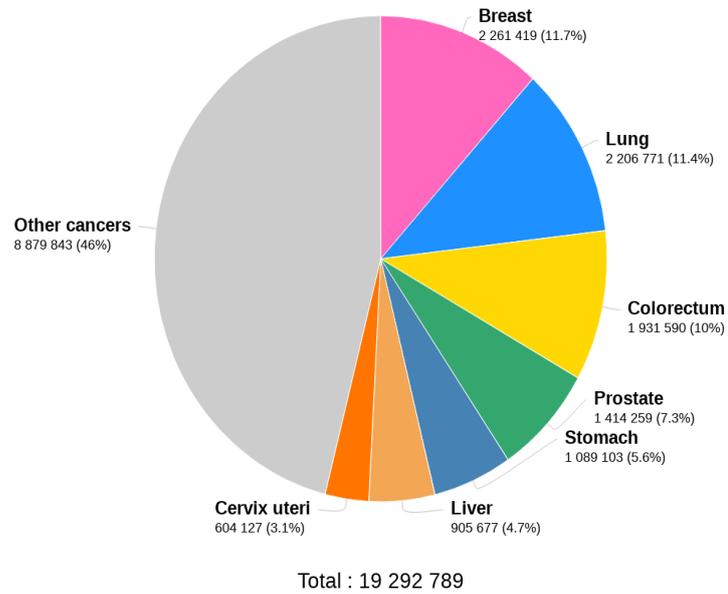
Câncer, é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que apresentam em comum o crescimento celular desordenado. Tais células apresentam características malignas e podem invadir tecidos e os órgãos. Ao espalhar-se para outros órgãos caracteriza-se a metástase (INCA, 2018).

Considerado um dos principais problemas de saúde pública no mundo, o câncer está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. Observa-se uma diferença de incidência entre os tipos de câncer de acordo com o grau de desenvolvimento do país, sendo os associados à agentes infecciosos mais incidentes em países subdesenvolvidos e os relacionados a melhores condições socioeconômicas aos países desenvolvidos ou em desenvolvimento (BRAY *et al.*, 2018).

Segundo a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer – IARC*), no ano 2020 ocorreram quase 20 milhões de casos novos de câncer. Não considerando o câncer de pele não melanoma, o câncer de mama está entre os que apresentaram o maior número de novos casos como demonstrado na figura 1 (GLOBOCAN, 2020).

Figura 1. Estimativa de novos casos de câncer no mundo para 2020.

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages



Data source: Globocan 2020
Graph production: Global Cancer
Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer
World Health
Organization

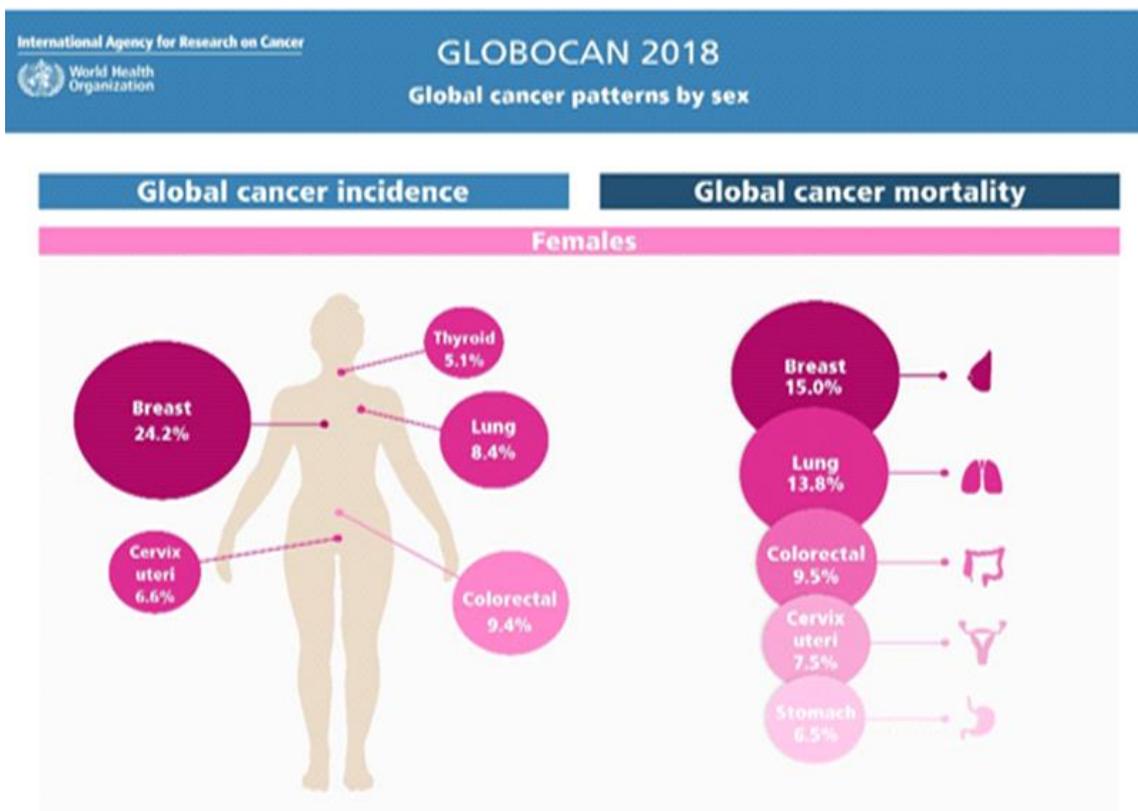
Fonte: GLOBOCAN 2020.

De acordo com os últimos dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), espera-se no Brasil, 625 mil casos novos de câncer para o triênio 2020-2022, sendo o câncer de mama o mais frequente entre as mulheres, exceto o câncer de pele não melanoma (SCHILITZH *et al.*, 2020)

1.1. CÂNCER DE MAMA

Em 2020 o câncer de mama se tornou o tipo de câncer mais diagnosticado no mundo com mais de 2.26 milhões de novos casos e quase 685.000 mortes. Foi a causa mais comum de morte entre as mulheres e a quinta causa de morte por câncer no mundo segundo a atualização de 2020 da IARC (Figura 2).

Figura 2. Padrões Globais de Câncer considerando o sexo feminino.



Fonte: *International Agency for Research on Cancer- 2020.*

Tabela 1. Incidência de mulheres com dano cognitivo após quimioterapia para o câncer de mama.

Região	Casos/100mil
Região Sudeste	81,06 por 100mil
Região Sul	71,16 por 100 mil
Região Centro-Oeste	45,24 por 100mil
Região Nordeste	44,29 por 100 mil
Região Norte	21,34 por 100mil

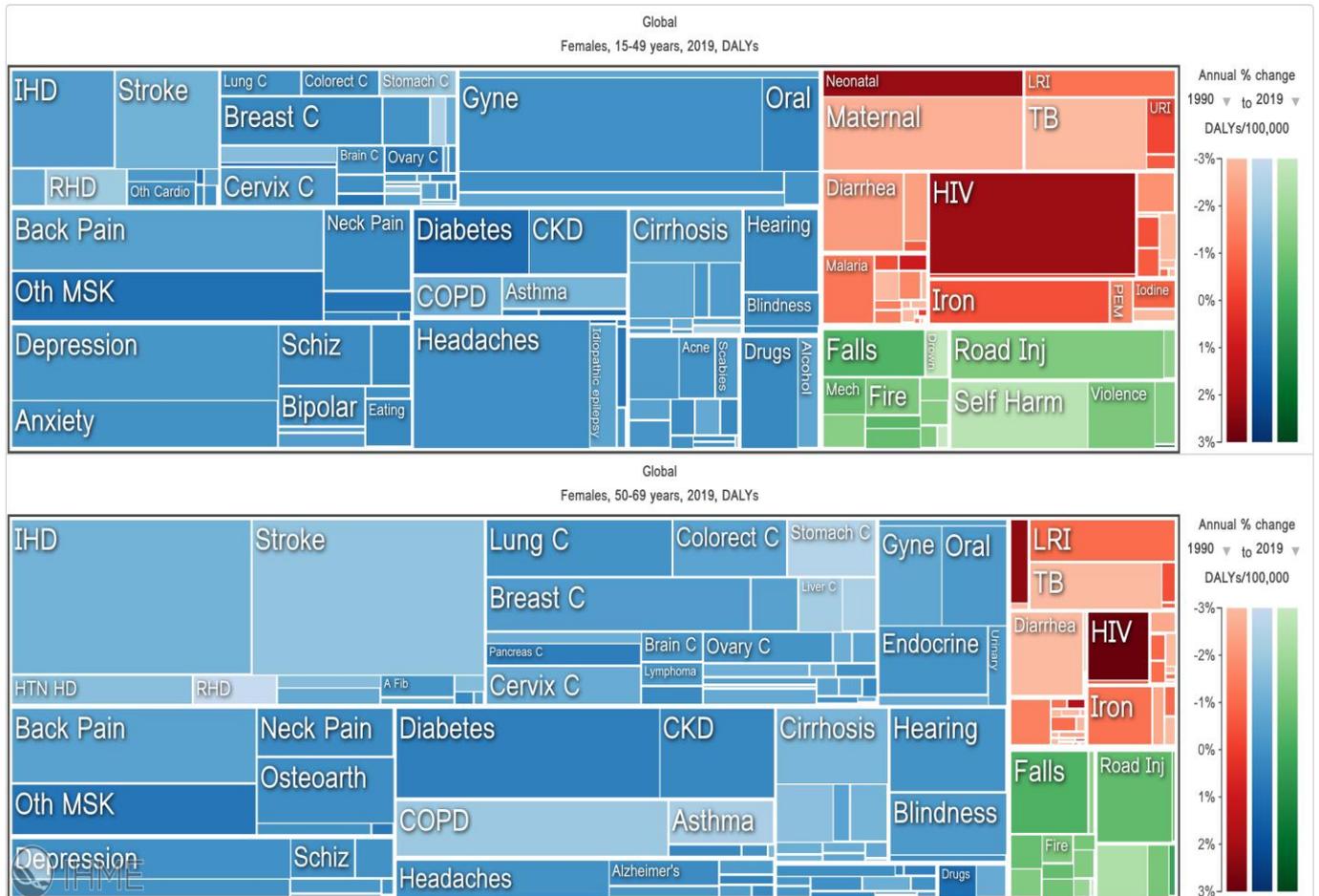
Fonte: elaborada pela autora.

O Ministério da Saúde, assim como a organização mundial da saúde recomenda que seja feito o exame de mamografia para rastreamento a cada 2 anos para mulheres entre 50 e 69 anos de idade, se não forem do grupo de risco. Mulheres do grupo de risco devem conversar com seus médicos sobre a melhor conduta a ser tomada. O benefício da mamografia é identificar a lesão antes mesmo desta ser palpável e antes que haja qualquer alteração nas mamas. O câncer identificado no início permite o uso de terapias menos agressivas e diminui a chance de a paciente morrer de câncer de mama. Quando precocemente identificado e tratado a taxa de mortalidade do câncer de mama é reduzida (ALMEIDA *et al.*, 2017).

Dados do Estudo de Carga Global de Doenças 2019 (GBD) através de dados epidemiológicos geram medidas resumidas como anos de vida perdidos em relação à expectativa de vida, o que está relacionada com a carga de doença.

Pela Figura 3, é possível observar o impacto do câncer de mama entre a população feminina global em diferentes faixas etárias. O indicador utilizado é o DALY (Disability Adjusted Life Years - Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade). Esse indicador mede simultaneamente, o efeito da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos indivíduos. Um DALY é igual a um ano perdido de vida saudável. DALYs nos permitem estimar o número total de anos perdidos devido a causas específicas e fatores de risco em nível de países, regional e mundial. Na figura 3, quanto maior o retângulo relacionado a cada doença, maior o número de anos perdidos.

Figura 3. Carga Global de Doenças 2019 (GBD).



Fonte: [GBD Compare | IHME Viz Hub \(healthdata.org\)](https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/).

1.2. TRATAMENTO E IMPACTO NA COGNIÇÃO.

Por ser considerada uma doença multifatorial existem alguns fatores de risco para a ocorrência do câncer de mama como história familiar positiva, nuliparidade, menarca precoce e menopausa tardia e história pregressa de doenças mamárias benignas e principalmente malignas (KELSEY; GAMMON; JOHN, 1993).

O tratamento do câncer de mama é multidisciplinar. Diversos especialistas participam opinando e tomando decisões sobre a conduta, como oncologistas, mastologistas, radiologistas, enfermagem especializada, nutricionistas e farmacêuticos clínicos especialistas, psicólogos, fisioterapeutas e assistentes sociais (TAPLIN et al., 2015).

A avaliação de uma lesão suspeita da mama necessita da confirmação diagnóstica de câncer e determinação do estadiamento clínico para o planejamento terapêutico, além de avaliação histopatológica. A conduta terapêutica varia de acordo com o perfil molecular, tipo histológico e

estadiamento da doença. O perfil molecular do câncer de mama pode ser avaliado por imunohistoquímica e por expressão gênica. A imuno-histoquímica vai dividir os tumores em receptores hormonais positivos (HR+) ou negativos (HR-) para estrogênio e progesterona, e receptor epidermal humano também positivo ou negativo (HER2 +/-). A identificação desses subtipos vai ajudar na definição prognóstica e na predição de respostas terapêuticas específicas. Considerando o padrão de expressão gênica o câncer de mama é classificado em luminal A, luminal B, superexpressor de HER2, basalóide e normal-like (KOBOLDT et al., 2012).

Conhecer o estadiamento clínico do tumor define a extensão da doença local e à distância e contribui para a determinação da conduta terapêutica. O estadiamento varia de 0 a IV, considerando a abordagem inicial com a biópsia diagnóstica. O estadiamento clínico se dá através da avaliação o tamanho do tumor (T), presença ou não de linfonodos regionais (N) e da presença ou não de metástases à distância (M), fornece informação prognóstica, sendo que a variação de 0 a IV também define se haverá tratamento cirúrgico da mama e se esse será radical ou conservador. Além disso, define se o tratamento será adjuvante (após cirurgia de mama), neoadjuvante (antes da cirurgia de mama), ou paliativo e se indicado ou não radioterapia (BARRIOS et al., 2020)

Utilizando as informações do perfil molecular, tipo histológico e estadiamento da doença pode-se então optar pelo melhor tratamento disponível que inclui cirurgia e radioterapia para o tratamento loco-regional e hormonioterapia, quimioterapia e anticorpos monoclonais para tratamento sistêmico, classificados como adjuvante, neoadjuvante e paliativo. A principal escolha de tratamento quimioterápico recai sobre os regimes que incluem antraciclinas ou taxanos associados ou não a anticorpos monoclonais anti-her2. (HO; MACKEY, 2014)

O avanço do tratamento para o câncer de mama levou ao aumento da sobrevivência das mulheres tratadas, e ao longo do tempo houve um aumento de interesse em relação ao impacto cognitivo como efeito relacionado ao tratamento, principalmente quimioterapia.

Dados transversais indicam déficits cognitivos moderados a graves de 16% a 75% em pacientes com câncer de mama durante o tratamento se comparado com controles saudáveis (4 a 11%) (BREZDEN *et al.*, 2000).

Aproximadamente 75% de todos os cânceres de mama são receptores hormonais positivos (RH+) e as pacientes são orientadas a utilizarem terapia endócrina adjuvante, hormonioterapia, sendo as mais comuns o tamoxifeno e os Inibidores de Aromatase. Tais medicamentos atuam no efeito proliferativo de estrogênio no tumor. Além da terapia com hormônios, uma grande parte das pacientes pré-menopausa são submetidas à quimioterapia e apresentam falência ovariana durante o tratamento. Em mulheres saudáveis a falência ovariana (menopausa) resulta em perda da secreção

de estrogênio e progesterona. A relação do estrogênio com a cognição foi demonstrada por estudos que suprimiram a produção de estrogênio via ooforectomia em roedores e macacos. Como resultado, houve diminuição da performance cognitiva em múltiplos domínios como memória espacial e reconhecimento visual de objetos (GIBBS; JOHNSON, 2008).

Apesar dos estudos em animais relacionando a baixa concentração de estrogênio pós-ooforectomia com déficit cognitivo, a relação desse déficit com a amenorreia pós quimioterapia, precisa de mais investigação (ZWART *et al.*, 2015).

É comum após o tratamento quimioterápico, queixas de pacientes como memória e atenção prejudicadas, menor velocidade de pensamento, dificuldades de lembrar palavras chaves, além de outras funções cognitivas básicas (BOYKOFF; MOIENI; SUBRAMANIAN, 2009).

Terapias adjuvantes como a quimioterapia, podem apresentar efeitos colaterais de curta ou longa duração, reversíveis ou definitivos como os déficits cognitivos (MANDELBLATT *et al.*, 2016).

Estudo publicado em 2013 objetivou analisar através de meta-análise o dano cognitivo relacionado à quimioterapia em cinco diferentes tipos de câncer. O resultado foi positivo para evidência de dano cognitivo após tratamento para função cognitiva e memória (HODGSON *et al.*, 2013).

Dentre as quimioterapias mais comumente usadas para o tratamento adjuvante estão as antraciclinas que são uma classe de antibióticos antitumorais que alteram o DNA das células cancerígenas impedindo seu crescimento e multiplicação.

Um estudo longitudinal, comparou os scores do questionário *Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function* (FACT-Cog) de pacientes com câncer de mama versus controles saudáveis na pré quimioterapia, pós quimioterapia e 6 meses após quimioterapia. O esquema quimioterápico utilizado foi o baseado em antraciclinas. O estudo concluiu que a população tratada com quimioterapia apresentou mais dificuldades cognitivas ainda após 6 meses de tratamento quando comparada com a população saudável (JANELSINS *et al.*, 2017).

Estudos demonstraram que os regimes com antraciclinas podem levar à maiores danos conectivos quando comparada com regimes com não antraciclinas (KESLER; BLAYNEY, 2016).

1.3. TRATAMENTO E IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

Muitas mulheres sob tratamento para o câncer de mama experimentam algum dano cognitivo.

Poucos estudos discutem de forma qualitativa a questão. Um estudo australiano, descreveu detalhadamente a experiência de mulheres frente aos danos cognitivos relacionados à quimioterapia e o impacto das limitações causadas na qualidade de vida dessas mulheres. Dentre esses impactos estão a dificuldade em lembrar coisas ou permanecer focado em uma tarefa com consequente impacto econômico e psicossociais no cotidiano dessas mulheres (BOLTON; ISAACS, 2018).

Um estudo coreano com 250 pacientes, teve por objetivo desenvolver um modelo de teste estrutural para relacionar dano cognitivo com quimioterapia para o câncer de mama. Os resultados sugeriram que a toxicidade da quimioterapia para o câncer de mama estaria altamente associada a dano cognitivo e qualidade de vida (LEE; OH, 2019).

2. JUSTIFICATIVA

A queixa da mulher relacionada com sua questão cognitiva ao longo do tratamento raramente é considerada pela equipe de saúde. Somando-se a isso, os estudos que avaliam o impacto cognitivo e na qualidade de vida na população que faz tratamento para o câncer de mama têm metodologias e abordagem diagnósticas diferentes dificultando uma conclusão mais objetiva, que possa indicar uma conduta profilática ou terapêutica para estas mulheres. Novos estudos e estratégias precisam ser desenvolvidos para equacionar esse importante efeito colateral da quimioterapia no cérebro de pacientes com câncer e consequentemente sua qualidade de vida. Além das abordagens diagnósticas serem diferentes os trabalhos não costumam relacionar o impacto do dano cognitivo na qualidade de vida dessas pacientes.

O Instituto Nacional do Câncer 3, é um hospital de atendimento exclusivo de pacientes com câncer de mama, com uma média anual de 1200 novos pacientes matriculados, o que espelha a importância de uma sistematização e avaliação do tema para que se possa fornecer subsídios científicos para um estudo prospectivo de intervenção que melhore a capacidade cognitiva e consequentemente a qualidade de vida dessas mulheres.

Alguns autores já sugerem que tratamentos simples como exercícios físicos de intensidade de moderada à intensa podem contribuir para menor impacto na qualidade de vida das pacientes submetidas à quimioterapia ou tratamento hormonal visto que diminuem significativamente os sintomas de depressão (BEDILLION; ANSELL; THOMAS, 2019).

Uma outra abordagem que pode ser considerada para o manejo do dano cognitivo é o uso de terapias alternativas como a acupuntura, Tong e seus colaboradores em estudo onde avaliou a eficácia acupuntura como terapia para o tratamento do dano cognitivo relacionado à quimioterapia concluiu que a terapia é efetiva e o mecanismo envolvido para essa efetividade pode estar relacionado com o aumento do fator neuro trófico cérebro derivado no sangue. (TONG *et al.*, 2018).

O efeito preventivo dos suplementos probióticos também já foi estudado e demonstrou diminuição na incidência nos danos cognitivos (JUAN *et al.*, 2022).

Ao se gerar dados confiáveis sobre o dano cognitivo nas pacientes que fizeram tratamento para o câncer pode-se avaliar quais alternativas terapêuticas teriam mais impacto na qualidade de vida dessas pacientes, além de melhor orientação sobre esse evento adverso e como manejá-lo ou preveni-lo antes do início da terapia.

Revisão Sistemática (RS) consiste em um método de síntese de evidências que visa avaliar e interpretar todas as pesquisas relevantes disponíveis para uma questão em particular, área do conhecimento ou fenômeno de interesse e são padrão de referência quanto aos cuidados de saúde, devido seu rigor metodológico. A meta análise contribuiu com o rigor estatístico.

O presente estudo realizou a revisão sistemática da literatura a respeito dos danos cognitivos como consequência do tratamento para o câncer de mama visando contribuir para a escolha de estratégias para amenizar essa condição nas pacientes tratadas e melhorar sua qualidade de vida.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar uma revisão sistemática sobre alteração de cognição e qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes que realizaram tratamento sistêmico para o câncer de mama com síntese estatística dos dados pela meta-análise.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar e sintetizar as evidências sobre evento adverso de perda de cognição de mulheres após quimioterapia;
- Avaliar as escalas de mensuração da perda cognitiva mais utilizadas;
- Avaliar os danos cognitivos mais prevalentes;
- Investigar diferenças na perda cognitiva entre os diversos quimioterápicos;
- Estimar as faixas etárias mais atingidas/suscetíveis;
- Avaliar o impacto na qualidade de vida relacionada à saúde;
- Avaliar as escalas mais utilizadas para mensurar qualidade de vida.

4. METODOLOGIA

4.1. Construção da pergunta do estudo

Trata-se de um estudo classificado como revisão sistemática com meta-análise. O protocolo estabelecido para a realização desta revisão foi baseado nas diretrizes do PRISMA 2020 (PAGE *et al.*, 2021) e registrada no PROSPERO (CRD42020199052).

A construção da pergunta de pesquisa: **“Quais são os danos cognitivos mais prevalentes em pacientes que realizam tratamento para o câncer de mama?”**, teve por base a estratégia **PICOS**, acrônimo para P: população/pacientes; I: intervenção; C: comparação/controle; O: desfecho/*outcome*, S: desenhos de estudo/*study design*.

Critérios de elegibilidade dos artigos de acordo com o PICOS

P – Mulheres tratadas para o câncer de mama, não metastáticas em SNC, sem histórico de doenças que comprometam o aspecto cognitivo como doenças psiquiátricas progressas.

I – Tratamento adjuvante (quimioterapia e/ou hormônio)

C – Pacientes submetidas somente à cirurgia ou pacientes controles de si mesmas.

O – Diminuição da função cognitiva pós-tratamento adjuvante comparativamente a avaliação prévia.

S – Ensaios clínicos randomizados, não randomizados e estudos de coorte.

4.2. Estratégias de busca

As buscas foram realizadas no MEDLINE, Cochrane Library e Embase, visto que são as fontes mais abrangentes nesse tipo de estudo. Os estudos foram procurados no MEDLINE através do PubMed e Embase. Os descritores foram selecionados a partir do dicionário Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Heading Terms (MeSH), haja vista sua grande utilização pela comunidade científica para a indexação de artigos na base de dados PubMed.

Para a busca, as seguintes palavras chaves e operadores booleanos foram utilizadas:

Pubmed

("impaired cognitive"[ti] OR "chemobrain"[ti] OR "cognitive impairment"[ti] OR Cognitive Dysfunction[mh]) AND ((breast[tiab] AND (cancer[tiab] OR tumor[tiab] OR onco*[tiab] OR neoplas*[tiab]) OR "breast neoplasms"[mh])) AND (chemo*[tiab] OR hormone*[tiab]) = 179

Embase

('cognitive defect'/exp OR 'cognition disorder':ti,ab OR 'cognition disorders':ti,ab OR 'cognitive defect':ti,ab OR 'cognitive defects':ti,ab OR 'cognitive deficit':ti,ab OR 'cognitive disability':ti,ab OR 'cognitive disorder':ti,ab OR 'cognitive disorders':ti,ab OR 'cognitive dysfunction':ti,ab OR 'cognitive impairment':ti,ab OR 'delirium, dementia, amnesic, cognitive disorders':ti,ab OR 'overinclusion':ti,ab OR 'response interference':ti,ab) AND ('chemotherapy'/exp OR 'chemotherapeutics':ti,ab OR 'chemotherapy':ti,ab OR 'hormonal therapy'/exp OR 'endocrine therapy':ti,ab OR 'endocrine treatment':ti,ab OR 'endocrinotherapy':ti,ab OR 'hormonal therapy':ti,ab OR 'hormone therapy':ti,ab OR 'hormone treatment':ti,ab) AND ('breast cancer'/exp OR 'advanced breast cancer':ti,ab OR 'breast cancer':ti,ab OR 'breast cancer recurrence':ti,ab OR 'breast gland cancer':ti,ab OR 'breast gland neoplasm':ti,ab OR 'cancer, breast':ti,ab OR 'mamma cancer':ti,ab OR 'mammary cancer':ti,ab OR 'mammary gland cancer':ti,ab) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) = 249

Cochrane

ID Search Hits

#1 MeSH descriptor: [Cognitive Dysfunction] explode all trees 1376

#2 cognitive impairment:ti OR "impaired cognitive":ti OR "chemobrain":ti 2964

#3 #1 OR #2 3857

#4 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees 12895

#5 breast:ti,ab AND (cancer*:ti,ab OR tumor*:ti,ab OR onco*:ti,ab OR neoplas*:ti,ab) 34167

#6 #4 OR #5 35309

#7 #3 AND #6 AND (chemo*:ti,ab OR hormon*:ti,ab)

4.3. Critérios de inclusão

Foram selecionados os estudos do tipo coorte, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos transversais e estudos observacionais. Não houve restrição em relação ao

idioma, período ou país de origem. Os estudos, portanto, deveriam incluir pacientes em tratamento para o câncer de mama que fizeram avaliação por questionário antes e após a terapêutica sistêmica adjuvante.

4.4. Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos de caso, revisões de literatura, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos não disponíveis na íntegra. Artigos com pacientes metastáticos e/ ou com doenças que alterasse o aspecto cognitivo como Alzheimer também foram excluídos.

4.5. Seleção dos artigos

Dois revisores fizeram a seleção baseados na leitura do título e resumo. Um terceiro revisor resolveu os artigos conflitantes. Os artigos selecionados foram lidos em seu texto completo e novamente dois revisores fizeram a seleção e um terceiro revisor resolveu os artigos conflitantes.

4.6. Elaboração do formulário para extração de dados e análise

O banco de dados foi construído no programa REDCap 11.1.29 da *Vanderbilt University* e análise estatística foi feita por meio do programa Stata 17 utilizando um formulário estruturado com finalidade de avaliar objetivamente a qualidade dos estudos e coletar os dados descritivos e resultados de cada artigo com os seguintes dados: autor, data de publicação, tipo de estudo, participantes (número de participantes, média de idade), exposição ou intervenção, tempo de exposição ou intervenção, tempo de seguimento, desfecho, impacto na qualidade de vida, escalas para medir qualidade de vida (questionários utilizados nos estudos incluídos).

5. RESULTADOS

Após a primeira busca nas bases supracitadas, 548 referências para análise e seleção foram importadas para o gerenciador de bibliografias EndNote e em seguida para plataforma Rayyan, <https://rayyan.qcri.org/> para gerenciar as inclusões e exclusões dos artigos.

Ao final desta primeira etapa, 108 artigos foram escolhidos para leitura completa. Uma

busca de atualizada foi feita para inclusão de referências até abril de 2022. Cento e onze novas referências para análise e seleção foram importadas para o gerenciador de bibliografias EndNote e em seguida para plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org/>) para gerenciar as inclusões e exclusões dos artigos. Ao final da leitura da segunda etapa mais 35 artigos foram selecionados para leitura na íntegra totalizando 143 artigos. Destes, treze foram selecionados para análise.

Uma tabela contendo os treze estudos analisados, foi elaborada listando dados como país, ano da publicação, número de pacientes, média de idade, esquema quimioterápico utilizado, status da menopausa, uso de terapia hormonal tempo de seguimento, nome do questionário utilizado para avaliar o dano cognitivo (Tabela 2).

Tabela 2. Descrição dos treze estudos analisados.

Artigo/ Autor	País	Número de participantes	Idade	Status menopausal	Esquema Quimioterápico	Terapia Hormonal	Tempo de seguimento	Questionário
Cheung et al., 2015	Singapura	99	>= 50 anos	Menopausada	Antraciclina/ Ciclofosfamida	não descrita	8 meses	FACT-Cog V3
Hermelink et al., 2017	Alemanha	226	>= 50 anos	Menopausada e não menopausada	não Descrito	sim	8 meses	EORTC QLQC30
Chan et al., 2019	Singapura	425	>= 50 anos	Menopausada e não menopausada	Antraciclina/ Taxane	não descrita	60 meses	FACT-Cog V3
Ruzich et al., 2007	Australia	35	< 50 anos	Menopausada e não menopausada	Ciclofosfamida	sim	12 meses	EORTC QLQC30
Toh et al., 2019	Singapura	117	>= 50 anos	Menopausada e não menopausada	Antraciclina/ Taxane	não descrita	8 meses	FACT-Cog
Zhao et al., 2020	China	190	< 50 anos	Menopausada e não menopausada	Antraciclina/ Taxane	não descrita	8 meses	FACT-Cog V 3
Bender et al., 2006	USA	50	< 50 anos	Não Menopausada	Antraciclina/ Ciclofosfamida	não descrita	8 meses	Patient's Assessment of Own Functioning (Chelune et al., 1986)
Chae et al., 2016	Singapura	125	>= 50 anos	Menopausada e não menopausada	não Descrito	não descrita	8 meses	FACT-Cog
Jenkins et al., 2016	Reino Unido	14	>= 50 anos	Menopausada e não menopausada	Antraciclina/ Ciclofosfamida	sim	12 meses	FACT-Cog V3
Gómez et al., 2022	Espanha	180	>= 50 anos	Menopausada e não menopausada	Antraciclina/ Ciclofosfamida/	sim	6 meses	FACT-Cog V3
Koh et al., 2021	Singapura	58	>= 50 anos	Menopausada e não menopausada	Antraciclina/ Ciclofosfamida	não descrita	8 meses	FACT-Cog V3
Yi Yap et al., 2020	Singapura	174	>= 50 anos	Menopausada e não menopausada	Antraciclina/ Taxane	sim	20 meses	FACT-Cog V3
Ng et al., 2018	Singapura	166	>= 50 anos	Menopausada e não menopausada	Antraciclina/ Taxane	não descrita	12 meses	FACT-Cog V3

Fonte: Elaborado pela autora

Legenda: FACT-Cog V3: Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Function

Tabela 3: continuação

Para exposições que podem variar em quantidade ou nível, o estudo examinou diferentes níveis de exposição em relação ao resultado (por exemplo, categorias de exposição ou exposição medida como variável contínua)?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
. As medidas de exposição (variáveis independentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?	Sim	Sim	Não Relatado	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A(s) exposição(ões) foi(m) avaliada(s) mais de uma vez ao longo do tempo?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
As medidas de resultado (variáveis dependentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?	Sim	Sim	Não Relatado	Sim	Sim	Sim	Sim	Não Relatado	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os avaliadores de resultados estavam cegos para o status de exposição dos participantes?	Não Relatado	Sim	Não Relatado	Não	Não	Não Relatado	Não Relatado	Não Relatado	Sim	Não Relatado	Não Relatado	Não Relatado	Sim
A perda de seguimento após a linha de base foi de 20% ou menos?	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não Relatado	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
As principais variáveis de confusão potenciais foram medidas e ajustadas estatisticamente para seu impacto na relação entre exposição(ões) e desfecho(s)?	Não Relatado	Sim	Sim	Não Relatado		Não Relatado	Sim	Não Relatado	Sim	Não Relatado	Não Relatado	Sim	Sim

Fonte: Elaborada pela autora

O resultado de interesse foi sistematizar evidências sobre o dano cognitivo e o impacto na qualidade de vida das pacientes em tratamento para o câncer de mama. Observou-se que o resultado sobre qualidade de vida das pacientes não foi publicado em todos os trabalhos como demonstrado na Tabela 4.

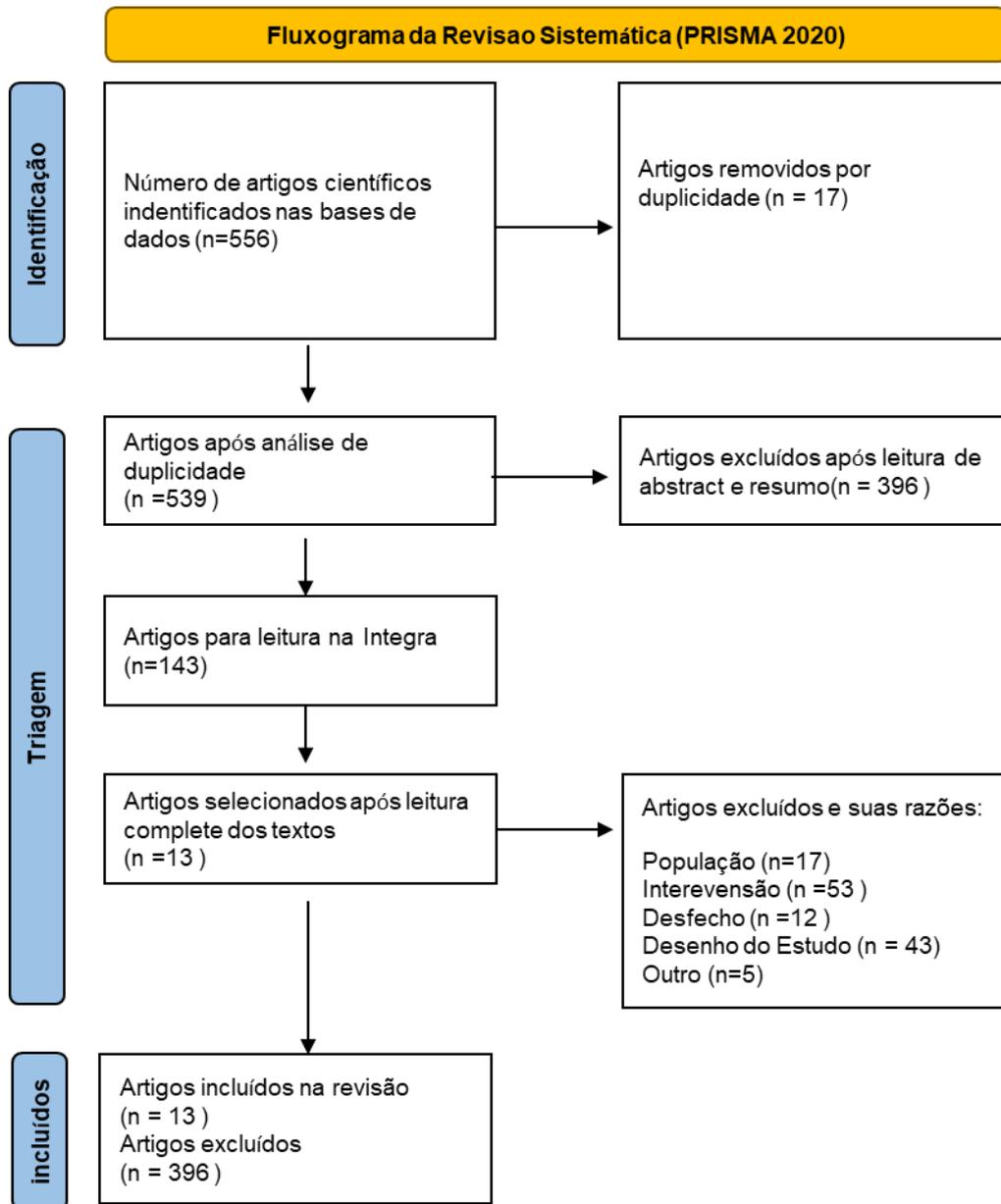
Tabela 4. Avaliação da qualidade de vida por estudo que utilizou o questionário **Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Function**.

Artigo/ Autor	Questionário	Performance cognitiva em T1	Performance cognitiva em T2	Performance cognitiva em T3	Função cognitiva mais impactada	Avaliação na qualidade de vida
Cheung et al., 2015	FACT-Cog V3	Score total +DP	Score total +DP	Score total +DP	Memória	Não avaliado
		18 (18.2)	24 (24.2)	29 (29.3)		
Chan et al., 2019	FACT-Cog V3	Aspecto cognitivo global N=351	Aspecto cognitivo global N=351	Aspecto cognitivo global N=351	Multitarefa	Não avaliado
		117 (33.3%)	70 (19.9%)	93 (26.5%)		
Toh et al., 2019	FACT-Cog	Score Global + DP	Score Global + DP	Score Global + DP	Multitarefa	Não avaliado
		116.7 (15.0)	118.2 (14.2)	114.0 (15.0)		
Zhao et al., 2020	FACT-Cog V 3	n (190)+DP	n (190)+DP	não avalado	Memória por teste PRMQ	QOL de 44.73±6.36 para 74.81±22.02
		37.27±3.95	65.31±21.62			
Chae et al., 2016	FACT-Cog	Não reportado	Não reportado	36,8% de uma amostra de 125 pacientes	memória (32.8%, n = 40) e atenção (34.2%, n = 39). Avaliado pelo teste objetivo Headminder	Não publicado*
Jenkins et al., 2016	FACT-Cog V3	Score por domínio + (DP)	Score por domínio + (DP)	Score por domínio + (DP)	não avaliado	CogQOL (0-16) = 12.9 (3.8) em T1 para CogQOL (0-16) = 11.3 (3.8) em T3
		PCI (0-72) = 49.9 (14.4)	PCI (0-72) = 42.9 (15.8)	PCI (0-72) = 36.8 (14.0)		
		PCA (0-28) = 18.6 (4.3)	PCA (0-28) = 13.3 (4.8)	PCA (0-28) = 13.3 (5.6)		
		Oth (0-16) = 14.3 (2.9)	Oth (0-16) = 13.9 (2.9)	Oth (0-16) = 14.9 (1.9)		
		CogQOL (0-16) = 12.9 (3.8)	CogQOL (0-16) = 11.1 (2.9)	CogQOL (0-16) = 11.3 (3.8)		
Gómez et al., 2022	FACT-Cog V3	Score por domínio + (DP)	Score por domínio + (DP)	Score por domínio + (DP)	Não especificado	CogQOL =11.73 ± 5.11 em T1 para CogQOL =8.82 ± 3.56 em T3
		PCI= 50.60 ± 15.64	PCI=52.92 ± 13.34	PCI 46.77 ± 14.84		
		PCA= 13.30 ± 4.51	PCA =15.01 ± 4.71	PCA = 11.90 ± 3.81		
		Oth = 14.18 ± 2.56	Oth= 15.13 ± 1.77	Oth= 13.22 ± 2.88		
		CogQOL=11.73 ± 5.11	CogQOL=10.93 ± 5.06	CogQOL=8.82 ± 3.56		
Koh et al., 2021	FACT-Cog V3	Score n%(N=29)	Score n%(N=29)	Score n%(N=29)	Não especificado	Não avaliado
		0.00 (0)	6.00 (20,7)	13.00(44,8)		
Yi Yap et al., 2020	FACT-Cog V3	19 (13,5%) N=174	22(15,6%) N=174	45(25,9%) N=174	Acuidade mental	Não avaliado
Ng et al., 2018	FACT-Cog V3	Score total +DP (N=166)	Score total +DP (N=166)	Score total +DP (N=166)	concentração	Score de insônia avaliado pelo EORTC QLQ-C30 indicando
		37	48	40		

Fonte: Elaborado pela autora.

No total, 556 artigos foram selecionados nas bases supracitadas. Destes, 17 foram removidos por duplicidade, restando 539. Após a leitura dos títulos e abstracts 396 artigos foram excluídos. Restaram para leitura na íntegra 143 artigos e destes 13 foram selecionados para que seus dados fizessem parte da Revisão Sistemática de acordo com o PRISMA 2020 Flowchart (Figura 4).

Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos (Prisma 2020).

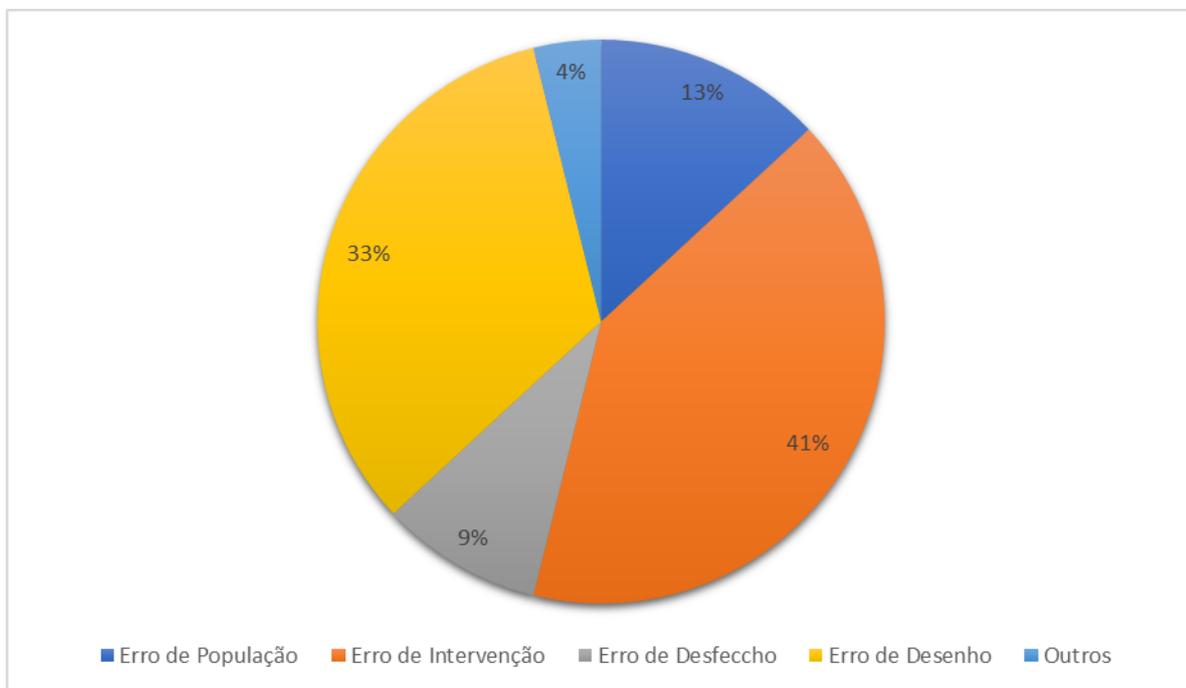


Fonte: elaborado pela autora baseada no PRISMA 2020.

Dos artigos selecionados para a leitura, 41% foram excluídos por erro de intervenção. Considerou-se erro de intervenção a avaliação do dano cognitivo por instrumentos que não fossem questionários. Muitos estudos avaliaram o dano cognitivo nas pacientes com câncer de mama

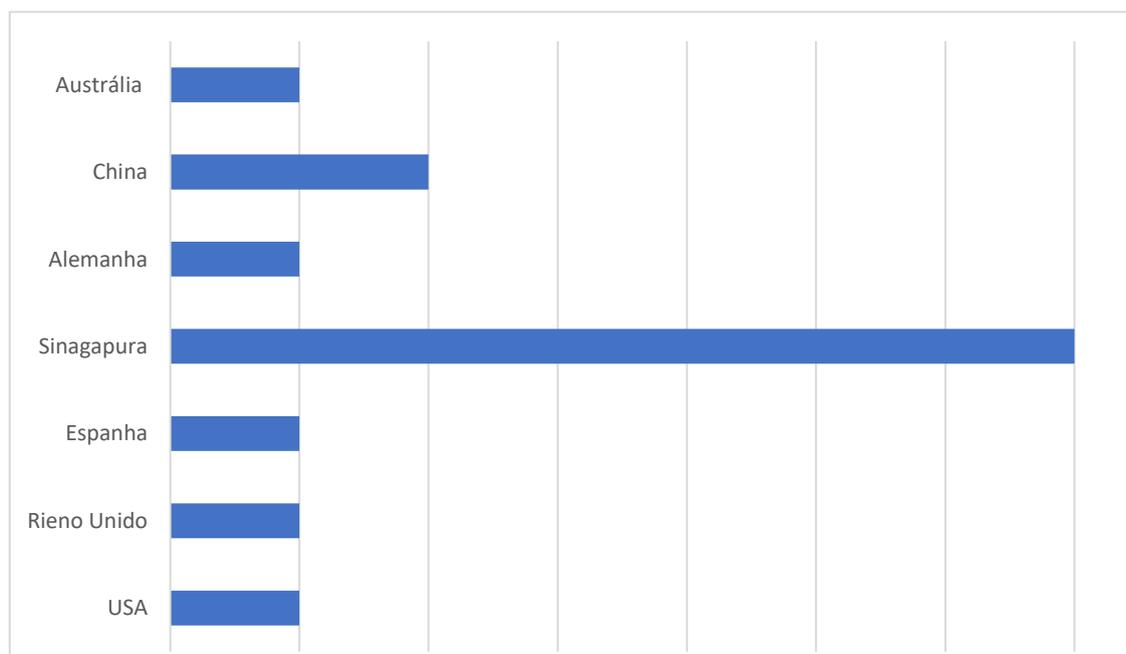
através de avaliações por imagem, marcadores sanguíneos e testes cognitivos, sem, no entanto, utilizarem o questionário como ferramenta subjetiva. O erro de desenho foi observado em 33% dos artigos. Considerou-se erro de desenho os artigos que não fizeram a avaliação por questionário em pelo menos dois momentos durante o período de tratamento da paciente, sendo um destes momentos antes da Quimioterapia. Foram considerados artigos com erro de população aqueles que incluíram pacientes saudáveis, que não estavam mais em tratamento, mas que ainda estavam sendo avaliadas quanto o dano cognitivo, além de estudos que incluíssem outros tipos de câncer e não somente o câncer de mama. Foram considerados artigos com erro de desfecho aqueles em que os autores utilizaram uma amostra de pacientes não representativa. (Figura 5).

Figura 5. Justificativa para exclusão dos artigos não selecionados.



Fonte: Elaborada pela autora

A origem dos artigos analisados está representada na figura 6.

Figura 6. Origem dos artigos seleccionados.

Fonte: elaborada pela autora

Avaliou-se nos trabalhos os seguintes domínios cognitivos: velocidade de resposta, memória, processamento da fala e atenção (Tabela 5).

Tabela 5. Dados cognitivos avaliados nos estudos seleccionados.

Domínios	n (%)
Velocidade de resposta	13 (100%)
Processamento da fala	12 (92%)
Memória	12 (92%)
Atenção	12 (92%)
Memória de curto prazo	9 (69%)
Tempo de reacção	4 (31%)
Outro	1 (8%)

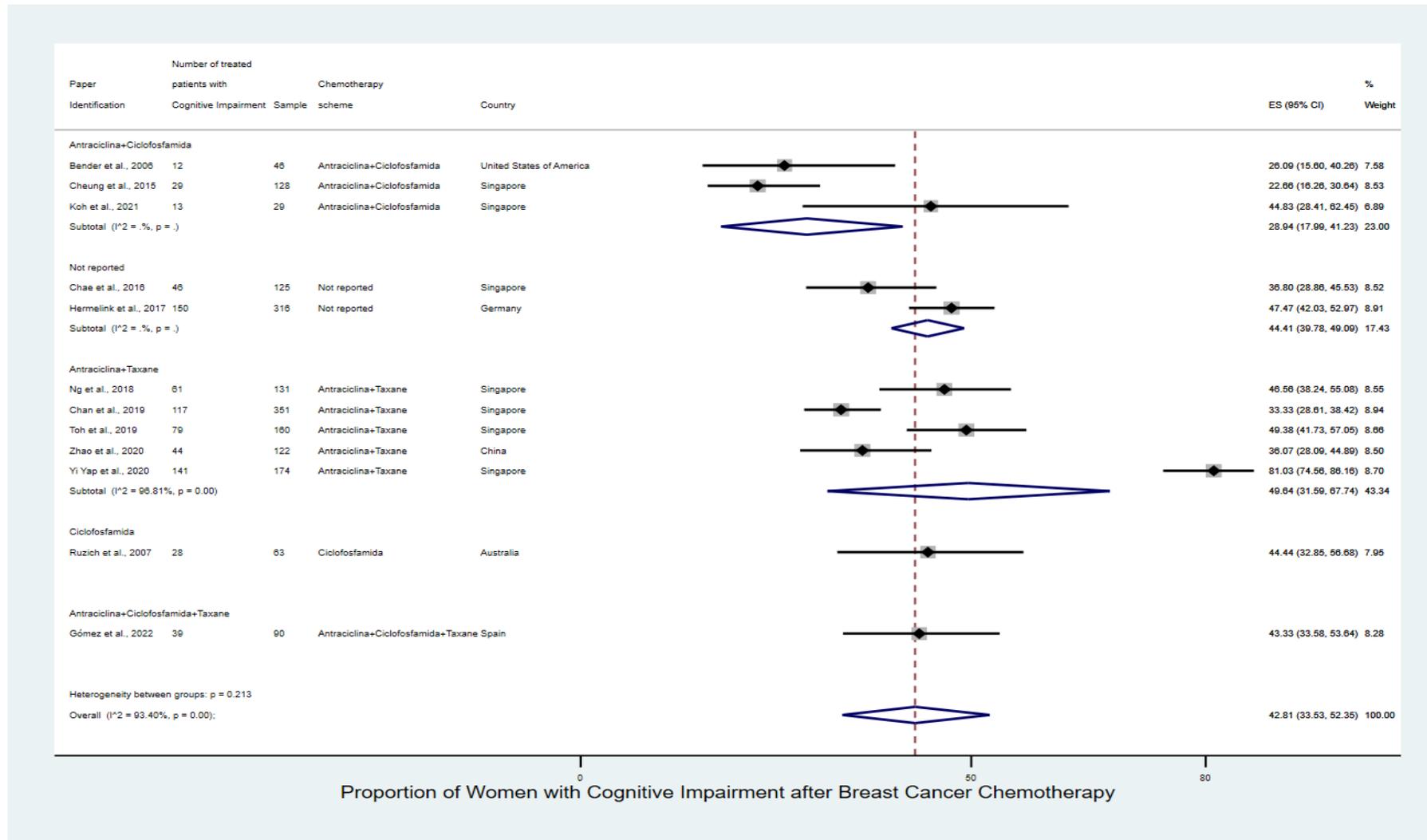
Fonte: elaborada pela autora. N: número, %: percentual.

O instrumento utilizado para a avaliação em 10 dos 13 artigos foi o questionário validado FACT-COG V3 (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Function*), criado especificamente para avaliar os desafios cognitivos em sobreviventes oncológicos. Os domínios avaliados por este questionário são: défices cognitivos percebidos (PCI), comentários de outras pessoas (Oth), habilidades cognitivas percebidas (PCA) e impacto na qualidade de vida (QdV) (Cella et al., 1993). Pela avaliação do questionário, quanto mais elevadas as pontuações, menor comprometimento cognitivo e melhor qualidade de vida. O questionário “European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire” (EORTC QLQ-C30) é composto por 30 itens divididos em cinco escalas funcionais (desempenho físico e funcional, função cognitiva, emocional e social), três escalas de sintomas (fadiga, dor e náusea e vômitos), uma escala que avalia a qualidade de vida em geral, cinco termos únicos (dispneia, distúrbio de sono, perda de apetite, constipação e diarreia) e um item isolado que avalia o impacto financeiro. Apenas dois Autores utilizaram o questionário EORTC QLQ-C30.(HERMELINK *et al.*, 2017)

Para fazer a avaliação do impacto do tratamento quimioterápico nas funções cognitivas das pacientes pela metanálise, fez-se quatro subgrupos: Antracilinas + Ciclofosfamidias, Antracilinas + Taxanos, Antraciclina+ Ciclofosfamida+ Taxane, ciclofosfamida.

Para a meta-análise foi excluído o estudo de Jenkins et al., 2016 por apresentar uma amostra muito pequena, de apenas sete participantes (JENKINS *et al.*, 2016a). A partir do gráfico em *forest plot* da meta-análise (Figura 7), podemos observar que a proporção de mulheres que tiveram dano cognitivo após a quimioterapia do subgrupo que utilizou o esquema quimioterápico contendo Antracilinas foi de 28,94%. No subgrupo que fez uso do esquema incluindo Antracilinas + Taxanes, 49,64% das pacientes tiveram danos cognitivos. Nos estudos em que não foi descrito o tipo de quimioterapia utilizada pelas pacientes, 44,41% tiveram dano cognitivo. O estudo onde as pacientes utilizaram Antraciclina, Taxanes e Ciclofosfamida demonstrou dano cognitivo em 43,33% das pacientes. Um único estudo avaliou tratamento com ciclofosfamida no impacto cognitivo e teve como resultado 44,44% de pacientes com dano pós-tratamento. Considerando todos os estudos, 42,81 % das participantes tiveram dano cognitivo pós-tratamento quimioterápico. Foi encontrada uma grande heterogeneidade que permaneceu mesmo após a análise por subgrupos de esquemas utilizados.

Figura 7. Meta-análise da proporção de mulheres com perda cognitiva após quimioterapia para câncer de mama por subgrupos de esquemas quimioterápicos.



6. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática com meta-análise demonstrou que aproximadamente 43% das pacientes que fazem tratamento quimioterápico para o câncer de mama tem como evento adverso o comprometimento cognitivo após a quimioterapia. A escala de mensuração subjetiva mais utilizada foi através do questionário FactCog V3. Os estudos também utilizaram escalas de mensuração objetivas para comparação com as escalas subjetivas na avaliação da perda cognitiva. Entre os danos cognitivos mais prevalentes estão a dificuldade de realizar múltiplas tarefas e o dano na memória. Os estudos selecionados não seguiram um padrão para a divulgação dos dados de impacto cognitivo, alguns divulgaram os scores dos domínios avaliados enquanto outros foram mais específicos em identificar qual função cognitiva foi mais impactada (Tabela 4). Essa discrepância acabou por dificultar a compilação dos dados. Os estudos não se preocuparam em avaliar qual tratamento estaria mais relacionado ao impacto cognitivo, logo não foi possível avaliar as diferenças na perda cognitiva entre os diversos quimioterápicos, mas observou-se que as antraciclinas fizeram parte de todos os esquemas quimioterápicos e essa classe de medicamento está fortemente associada à perda cognitiva. Muitos trabalhos sugerem a terapia hormonal durante o tratamento para o câncer de mama como um dos responsáveis pela perda cognitiva (ABDALLAH *et al.*, 2022)

Somente um estudo selecionado se propôs a determinar se há mudança cognitiva em mulheres que receberam tratamento adjuvante para o câncer de mama considerando mulheres que receberam quimioterapia somente, mulheres que receberam quimioterapia + tamoxifeno como terapia hormonal e mulheres com carcinoma ductal in situ que foram somente submetidas à cirurgia. Este estudo concluiu que a quimioterapia adjuvante pode estar associada a deterioração da memória que pode ser persistente, e que a adição do tamoxifeno parece levar a danos mais amplos da memória (BENDER *et al.*, 2006).

A maior parte dos estudos incluiu população com 50 anos ou mais, logo como consequência, esta foi a população com mais impacto cognitivo o que é esperado, já que a incidência e a mortalidade do câncer de mama crescem progressivamente a partir dos 40 anos (INCA, 2018). Observou-se que os estudos procuram associar o dano cognitivo com alterações em marcadores específicos sanguíneos (CHEUNG *et al.*, 2015). Dentre os estudos analisados, Chae e seus colaboradores avaliaram o impacto do polimorfismo da TNF-alfa e IL-6 no dano cognitivo de pacientes asiáticas com câncer de mama (CHAE *et al.*, 2016). O objetivo de Zhao foi investigar as

mudanças de concentração plasmática de algumas citocinas antes e depois da quimioterapia e relacioná-las com o dano cognitivo em mulheres com câncer de mama (ZHAO *et al.*, 2020). Toh e seus colaboradores, sabendo que Dehidroepiandrosterona (DHEA) e sua forma sulfatada (DHEAS) são neuroesteróides conhecidos por regular o desenvolvimento e a função do cérebro relacionada com a função cognitiva, tiveram por objetivo avaliar se existia associação entre a concentração plasmática de DHEA(S) e o início do dano cognitivo (TOH *et al.*, 2019). Exames de imagem, como ressonância magnética, com baterias de testes neuropsicológicos também avaliaram o dano cognitivo (JENKINS *et al.*, 2016b)

Todos os trabalhos confirmaram o impacto cognitivo durante e pós-tratamento quimioterápico. As metodologias aplicadas a esses estudos foram muito diversas não se tendo um padrão que possa consolidar os dados entre danos cognitivos e impacto na qualidade de vida. Dos trabalhos incluídos nesta revisão, somente um (NG *et al.*, 2018) teve como objetivo principal fazer a avaliação cognitiva das pacientes, todos os outros tinham como objetivo a comparação do dano cognitivo com alterações por exames. Este foi primeiro estudo a estabelecer trajetórias cognitivas heterogêneas baseadas em limiares clinicamente significativos de comprometimento cognitivo autopercebido avaliado pelo questionário FACT-Cog V3.

Esta revisão fornece os subsídios científicos para a elaboração de um estudo prospectivo de intervenção que melhore a capacidade cognitiva e qualidade de vida das pacientes com câncer de mama no INCA. De imediato, os profissionais de saúde já podem ser treinados a ouvirem as queixas das pacientes. Simples orientações dadas por esses profissionais podem contribuir para a segurança emocional da paciente, como a recomendação de irem acompanhadas às consultas, visto que o impacto na memória foi uma das principais queixas relacionadas ao dano cognitivo. O uso de suplementos (JUAN *et al.*, 2022) e terapias alternativas como exercícios físicos (DRKS00027104, 2021) também são condutas relativamente simples que podem contribuir para diminuição do dano cognitivo e conseqüentemente aumentar a qualidade de vida das pacientes submetidas ao tratamento para o câncer de mama.

7. CONCLUSÕES

Com base na síntese dos estudos incluídos podemos concluir que a perda cognitiva é um achado comum em mulheres após a quimioterapia para câncer de mama. A proporção de mulheres afetadas é heterogênea, mesmo em estudos que utilizaram o mesmo esquema quimioterápico. Considerando estes resultados, torna-se evidente a necessidade de novos estudos que tenham como objetivo principal associar o dano cognitivo e o impacto na qualidade de vida da paciente considerando as especificidades da população avaliada e conseqüentemente o desenvolvimento de intervenções que possam prevenir ou mitigar a perda cognitiva pós quimioterapia para câncer de mama.

8. REFERÊNCIAS

- ABDALLAH, I. B. *et al.* Cognitive complaints during breast cancer endocrine therapy: aromatase inhibitors versus tamoxifen. **BMJ Supportive & Palliative Care**, [S. l.], , p. bmjspcare-2021-003377, 5 abr. 2022. Disponível em: <https://spcare.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjspcare-2021-003377>. Acesso em: 19 ago. 2022.
- ALMEIDA, L. S. *et al.* Acesso ao exame de mamografia na atenção primária. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, [S. l.], v. 11, n. 12, p. 4885, 4 dez. 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/15023>. Acesso em: 2 ago. 2020.
- BARRIOS, C. H. *et al.* MAMA: ESTADIAMENTO. [S. l.], 2020.
- BEDILLION, M. F.; ANSELL, E. B.; THOMAS, G. A. Cancer treatment effects on cognition and depression: The moderating role of physical activity. **The Breast**, [S. l.], v. 44, p. 73–80, abr. 2019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977619300049>. Acesso em: 16 ago. 2021.
- BENDER, C. M. *et al.* Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. **Psycho-Oncology**, [S. l.], v. 15, n. 5, p. 422–430, maio 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pon.964>. Acesso em: 16 ago. 2021.
- BOLTON, G.; ISAACS, A. Women’s experiences of cancer-related cognitive impairment, its impact on daily life and care received for it following treatment for breast cancer. **Psychology, Health & Medicine**, [S. l.], v. 23, n. 10, p. 1261–1274, 2018.
- BOYKOFF, N.; MOIENI, M.; SUBRAMANIAN, S. K. Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors’ reports of impact on work, social networks, and health care response. **Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice**, [S. l.], v. 3, n. 4, p. 223–232, dez. 2009
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S. l.], v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21492>. Acesso em: 11 jul. 2020.
- BREZDEN, C. B. *et al.* Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 18, n. 14, p. 2695–2701, jul. 2000.
- CHAE, J. *et al.* Impact of TNF- α (rs1800629) and IL-6 (rs1800795) Polymorphisms on Cognitive Impairment in Asian Breast Cancer Patients. **PLOS ONE**, [S. l.], v. 11, n. 10, p. e0164204, 4 out. 2016. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0164204>. Acesso em: 19 ago. 2022.
- CHEUNG, Y. T. *et al.* Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. **Annals of Oncology**, [S. l.], v. 26, n. 7, p. 1446–1451, jul. 2015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419345168>. Acesso em: 16 ago. 2021.

DRKS00027104. Mindfulness meditation online: Randomized trial of the efficacy of Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR) in patients with cancer-associated cognitive impairment.

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00027104>, [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02377845/full>.

SCHILITZ ARTHUR ORLANDO CORRÊA *et al.* Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019. [S. l.: s. n.], 2020. Acesso em: 6 ago. 2020.

GIBBS, R. B.; JOHNSON, D. A. Sex-Specific Effects of Gonadectomy and Hormone Treatment on Acquisition of a 12-Arm Radial Maze Task by Sprague Dawley Rats. **Endocrinology**, [S. l.], v. 149, n. 6, p. 3176–3183, jun. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2408814/>. Acesso em: 3 ago. 2020.

GLOBOCAN. Cancer today. 2018. <https://gco.iarc.fr/today/home>. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/home>. Acesso em: 6 ago. 2020.

HODGSON, K. D. *et al.* A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews*, [S. l.], v. 39, n. 3, p. 297–304, maio 2013. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737212002198>. Acesso em: 17 ago. 2020.

HO, M. Y.; MACKEY, J. R. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer. **Cancer Management and Research**, [S. l.], v. 6, p. 253–259, 27 maio 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4041377/>. Acesso em: 3 ago. 2020.

INCA. O que é câncer? 6 fev. 2018. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 6 ago. 2020.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION. GBD Compare | IHME Viz Hub. 2017. Disponível em: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. Acesso em: 6 ago. 2020.

JANELSINS, M. C. *et al.* Cognitive Complaints in Survivors of Breast Cancer After Chemotherapy Compared With Age-Matched Controls: An Analysis From a Nationwide, Multicenter, Prospective Longitudinal Study. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 35, n. 5, p. 506–514, 10 fev. 2017

JANELSINS, M. C. *et al.* Longitudinal Trajectory and Characterization of Cancer-Related Cognitive Impairment in a Nationwide Cohort Study. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 36, n. 32, p. 3231–3239, 10 nov. 2018. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.78.6624>. Acesso em: 16 ago. 2021.

JENKINS, V. *et al.* A feasibility study exploring the role of pre-operative assessment when examining the mechanism of ‘chemo-brain’ in breast cancer patients. **SpringerPlus**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 390, dez. 2016a. Disponível em: <http://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/s40064-016-2030-y>. Acesso em: 15 ago. 2022.

JENKINS, V. *et al.* A feasibility study exploring the role of pre-operative assessment when examining the mechanism of ‘chemo-brain’ in breast cancer patients. **SpringerPlus**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 390, dez. 2016b. Disponível em: <http://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/s40064-016-2030-y>. Acesso em: 19 ago. 2022.

- JUAN, Z. *et al.* Probiotic supplement attenuates chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer: a randomised, double-blind, and placebo-controlled trial. **European journal of cancer (Oxford, England : 1990)**, [S. l.], v. 161, p. 10-22, 2022. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02361249/full>.
- KESLER, S. R.; BLAYNEY, D. W. Neurotoxic Effects of Anthracycline- vs Nonanthracycline-Based Chemotherapy on Cognition in Breast Cancer Survivors. **JAMA oncology**, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 185–192, 1 fev. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4838415/>. Acesso em: 1 ago. 2020.
- KOBOLDT, D. C. *et al.* Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. **Nature**, [S. l.], v. 490, n. 7418, p. 61–70, out. 2012. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature11412>. Acesso em: 3 ago. 2020.
- LEE, J. R.; OH, P. J. [A Structural Model for Chemotherapy Related Cognitive Impairment and Quality of Life in Breast Cancer Patients]. *Journal of Korean Academy of Nursing*, [S. l.], v. 49, n. 4, p. 375–385, ago. 2019.
- MANDELBLATT, J. S. *et al.* Long-term trajectories of self-reported cognitive function in a cohort of older survivors of breast cancer: CALGB 369901 (Alliance). **Cancer**, [S. l.], v. 122, n. 22, p. 3555–3563, 15 nov. 2016.
- PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **PLOS Medicine**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. e1003583, 29 mar. 2021. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1003583>. Acesso em: 18 ago. 2022.
- SCHILITZ ARTHUR ORLANDO CORRÊA *et al.* Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019. [S. l.: s. n.], 2020. Acesso em: 6 ago. 2020.
- TAPLIN, S. H. *et al.* Reviewing cancer care team effectiveness. *Journal of Oncology Practice*, [S. l.], v. 11, n. 3, p. 239–246, maio 2015.
- TOH, Y. L. *et al.* Prechemotherapy Levels of Plasma Dehydroepiandrosterone and Its Sulfated Form as Predictors of Cancer-Related Cognitive Impairment in Patients with Breast Cancer Receiving Chemotherapy. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [S. l.], v. 39, n. 5, p. 553–563, maio 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.2259>. Acesso em: 19 ago. 2022.
- TONG, T. *et al.* Efficacy of Acupuncture Therapy for Chemotherapy-Related Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients. **Medical Science Monitor**, [S. l.], v. 24, p. 2919–2927, 2018. Disponível em: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/909712>. Acesso em: 16 ago. 2021.
- ZWART, W. *et al.* Cognitive effects of endocrine therapy for breast cancer: keep calm and carry on? **Nature Reviews Clinical Oncology**, [S. l.], v. 12, n. 10, p. 597–606, out. 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2015.124>. Acesso em: 3 ago. 2020.
- ZHAO, J. *et al.* Changes in plasma IL-1 β , TNF- α and IL-4 levels are involved in chemotherapy-related cognitive impairment in early-stage breast cancer patients. **American Journal of Translational Research**, [S. l.], v. 12, n. 6, p. 3046–3056, 2020. Disponível em:

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007821245&from=export>.