

A Função Cognitiva em Pacientes Submetidos à Quimioterapia: uma Revisão Integrativa

Cognitive Function in Patients Undergoing Chemotherapy: a Systematic Review

La Función Cognitiva en Pacientes Sometidos a la Quimioterapia: una Revisión Integradora

Lindsay Pâmela Untura¹; Laura Ferreira de Rezende²

Resumo

Introdução: Estudos sugerem que, além dos efeitos sistêmicos, a quimioterapia pode levar a alterações cognitivas nos pacientes. Essas alterações têm recebido crescente atenção devido à repercussão que esses efeitos causam na vida daqueles que sobreviveram após um tratamento para o câncer. **Objetivo:** Estudar os domínios da função cognitiva prejudicados em pacientes submetidos à quimioterapia, através de uma revisão integrativa sobre os métodos de avaliação utilizados para determinar a presença dessas alterações e os seus possíveis mecanismos de ocorrência. **Método:** Realizou-se uma revisão integrativa a partir de levantamento bibliográfico de artigos dos últimos dez anos, na base de dados Lilacs, Medline e Pubmed. Foram combinadas aleatoriamente as palavras-chave em português: “quimioterapia”, “cognição”, “neurotoxicidade”, “antineoplásicos”, “câncer”; e em inglês: “chemobrain”, “neurocognitive function”, “chemofog”. **Resultados:** A função cognitiva apresenta-se prejudicada após a realização da quimioterapia em diversos domínios. Uma vasta gama de métodos de avaliação da função cognitiva foi encontrada, evidenciando uma ausência de padronização. Os possíveis mecanismos pelos quais a quimioterapia provoca prejuízo cognitivo estão relacionados à capacidade de atravessar a barreira hematocefálica; danos ao DNA; regulação das citocinas; reparo neural; alteração genética de neurotransmissores; e alteração nos níveis de hormônios estrógeno e testosterona. **Conclusão:** Os domínios cognitivos memória verbal, memória de trabalho, função executiva, atenção, concentração, linguagem e velocidade motora são os mais prejudicados em pacientes submetidos à quimioterapia.

Palavras-chave: Neoplasias/quimioterapia; Quimioterapia/efeitos adversos; Quimioterapia/psicologia; Cognição; Revisão

¹Fisioterapeuta pelo Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino (FAE). Mestranda em Desenvolvimento Sustentável e Qualidade de vida pelo Centro Universitário das FAE.

²Mestre e Doutora em Tocoginecologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Pós-Doutora pelo Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Mastologia pela Universidade Estadual Paulista (UNESP). Docente do Curso de Fisioterapia e Docente do Curso de Mestrado em Desenvolvimento Sustentável e Qualidade de Vida do Centro Universitário das FAE.

Endereço para correspondência: Lindsay Pâmela Untura. Rua São Salvador, 61 - apto 11. Quisisana. Poços de Caldas (MG), Brasil. CEP: 37701-252. E-mail: lindfisio@hotmail.com.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença crônico-degenerativa considerada atualmente um problema de saúde pública. Vários aspectos como o diagnóstico precoce e os meios de reabilitação, física, social e psicológica são importantes no incentivo à luta contra essa doença. O impacto da hipótese diagnóstica, a confirmação da doença e do seu tratamento podem influir diretamente no estilo de vida do indivíduo¹.

Na medida em que os tratamentos para o câncer evoluem, tornam-se necessários levar em consideração todos os seus efeitos, já que há tendência de aumento da expectativa de vida das pessoas. Busca-se não apenas a sobrevivência da doença, mas uma boa qualidade de vida, sendo o indivíduo capaz de manter-se ativo no trabalho, na vida social e familiar².

A quimioterapia é um tratamento potencialmente curativo, capaz de destruir células tumorais, entretanto pode causar inúmeros efeitos colaterais indesejáveis. Os principais efeitos colaterais ou toxicidades do tratamento quimioterápico são alterações hematológicas, gastrointestinais, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, toxicidade pulmonar, neurotoxicidade, disfunção reprodutiva, toxicidade vesical e renal, alterações metabólicas, toxicidade dermatológicas, reações alérgicas e anafilaxia³.

Embora menos conhecidos, estudos sugerem que, além dos efeitos sistêmicos, a quimioterapia pode levar a alterações cognitivas nos pacientes^{4,5}. Essas alterações, apesar de menos estudadas, têm recebido crescente atenção devido à repercussão que esses efeitos causam na vida daqueles que sobreviveram após um tratamento para o câncer. Estudos têm demonstrado associação entre quimioterapia e perda cognitiva, que podem persistir entre 17 e 34% dos pacientes a longo prazo⁴. Estudo aponta que 75% dos pacientes apresentam prejuízo da função cognitiva após terem sido submetidos a tratamento com drogas antineoplásicas⁶.

As funções cognitivas são compostas por memória, raciocínio, atenção, aprendizado, imaginação, linguagem, cálculo e habilidades espaços visuais, sendo fundamentais na relação do indivíduo consigo mesmo e com o meio em que vive⁷.

A partir da década de 1970, começaram a surgir preocupações sobre os efeitos dos quimioterápicos sobre a cognição, época em que foram feitas as primeiras observações que associavam a quimioterapia ao déficit cognitivo. Portanto só em 1990 esse tema passou a ser estudado mais profundamente; já que, até então, acreditava-se que tais efeitos fossem relacionados à radioterapia e não à quimioterapia.

O prejuízo cognitivo tem consequências diretas na vida do paciente, interferindo nas atividades de vida diária relacionadas à capacidade do indivíduo em executar, de forma independente, as atividades consideradas essenciais à sua sobrevivência e, conseqüentemente, na manutenção

de suas relações sociais, prejudicando, também, o desempenho profissional, causando grandes impactos na sua qualidade de vida².

O estudo dos déficits cognitivos relacionados à quimioterapia torna-se necessário para identificar estratégias de intervenção com o objetivo de minimizar tais efeitos. Para isso, entretanto, é fundamental primeiramente o conhecimento de como a quimioterapia poderia interferir na cognição do paciente e na padronização dos métodos de avaliação para que os resultados possam ser reprodutíveis e comparáveis. Dentro desse contexto, este estudo tem como objetivo estudar os domínios da função cognitiva prejudicados em pacientes submetidos à quimioterapia, através de uma revisão integrativa sobre os métodos de avaliação utilizados para determinar a presença dessas alterações e os seus possíveis mecanismos de ocorrência.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão integrativa a partir de levantamento bibliográfico de artigos científicos dos últimos dez anos, na base de dados PubMed. Foram combinadas aleatoriamente as palavras-chave: “chemobrain”, “neurocognitive function”, “neurotoxicidade”, “chemofog” em inglês; e “cognição”, “quimioterapia”, “antineoplásicos”, “câncer”, em português. Participaram deste estudo dois avaliadores; o período temporal de busca correspondente foi de janeiro de 2011 a outubro de 2011.

Os critérios de inclusão foram artigos cujos objetivos estavam relacionados aos métodos de avaliação utilizados para determinar a presença de alterações na função cognitiva e/ou dos seus possíveis mecanismos de ocorrência em pacientes submetidos à quimioterapia. Foram incluídos estudos longitudinais, transversais e meta-análises. Os critérios de exclusão foram artigos com descrição metodológica inconsistente, revisão bibliográfica e relato de caso.

RESULTADOS

Foram encontrados 41 artigos científicos relacionados ao tema proposto na base de dados PubMed com indexação Medline; já na base de dados Lilacs nenhum artigo foi encontrado.

Entre os artigos científicos encontrados, foram selecionados 14 artigos que atendiam aos objetivos e critérios de inclusão do presente estudo.

Os domínios da função cognitiva prejudicados em pacientes submetidos à quimioterapia e os métodos de avaliação utilizados nos artigos para determinar a presença ou ausência dessas alterações podem ser evidenciados na Tabela 1.

Na Tabela 2, estão apresentados os possíveis mecanismos de ocorrência do prejuízo cognitivo.

Tabela 1. Domínios da função cognitiva prejudicados em pacientes submetidos à quimioterapia e métodos de avaliação utilizados para determinar a presença dessas alterações

Autor	Desenho do estudo	Caracterização da amostra	Método de avaliação	Resultado
Wefel et al. ⁸	Prospectivo, randomizado, longitudinal	18 mulheres com câncer de mama, avaliadas antes do tratamento quimioterápico, e em intervalos curtos e longos após o término da quimioterapia	Testes neuropsicológicos	Antes de dar início à quimioterapia, 33% das mulheres já apresentavam comprometimento cognitivo Em intervalos curtos, 61% apresentaram declínio em um ou mais domínios cognitivos, além de relatarem dificuldade em manter a capacidade de trabalho Domínios mais afetados: atenção, aprendizagem e velocidade de processamento A longo prazo, 50% das mulheres que apresentavam declínio demonstraram melhora, enquanto 50% mantiveram estáveis
Ayala-Feliciano et al. ⁹	Coorte transversal	38 participantes: 16 receberam tratamento quimioterápico para câncer de mama 6 meses após o término do tratamento 22 não possuíam câncer de mama ou não receberam quimioterapia	CPT II; GPT; Family pictures; NINL; Wechsler Adult Intelligence Scale; MI; Cope Inventore	As médias para o GPT mostraram diferença estatística entre os grupos, indicando redução na velocidade do desempenho psicomotor no grupo de câncer de mama comparado ao controle O desempenho motor da mão dominante também mostrou-se reduzido comparado ao grupo controle Houve uma redução no desempenho da memória viso-espacial no grupo de câncer de mama tratado com quimioterapia
Falleti et al. ¹⁰	Metanálise	208 pacientes com câncer de mama com tratamento quimioterápico adjuvante	-----	Houve moderada alteração para cada um dos domínios cognitivos avaliados
Hermelink et al. ¹¹	Prospectivo, multicentrico longitudinal	101 mulheres com câncer de mama foram avaliadas em dois momentos: - antes do início da quimioterapia - entre o penúltimo e último ciclo, cerca de 5 meses depois da primeira avaliação Quimioterapia: combinação das drogas epirrubicina, paclitaxel, ciclofosfamida e darbepoetina.	Logical memory I-WMS-R; Logical memory II-WMS-R; Digit Span Forward- WMS	Antes da quimioterapia, algumas pacientes já demonstravam comprometimento cognitivo, sem relação com ansiedade, depressão ou menopausa Durante a quimioterapia, a função cognitiva se manteve estável em um grupo; 27% demonstraram declínio e 28% melhora
Weis et al. ¹²	Longitudinal	90 pacientes com câncer de mama avaliadas 9 meses após término de quimioterapia adjuvante	TAP; RBMT; WMS; LGT; EORTC; MFI; HADS; FEDA	A prevalência de déficits neuropsicológicos diminuiu de acordo com o tempo decorrido após o término do tratamento, contudo 21% dos pacientes apresentaram déficits cognitivos a longo prazo. Além disso, um subgrupo de pacientes severamente afetadas apresentou déficits de memória semântica verbal e relatou que o desempenho cognitivo cotidiano foi prejudicado

Legendas: *Conners Continous Performance Test* (CPT II); *Groover Pegboard Test* (GPT); *Novel Image/ Novel Location* (NINL); *Memory Island* (MI); *Wechsler Memory Scale Revised* (WMS-R); *Test Battery for Assessment of attention* (TAP); *Rivermead Behavioral Memory Test* (RBMT); *Lern- und Gedächtnistest* (LGT); *Quality of Life Questionnaire Functional: physical, role, cognitive, emotional, social, global health* (EORTC); *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI); *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS); *Questionnaire of Self-Perceived Deficits in Attention* (FEDA); *Attentional Function Index* (FAI); *Center for Epidemiological Studies – Depression Scale* (CES-D); *State- Trait Anxiety Inventory* (STAY); *Lee Fatigue Scale* (LFS); *15- Word Learning Test* (15 WLT); *Design Organization Test* (DOT); *Letter Digit Substitution Test* (LDST); *Mini-Mental State Examination* (MMSE); *Purdue Pegboard test* (PPB); *Standard Deviation* (SD); *Word Fluency Test* (WFT).

Tabela 1. Domínios da função cognitiva prejudicados em pacientes submetidos à quimioterapia e métodos de avaliação utilizados para determinar a presença dessas alterações (continuação)

Autor	Desenho do estudo	Caracterização da amostra	Método de avaliação	Resultado
Jansen et al. ¹³	Longitudinal	30 mulheres com câncer de mama avaliadas antes do início do tratamento quimioterápico e após 4 ciclos de ciclofosfamida e doxorubicina	RBANS; Teste de Stroop Pegboard Grooved; FAI; CES-D; STAY; LFS	37% das mulheres apresentaram declínio em uma variedade de domínios cognitivos após a conclusão da quimioterapia. Os domínios mais afetados foram habilidade viso-espacial, memória imediata, linguagem e função motora
Castellon et al. ¹⁴	Coorte transversal	53 mulheres entre dois e cinco anos após diagnóstico de câncer de mama comparadas a 19 pessoas saudáveis	Baterias de testes neurocognitivos; medidas de humor; níveis de energia; autorrelato do funcionamento cognitivo	Aquelas tratadas com quimioterapia adjuvante com ou sem tamoxifeno apresentaram piora significativa nos domínios de aprendizagem verbal, função viso-espacial, e memória visual comparadas às que foram tratadas apenas com cirurgia
Bender et al. ¹⁵	Coorte transversal	46 mulheres em tratamento de câncer divididas em três grupos Grupo 1: composto por mulheres com estágios I e II de câncer de mama sob tratamento quimioterápico Grupo 2: estágios I e II de câncer tratadas com quimioterapia mais tamoxifeno Grupo 3: mulheres com carcinoma ductal <i>in situ</i> que não receberam quimioterapia ou tamoxifeno	-----	O grupo 2 apresentou deterioração na memória verbal e visual relatando maiores queixas, enquanto o grupo 1 apresentou deterioração em memória de trabalho verbal. Já o grupo 3 apresentou boa função cognitiva demonstrando melhores pontuações
Debess et al. ¹⁶	Longitudinal	120 mulheres que receberam quimioterapia adjuvante com epirrubina, ciclofosfamida, fluororacil ou tamoxifeno comparadas a 208 mulheres saudáveis. Foram avaliadas antes do início do tratamento adjuvante e após 6 meses	Testes neuropsicológicos Questionários de avaliação de função cognitiva, qualidade de vida e sofrimento psíquico	Os testes neuropsicológicos não demonstraram alterações na cognição entre as pacientes que receberam tratamento quimioterápico comparadas às mulheres saudáveis Após 6 meses, o grupo que recebeu quimioterapia e tamoxifeno foi 3 vezes mais propenso na classificação de prejuízos cognitivos do que o grupo de mulheres saudáveis; contudo os resultados obtidos não sustentam a hipótese da relação entre alterações cognitivas e quimioterapia adjuvante em mulheres com câncer de mama
Ahles e Saykin ⁴	Coorte transversal	35 pacientes com câncer de mama e 36 com linfoma (ambos 5 anos após diagnóstico) tratados com quimioterapia, e 35 pacientes com câncer mama e 22 com linfoma tratados apenas com terapia local	Bateria de testes neuropsicológicos e psicológicos	Os sobreviventes de câncer tratados com quimioterapia sistêmica apresentaram pontuações nos testes neuropsicológicos significativamente mais baixos comparados aos tratados apenas com terapia local. Os domínios mais afetados foram de memória verbal e funcionamento psicomotor

Legendas: *Conners Continuous Performance Test (CPT II); Groover Pegboard Test (GPT); Novel Image/ Novel Location (NINL); Memory Island (MI); Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R); Test Battery for Assessment of Attention (TAP); Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT); Lern- und Gedächtnistest (LGT); Quality of Life Questionnaire Functional: physical, role, cognitive, emotional, social, global health (EORTC); Multidimensional Fatigue Inventory (MFI); Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); Questionnaire of Self-Perceived Deficits in Attention (FEDA); Attentional Function Index (FAI); Center for Epidemiological Studies – Depression Scale (CES-D); State-Trait Anxiety Inventory (STAY); Lee Fatigue Scale (LFS); 15-Word Learning Test;(15 WLT); Design Organization Test (DOT); Letter Digit Substitution Test (LDST); Mini-Mental State Examination (MMSE); Purdue Pegboard test(PPB); Standard Deviation (SD); Word Fluency Test.(WFT).*

Tabela 1. Domínios da função cognitiva prejudicados em pacientes submetidos à quimioterapia e métodos de avaliação utilizados para determinar a presença dessas alterações (continuação)

Autor	Desenho do estudo	Caracterização da amostra	Método de avaliação	Resultado
Kohli et al. ¹⁷	Longitudinal	595 pacientes em tratamento de tumores sólidos fizeram uma autoavaliação da memória e concentração antes, durante e após 6 meses de tratamento	Utilizou-se a escala de Likert com 11 pontos, de "0" à "10". Sendo "0" (ausência de alterações) e "10" (tão ruim quanto você pode imaginar)	Realizou-se teste t de Student com correção de Bonferroni para diferenciar os sintomas ao longo do tempo entre pacientes tratados com quimioterapia, radioterapia ou ambos. Problemas de concentração foram encontrados em 48% antes do tratamento, 67% durante o tratamento e 58% após o tratamento Para memória, foram detectadas alterações em 53% antes do tratamento, 67% durante e 68% após tratamento Ambos os sintomas foram menos graves em pacientes que receberam radioterapia apenas Os sintomas 6 meses após o tratamento foram significativamente maiores ($p < 0,01$) Os problemas de concentração e memória apresentaram piora durante o tratamento e foram mais evidentes 6 meses após o término
Shilling e Jenkins ¹⁸	Coorte transversal	142 pacientes em quimioterapia adjuvante para câncer de mama Realizou-se autoavaliação para identificar os tipos de problemas relacionados à cognição e o quanto interferem na vida cotidiana	-----	71% das pacientes relataram piora na memória após 6 meses de tratamento e 60% após 18 meses, e concentração 64% e 42%, respectivamente, que foram associadas com sofrimento psíquico e qualidade de vida
Hurria et al. ¹⁹	Longitudinal	45 pacientes idosas de câncer de mama, com idades igual ou superior a 65 anos, avaliadas antes e 6 meses após a quimioterapia Mensuraram-se as percepções das pacientes sobre a capacidade de aprender novas informações, de memória de trabalho, e de capacidades de aprendizagem a distância	Squire Memory Self-Rating Questionnaire	Metade dessas mulheres percebeu um declínio na função cognitiva antes de seis meses após a quimioterapia. Esse declínio percebido na função cognitiva foi mais evidente em pacientes com queixas de memória pré-existentes. O domínio de maior percepção afetado foi aprendizado de novas informações, representando 49%
Koppelmans et al. ²⁰	Longitudinal	196 mulheres sobreviventes de câncer de mama 20 anos após o tratamento com quimioterapia comparadas a uma população aleatória de mulheres saudáveis	MMSE, 15 WLT, LDST, WFT, DOT, PPB, Stroop Color-Word Test	As mulheres expostas à quimioterapia apresentaram uma piora significativa nos domínios cognitivos. Os domínios mais afetados foram memória verbal, velocidade de processamento, velocidade psicomotora. Além disso, apresentaram depressão em alguns testes. Sugerindo que os prejuízos cognitivos da quimioterapia podem ser duradouros

Legendas: *Conners Continuous Performance Test (CPT II); Groover Pegboard Test (GPT); Novel Image/ Novel Location (NINL); Memory Island (MI); Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R); Test Battery for Assessment of attention (TAP); Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT); Lern- und Gedächtnistest (LGT); Quality of Life Questionnaire Functional: physical, role, cognitive, emotional, social, global health (EORTC); Multidimensional Fatigue Inventory (MFI); Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); Questionnaire of Self-Perceived Deficits in Attention (FEDA); Attentional Function Index (FAI); Center for Epidemiological Studies – Depression Scale (CES-D); State-Trait Anxiety Inventory (STAY); Lee Fatigue Scale (LFS); 15-Word Learning Test; (15 WLT); Design Organization Test (DOT); Letter Digit Substitution Test (LDST); Mini-Mental State Examination (MMSE); Purdue Pegboard test (PPB); Standard Deviation (SD); Word Fluency Test. (WFT).*

Tabela 2. Possíveis mecanismos de ocorrência do prejuízo cognitivo em pacientes submetidos à quimioterapia

Autor	Hipótese
Wefel et al. ⁸	Sugerem que os mecanismos etiológicos das disfunções cognitivas induzidas por quimioterapia podem diferir de um agente para outro, portanto alguns deles podem levar a ferimentos microvasculares tanto em substância branca quanto cinzenta
Hermelink et al. ¹¹	A deterioração pode ter sido causada por efeitos colaterais da quimioterapia, bem como pode estar relacionada a fatores não identificados que atualmente causam compromisso cognitivo pré-quimioterapia, portanto a terapia para menopausa com darbopoitina parece não influenciar
Jansen et al. ¹³	A quimioterapia pode atravessar a barreira hematoencefálica
Jacobsen et al. ²¹	Dano cerebral pode ser causado por anemia secundária à quimioterapia, em que decréscimo de hemoglobina pode acarretar problemas de memória e concentração

DISCUSSÃO

Primeiramente, é necessário ressaltar que a avaliação dos déficits cognitivos não é prioridade nos serviços assistenciais, ponto que pode ser reflexo da vasta gama de métodos de avaliação que podem ser encontrados na literatura. Não há uma padronização para rastreamento desses déficits. Observa-se que esse diagnóstico pode ser feito através de testes neuropsicológicos, às vezes, bastante complexos e de difícil aplicação. Além disso, a diversidade de métodos de avaliação dificulta a comparação e a reprodução de resultados em outros serviços.

Os primeiros pesquisadores a investigarem a associação da quimioterapia e alterações cognitivas encontraram resultados negativos²². Contudo, essa posição não foi sustentada por pesquisas posteriores, com diversos estudos reforçando a hipótese de que há uma deterioração cognitiva associada à quimioterapia⁶. Estudo com camundongos submetidos a uma única injeção de ciclofosfamida já demonstrou dano agudo na cognição²³.

Os possíveis mecanismos de ação pelos quais a quimioterapia causaria deterioração cognitiva ainda não são bem esclarecidos, entretanto na literatura há algumas hipóteses bastante consideradas, sendo elas relacionadas à barreira hematoencefálica, danos ao DNA, regulação das citocinas, reparo neural, neurotransmissores e

níveis de estrógeno e testosterona⁴. Além disso, muitos fatores podem influenciar no declínio cognitivo como o próprio envelhecimento, condições cognitivas prévias dos pacientes e alterações hormonais entre outras que são difíceis de isolar dentro de um contexto clínico⁴⁻⁵.

O primeiro mecanismo relacionado à barreira hematoencefálica parte do princípio de que quase todos os quimioterápicos, mesmo em doses menores daquelas necessárias para destruir o tumor, possuem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, sendo capazes de aumentar a morte celular e diminuir a divisão celular da zona subventricular do hipocampo, responsáveis pela função cognitiva normal²⁰.

A segunda hipótese está associada ao dano no DNA, em que quimioterápicos podem estar relacionados ao aumento do estresse oxidativo, podendo causar danos ao DNA neuronal. Esses danos podem ser agravados por deficiências nos mecanismos de reparo do DNA e encurtamentos do telômero, associados ao declínio das funções cognitivas.

O terceiro mecanismo está relacionado à regulação do processo inflamatório por citocinas, responsáveis pela modulação da função e reparo neural. Disfunções no funcionamento das citocinas estão associadas a doenças degenerativas, tais como: Parkinson, Alzheimer e esclerose múltipla. Há evidências de que os quimioterápicos aumentam a liberação de citocinas que estão associadas com maior probabilidade de problemas cognitivos⁴.

O quarto mecanismo está associado à genética do reparo neuronal, à plasticidade, ao crescimento dendrítico e axonal que encontra-se diminuído em pacientes com câncer, levando a alterações cognitivas.

O quinto mecanismo é baseado nas alterações genéticas dos neurotransmissores, principalmente a Catecol-O-metiltransferase (COMT), que é uma enzima responsável pelo metabolismo da dopamina, um neurotransmissor importante nas funções executivas e de memória no córtex frontal.

O sexto e último mecanismo que pode induzir alterações cognitivas em pacientes sob tratamento quimioterápico são os níveis dos hormônios estrógeno e testosterona que têm entre suas funções a manutenção do comprimento dos telômeros e a capacidade antioxidante. Assim o tratamento com tamoxifeno e inibidores de aromatase tem efeitos da liberação desses hormônios, acentuando ou desencadeando alterações cognitivas⁴.

Orientar os pacientes em relação à possibilidade de alterações cognitivas e saber identificar a presença desses déficits é ponto relevante para os profissionais de saúde envolvidos no processo do tratamento do paciente.

Considerando o aumento da expectativa de vida após o diagnóstico, o aumento da incidência do câncer, e sendo a quimioterapia um recurso que proporciona aumento no tempo de sobrevivência, estudar as alterações cognitivas após a quimioterapia torna-se ponto importante, já que a função cognitiva pode apresentar-se reduzida em diversos domínios, incluindo memória verbal, memória de trabalho, função executiva, atenção, concentração, linguagem e velocidade motora.

Diante desse contexto, há necessidade de estudar a associação entre quimioterapia e déficits cognitivos. São necessários novos estudos na tentativa de identificar, quantificar e categorizar para, posteriormente, buscar minimizar esses efeitos e permitir que a equipe multidisciplinar promova intervenções no sentido de facilitar a recuperação do paciente, bem como trabalhar a cognição durante todo o tratamento, avaliando a repercussão após o tratamento. Para isso, é essencial padronizar os testes de avaliação, validar questionários específicos para alterações cognitivas em oncologia, além de pesquisar novas drogas com menor toxicidade cognitiva, buscando assim promover uma melhor qualidade de vida aos pacientes após o tratamento do câncer.

CONCLUSÃO

A associação entre quimioterapia antineoplásica e alterações cognitivas tem sido constatada em diversos estudos clínicos. Uma vasta gama de métodos de avaliação da função cognitiva foi encontrada, evidenciando uma ausência de padronização. A capacidade da quimioterapia em atravessar a barreira hematoencefálica; danos ao DNA; alteração na regulação das citocinas; alterações no reparo neural; alteração genética dos neurotransmissores; e alterações nos níveis dos hormônios estrógeno e testosterona são as principais hipóteses de explicação da ocorrência dos prejuízos cognitivos.

A função cognitiva apresentou-se reduzida em diversos domínios, incluindo memória verbal, memória de trabalho, função executiva, atenção, concentração, linguagem e velocidade motora. Esse comprometimento cognitivo deve ser estudado para definir futuras pesquisas em uma abordagem de tratamento tanto preventivo quanto terapêutico.

CONTRIBUIÇÕES

Ambas as autoras contribuíram na concepção e planejamento do projeto de pesquisa, obtenção e/ou análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011. 118 p.
2. Hecktheuer SR. Alterações neurocomportamentais induzidas por agentes antineoplásicos: efeitos da administração aguda da cisplatina sobre a memória aversiva em ratos [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas; 2009.
3. Bonassa EMA. Conceitos gerais em quimioterapia antineoplásica. In: Bonassa EMA, Santana TR. Enfermagem em terapêutica oncológica. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 3-19.
4. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(3):192-201.
5. Tannock IF, Ahles TA, Ganz PA, Van Dam FS. Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2233-9.
6. Wieneke MH, Dienst ER. Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology*. 1995;4:61-6.
7. Brezden CB, Phillips KA, Abdolell M, Bunston T, Tannock IF. Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(14):2695-701.
8. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer*. 2004;100(11):2292-9.
9. Ayala-Feliciano M, Pons-Valerio JJ, Pons-Madera J, Acevedo SF. The relationship between Visuospatial Memory and Coping Strategies in breast cancer survivors. *Breast Cancer (Auckl)*. 2011;5:117-30.
10. Falletti MG, Sanfilippo A, Maruff P, Weih L, Phillips KA. The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: a meta-analysis of the current literature. *Brain Cogn*. 2005;59(1):60-70.
11. Hermelink K, Untch M, Lux MP, Kreienberg R, Beck T, Bauerfeind I, et al. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer*. 2007;109(9):1905-13.
12. Weis J, Poppelreuter M, Bartsch HH. Cognitive deficits as long-term side-effects of adjuvant therapy in breast cancer patients: 'subjective' complaints and 'objective' neuropsychological test results. *Psychooncology*. 2009;18(7):775-82.

13. Jansen CE, Dodd MJ, Miaskowski CA, Dowling GA, Kramer J. Preliminary results of a longitudinal study of changes in cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Psychooncology*. 2008;17(12):1189-95.
14. Castellon SA, Ganz PA, Bower JE, Petersen L, Abraham L, Greendale GA. Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004;26(7):955-69.
15. Bender CM, Sereika SM, Berga SL, Vogel VG, Brufsky AM, Paraska KK, et al. Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psychooncology*. 2006;15(5):422-30.
16. Debess J, Riis JØ, Engebjerg MC, Ewertz M. Cognitive function after adjuvant treatment for early breast cancer: a population-based longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121(1):91-100.
17. Kohli S, Griggs JJ, Roscoe JA, Jean-Pierre P, Bole C, Mustian KM, et al. Self-reported cognitive impairment in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2007;3(2):54-9.
18. Shilling V, Jenkins V. Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2007;11(1):6-15.
19. Hurria A, Goldfarb S, Rosen C, Holland J, Zuckerman E, Lachs MS, et al. Effect of adjuvant breast cancer chemotherapy on cognitive function from the older patient's perspective. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;98(3):343-8.
20. Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W, Seynaeve C, Gundy C, Schagen SB. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1080-6.
21. Jacobsen PB, Garland LL, Booth-Jones M, Donovan KA, Thors CL, Winters E, et al. Relationship of hemoglobin levels to fatigue and cognitive functioning among cancer patients receiving chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28(1):7-18.
22. Meyers CA, Byrne KS, Komaki R. Cognitive deficits in patients with small cell lung cancer before and after chemotherapy. *Lung Cancer*. 1995;12(3):231-5.
23. Reiriz AB. Estudo da função cognitiva em camundongos submetidos ao agente quimioterápico ciclofosfamida [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas; 2008.

Abstract

Introduction: Studies suggest that, in addition to the systemic effects, chemotherapy can lead to cognitive alterations in patients. These changes have had increasing attention due to the repercussion that these effects cause in patients who survive a cancer treatment. **Objective:** To study the domains of cognitive function impaired in patients who underwent chemotherapy, by means of a systematic review of the evaluation methods used to identify the presence of these alterations and their possible mechanisms of occurrence. **Method:** A systematic review was conducted from a bibliographic survey of articles from the last 10 years, in the Lilacs, Medline and Pubmed database. the key words were randomly combined in Portuguese: "quimioterapia", "cognição", "neurotoxicidade", "antineoplásicos", "câncer", and in English "chemobrain", "Neurocognitive function", "chemofog." **Results:** The cognitive function presented itself impaired after chemotherapy was carried out. A large array of evaluation methods of the cognitive function was found, highlighting the lack of standardization. The possible mechanisms for which chemotherapy provokes impairment are related to the capacity of crossing the blood-brain barrier; DNA damage, regulation of cytokines, neural repair, genetic alteration of neurotransmitters, and changes in the levels of estrogen and testosterone hormones. **Conclusion:** The following cognitive domains: verbal memory, working memory, executive function, attention, concentration, language and motor speed are the most affected in patients undergoing chemotherapy.

Key words: Neoplasms/drug therapy; Drug Therapy/adverse effects; Drug Therapy/psychology; Cognition; Review

Resumen

Introducción: Estudios sugieren que, además de los efectos sistémicos, la quimioterapia puede llevar a alteraciones cognitivas en los pacientes. Estas alteraciones reciben creciente atención debido a la repercusión que esos efectos causan en la vida de aquellos que supervivieran a un tratamiento para el cáncer. **Objetivo:** Estudiar la función cognitiva en pacientes sometidos a la quimioterapia. **Método:** Se realizó una revisión integradora desde una revisión bibliográfica de artículos de los últimos 10 años, la base de datos Lilacs, Medline y PubMed. Se combinan de forma aleatoria las palabras clave en portugués "quimioterapia", "cognición", "neurotoxicidad", "antineoplásico", "cáncer", e Inglés "chemobrain", "neurocognitive function", "chemofog". **Resultados:** La función cognitiva se presentó perjudicada después de la realización de la quimioterapia en diversos ámbitos. Una diversidad de métodos de evaluación de la función cognitiva fue encontrada evidenciando una falla de patrón. Los posibles mecanismos por los cuales la quimioterapia favorece el perjuicio cognitivo están relacionados a la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, daños al DNA, regulación de las citocinas, reparación neural, alteración genética de neurotransmisores y alteración en los niveles de hormonas estrógeno y testosterona. **Conclusión:** Los dominios cognitivos memoria verbal, memoria de trabajo, función ejecutiva, atención, concentración, lenguaje y velocidad motora son los más perjudicados en pacientes sometidos a la quimioterapia.

Palabras clave: Neoplasias/quimioterapia; Quimioterapia/efectos adversos; Quimioterapia/psicología; Cognición; Revisión