

Chemobrain: uma revisão de escopo de ensaios randomizados

Chemobrain: a scoping review of randomized trials

Chemobrain: una revisión del alcance de ensayos aleatorios

Anna Carolina da Silva Monteiro¹, Dalciney Máximo Diniz²,
Talita Francine Moraes de Gouveia³, Elayne Costa da Silva⁴

1. Psicóloga, Pós-Graduada pelo Programa de Residência Multiprofissional em Saúde em Atenção em Oncologia pela Escola de Saúde Pública do Maranhão. São Luís-MA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8431-1188>

2. Psicólogo, Mestre em Gestão de Programas e Serviços de Saúde, Tutor do Programa de Residência Multiprofissional em Saúde em Atenção em Oncologia pela Escola de Saúde Pública do Maranhão. São Luís-MA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5654-0984>

3. Psicóloga, Especialista em Preceptoria Multiprofissional em Saúde, Preceptora do Programa de Residência Multiprofissional em Saúde em Atenção em Oncologia pela Escola de Saúde Pública do Maranhão. São Luís-MA, Brasil Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7975-147X>

4. Farmacêutica, Mestra em Saúde e Ambiente, Preceptora do Programa de Residência Multiprofissional em Saúde em Atenção em Oncologia pela Escola de Saúde Pública do Maranhão. Farmacêutica clínica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), Unidade Presidente Dutra, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). São Luís-MA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8530-5537>

Resumo

Introdução. O comprometimento cognitivo relacionado à quimioterapia tem sido referido como um efeito colateral à terapia anticâncer de longo prazo e impacto. **Objetivo.** Descrever as evidências dos ensaios clínicos randomizados sobre o comprometimento cognitivo relacionado à quimioterapia. **Método.** Esta revisão de escopo utilizou as bases de dados Web of Science, ScienceDirect, PubMed, SciELO, PsycNet, Biblioteca Virtual em Saúde e LILACS usando os descritores "chemobrain" e "chemotherapy-induced cognitive impairment". Apenas a ScienceDirect e PubMed geraram artigos elegíveis à pesquisa, um montante de 15.035 estudos, ficando 12 elegíveis para inclusão e análise. **Resultados.** Os estudos são compostos majoritariamente por pacientes com câncer de mama, numa média de idade de 43 e 56 anos, nível educacional de médio a alto, com maior frequência de estadiamento nível II, submetidas à quimioterapia e com presença de comprometimento cognitivo percebido e/ou testado por baterias neuropsicológicas. As intervenções são voltadas a medicina complementar e integrativa, psicoterapias, treinamento cognitivo, estratégias compensatórias com intervenções de treinamento cognitivo e intervenções farmacológicas. **Conclusão.** Os estudos apontam os efeitos da intervenção na mediação de marcadores inflamatórios, alterações no volume e conectividade cerebral e nos fatores psicossociais, apresentam um modelo multifatorial do comprometimento cognitivo relacionado à quimioterapia. Este estudo pode delimitar caminhos para a decisão clínica, meios de avaliação e cuidado à pacientes oncológicos.

Unitermos. Comprometimento cognitivo relacionado à quimioterapia; neoplasias; cognição

Abstract

Introduction. Chemotherapy-related cognitive impairment has been referred to as a side effect to long-term and impactful anticancer therapy. **Objective.** To describe the evidence from randomized clinical trials on chemotherapy-related cognitive impairment. **Method.** This scoping review used the databases Web of Science, ScienceDirect, PubMed, SciELO, PsycNet, Biblioteca Virtual em Saúde and LILACS using the descriptors "chemobrain" and "chemotherapy-induced cognitive impairment". Only ScienceDirect and PubMed generated articles eligible for research, a total of 15,035 studies, leaving 12 eligible for inclusion and analysis. **Results.** The studies are mainly composed of patients with breast cancer, with an average age of 43 and 56 years, medium to high educational level, with a higher frequency of

level II staging, undergoing chemotherapy and with the presence of perceived cognitive impairment and/or tested by neuropsychological batteries. The interventions are aimed at complementary and integrative medicine, psychotherapies, cognitive training, compensatory strategies with cognitive training interventions and pharmacological interventions. **Conclusion.** The studies point to the effects of the intervention in the mediation of inflammatory markers, alterations in brain volume and connectivity and in psychosocial factors, presenting a multifactorial model of cognitive impairment related to chemotherapy. This study can define paths for clinical decision-making, means of assessment and care for cancer patients.

Keywords. Chemotherapy-related cognitive impairment; neoplasms; cognition

Resumen

Introducción. Se ha hecho referencia al deterioro cognitivo relacionado con la quimioterapia como un efecto secundario de la terapia anticancerígena impactante y a largo plazo. **Objetivo.** Describir la evidencia de ensayos clínicos aleatorios sobre el deterioro cognitivo relacionado con la quimioterapia. **Método.** Esta revisión de alcance utilizó las bases de datos Web of Science, ScienceDirect, PubMed, SciELO, PsycNet, Biblioteca Virtual em Saúde y LILACS utilizando los descriptores "chemobrain" y "quimioterapia-inducida por deterioro cognitivo". Sólo ScienceDirect y PubMed generaron artículos elegibles para investigación, un total de 15.035 estudios, quedando 12 elegibles para inclusión y análisis. **Resultados.** Los estudios están compuestos principalmente por pacientes con cáncer de mama, con una edad promedio de 43 y 56 años, nivel educativo medio a alto, con mayor frecuencia de estadificación nivel II, en tratamiento con quimioterapia y con presencia de deterioro cognitivo percibido y/o evaluado por baterías neuropsicológicas. Las intervenciones están dirigidas a medicina complementaria e integrativa, psicoterapias, entrenamiento cognitivo, estrategias compensatorias con intervenciones de entrenamiento cognitivo e intervenciones farmacológicas. **Conclusión.** Los estudios apuntan a los efectos de la intervención en la mediación de marcadores inflamatorios, cambios en el volumen y la conectividad cerebral y en factores psicosociales, presentando un modelo multifactorial de deterioro cognitivo relacionado con la quimioterapia. Este estudio puede definir caminos para la toma de decisiones clínicas, medios de evaluación y atención de los pacientes con cáncer.

Palabras clave. Deterioro Cognitivo Relacionado con la Quimioterapia; neoplasias; cognición

Trabalho realizado na Escola de Saúde Pública do Maranhão, São Luís-MA, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 16/04/2024

Aceito em: 08/10/2024

Endereço de correspondência: Dalciney M Diniz. Rua do Giz 312. Centro Histórico. São Luís-MA, Brasil. CEP 65010-680. E-mail: dalciney.maximo@ceuma.br

INTRODUÇÃO

Os avanços nas terapias anticâncer são responsáveis pelo aumento de sobrevida de pacientes¹. As intervenções têm como intuito principal a interferência no ciclo celular ocasionando a morte das células cancerosas².

Para isto, alterando o ciclo celular em determinada fase, com ou sem diferenciação, as terapias afetam células saudáveis e neoplásicas. A combinação de terapias, ou terapia multimodal é uma estratégia usual na oncologia,

tendo o objetivo de supressão tumoral por diferentes mecanismos².

Tratamentos oncológicos são conhecidas pelos efeitos adversos provocados³. A interação entre o organismo e a terapia pode provocar lesões a sistemas não afetados pelo tumor devido os mecanismos de ação designados. Sintomas como fadiga, insônia e dor são os mais prevalentes em pacientes submetidos à quimioterapia e radioterapia, seguido por sintomas gastrointestinais⁴.

O estudo aponta a correlação entre sintomas, alterações na afetividade, como ansiedade e depressão, e o impacto na funcionalidade física, emocional e cognitiva. Esta última mais discreta nos resultados, e o impacto na qualidade de vida é influenciado por esse conjunto⁴.

O tratamento sistêmico tem sido referido como o principal mediador de sintomas cognitivos, intitulando tais reações como comprometimento cognitivo relacionado à quimioterapia (CCRQ) ou *chemobrain*⁵. Entretanto, as reações cognitivas atingem 25% dos pacientes com câncer antes de iniciar a quimioterapia antineoplásica e chegam a 75% no curso da intervenção⁶.

A etiologia específica de tais reações permanece incerta, mas estudos apontam que o prejuízo seja multifatorial. A toxicidade do sistema nervoso central, fatores associados ao tumor e ao tratamento podem estar associados. Ademais a depressão, ansiedade e qualidade de vida podem estar envolvidos⁷⁻¹¹.

Os sintomas que caracterizam este comprometimento podem envolver prejuízos em domínios como atenção, memória, velocidade de processamento, funções executivas, emoções e estados de humor. Estes efeitos podem persistir até após o fim do tratamento, impactando a qualidade de vida dos indivíduos⁹⁻¹¹.

Não há estabelecido um tratamento padrão para o *chemobrain*, mas intervenções têm sido desenhadas para aplicação em pacientes com o comprometimento. Estas envolvem métodos agrupados em razão às suas características. O primeiro grupo envolve técnicas baseadas em treinamento cognitivo que através de exercícios cognitivos visa restaurar as funções prejudicadas¹².

O segundo grupo contempla as estratégias compensatórias com intervenções de treinamento cognitivo que associam a primeira às práticas que apoiam as funções que se intervém. O uso de intervenções farmacológicas compõe o terceiro grupo de estratégias terapêuticas, envolvendo o uso de medicamentos. Por fim, as intervenções de medicina complementar e integrativa, que atém mão de abordagens diversas e singulares no cuidado holístico ao paciente¹².

A elaboração e aplicação de tais intervenções requer estudos que introduzam e verifiquem essas evidências e validade. Pesquisas interventivas, em sua maioria, delineamentos de ensaios clínicos randomizados (ECR), são fortes evidências para tomadas de decisões em saúde¹³.

O objetivo deste estudo é descrever as evidências dos ensaios clínicos randomizados sobre o comprometimento

cognitivo relacionado à quimioterapia a fim de contribuir com a produção científica. A cumprir com o objetivo primário, intenta-se expor os dados obtidos, mapeando e identificando os conceitos, métodos e intervenções aplicados nos ensaios clínicos randomizados diante o CCRQ.

MÉTODO

As revisões de escopo visam mapear a literatura acerca de um tópico ou área e identificar conceitos-chaves e lacunas, examinando a extensão, variedade e natureza das evidências. O *PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)*¹⁴ foi utilizado para estruturação da escrita desta literatura.

O checklist orientou as características de escrita da justificativa, objetivos, critérios de elegibilidade, fontes e métodos de pesquisa, descrição e análise dos temas, limitações e potencialidades deste artigo.

Critérios de seleção

Esta revisão teve como critérios de elegibilidade ensaios clínicos randomizados, publicados entre 2019 e 2023, em língua portuguesa e língua inglesa. Artigos cujo amostras envolvam pacientes oncológicos em uso de quimioterapia antineoplásica e/ou terapias multimodais, e o comprometimento cognitivo associado ao tratamento anticâncer seja o objeto de estudo.

Foram excluídas literaturas cujo delineamentos não envolvam ensaios clínicos randomizados. Modelos animais,

in vitro, *post mortem* ou não referentes a pacientes oncológicos foram desconsiderados.

Excluiu-se artigos que apresentam o CCRQ como uma covariável de análise secundária e covariáveis que possam implicar no funcionamento cognitivo. Bibliografias sem acesso público, indisponíveis, repetidas, teses e dissertações, textos incompletos ou pagos nas bases de dados também foram excluídos.

Estratégia de pesquisa

O problema norteador desta revisão foi formulado através da estratégia PICO: *population, intervention, control* e *outcomes*. O problema então se configura em quais são as evidências científicas sobre métodos de avaliação e intervenção de comprometimento cognitivo relacionado à quimioterapia em pacientes oncológicos?

Para a identificação de artigos relevantes, utilizou-se dois descritores: "*chemobrain*"; "*chemotherapy-induced cognitive impairment*", separados e em língua inglesa. Foram inseridos manual e respectivamente os filtros "ano", "língua" e "tipo de artigo", que se refere aos métodos de pesquisa dos artigos encontrados.

A busca foi executada nas plataformas *Web of Science*, utilizando o Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) como acesso primário. A base de dados *ScienceDirect*, *PubMed*, *SciELO*, *American Psychological Association* (APA) na *PsycNet*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e LILACS foram inseridas.

Extração de dados

Os artigos resultados da filtragem foram exportados à ferramenta Rayyan¹⁵, um instrumento metodológico para construção de revisões de literaturas de métodos sistemáticos ou não. A ferramenta facilita a análise apresentando informações dos artigos como título, resumo, autores, revista de origem e tipo de publicação, tópicos principais, forma de exportação, ID do artigo, URL e DOI.

O Rayyan contribuiu na leitura dos resumos e elegibilidade, pelo recurso “palavras-chaves”, diferenciadas em “para incluir” ou “para excluir” e “razão” de exclusão. Os artigos que poderiam ser incluídos foram para a análise de distribuição nas bibliotecas virtuais no Microsoft Excel Online, em que exclusão de duplicatas, leitura na íntegra e análise foram executadas.

RESULTADOS

As bases *Web of Science* e SciELO não apresentaram resultados, a LILACS e a PsycNet disponibilizaram um artigo com o descritor “*chemobrain*” cada, enquanto o descritor “*chemotherapy-induced cognitive impairment*” gerou dois resultados na PsycNet e nenhum na LILACS. Todos os artigos obtidos nestas bases foram excluídos.

A busca na BVS apresentou em ambos os descritores a indexação de artigos associados à plataforma PubMed, sendo desconsiderada. A coleta no PubMed usando o descritor “*chemobrain*” resultou em 557 artigos. Destes, 323 foram publicados entre 2019 e 2023, 316 foram publicados em

inglês, e nove incluem o tipo de artigo "*randomized controlled trial*".

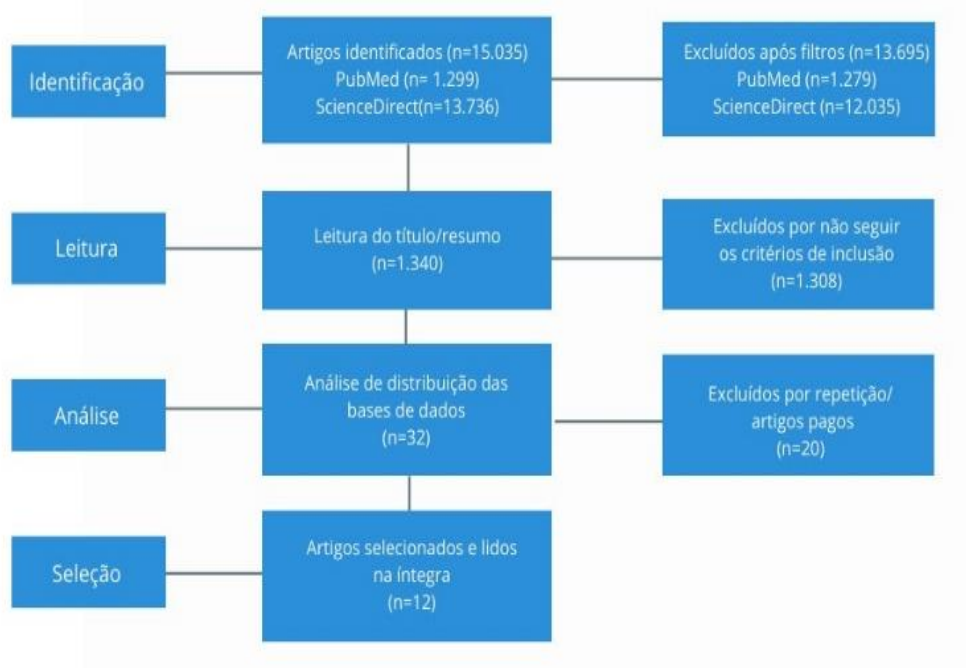
O descritor "*chemotherapy-induced cognitive impairment*" na plataforma PubMed resultou em 742 artigos, sendo 373 publicações entre 2019 e 2023, 364 em inglês e 11 do tipo "*randomized controlled trial*". No entanto, dois artigos foram excluídos por outros delineamentos de pesquisa.

No *ScienceDirect*, o descritor "*chemobrain*" gerou 444 resultados, restando 63 após aplicação dos recursos de filtros. Deste 59 foram excluídos, entre as razões estão o delineamento do estudo, a população e por não envolverem o CCRQ como objeto de estudo.

O descritor "*chemotherapy-induced cognitive impairment*" gerou 13.292 artigos, resultando 1.257 após a etapa de filtros. Por fim, 1.247 artigos foram excluídos em razão do delineamento de pesquisa, do objeto de estudo, do tipo de intervenção, pelas covariáveis e população dos estudos. A Figura 1 apresenta um fluxograma da seleção de artigos.

Trinta e duas publicações foram para a análise de distribuição das bases de dados: nove da PubMed com o descritor "*chemobrain*", que foram excluídos por repetição com o descritor "*chemotherapy-induced cognitive impairment*" na mesma plataforma. Este último descritor incluiu nove artigos.

Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos pelos critérios de inclusão e exclusão.



Quatro artigos do descritor “*chemobrain*” e 10 do descritor “*chemotherapy-induced cognitive impairment*”, da base *ScienceDirect* incluíram a análise de distribuição. Dos 23, 11 foram excluídos por serem pagos e/ou repetidos entre bases e/ou descritores em uma mesma base.

Esta revisão tem 12 ECR em sua amostra: sete artigos da base PubMed, descritor “*chemotherapy-induced cognitive impairment*”. Na base *ScienceDirect*, dois resultam do descritor “*chemobrain*” e três do descritor “*chemotherapy-induced cognitive impairment*”. Entretanto, um dos artigos encontrados no *ScienceDirect* só pôde ser acessado pela PubMed, pois a base de origem disponibilizava a versão paga. As características dos artigos¹⁶⁻²⁷ estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos artigos incluídos.

Autor/ano	Objetivo	Método	Resultados	Conclusões
Tack <i>et al.</i> 2021 ¹⁶	Identificar a eficácia da Técnica de Libertação Emocional (TLE) no CCRQ autorrelatado	Estudo prospectivo, multicêntrico. Participantes com tumores sólidos e hematológicos. O grupo intervenção iniciou a aplicação de TLE por 16 semanas: 8 primeiras supervisionadas por um instrutor (T1) e 8 demais sem supervisão (T2). A primeira sessão durou entre 40 e 90 min, a segunda levou de 10 a 20 minutos. O grupo controle, passou 8 semanas em lista de espera, e a aplicação da TLE em T1 até T2 com supervisão. 121 participantes foram para alocados nos grupos, e na análise final 43 compuseram o grupo intervenção e 50 o grupo controle.	A intervenção com TLE reduziu significativamente as queixas cognitivas subjetivas entre T0-T1, com redução discreta em T2 para o grupo intervenção. O grupo controle apresentou melhora nas queixas cognitivas subjetivas em T1-T2. As diferenças entre grupos foram significantes até T1, em T2 os resultados apresentam valores aproximados, com uma melhora mantida até os 12 meses que contemplam o acompanhamento.	A pesquisa introduziu a TLE em pacientes oncológicos e apresentou seus efeitos significativos no comprometimento cognitivo percebido e nas medidas secundárias, correlacionando-as.
Bellens <i>et al.</i> 2020 ¹⁷	Investigar se um videogame de treinamento cognitivo baseado na web é uma abordagem viável para tratar o declínio cognitivo em combinação com o padrão de atendimento para reabilitação de pacientes com câncer de mama.	Ensaio de fase II de centro único com cruzamento de participantes do grupo de controle após 3 meses com 3 meses de intervenção. O grupo intervenção realizou o treinamento cognitivo baseado na web usando o <i>videogame</i> Aquasnap (MyCQ) dos meses 0-3 em sua casa em computador próprio. O treinamento consistiu em jogos pelo menos três vezes por semana, por um mínimo de 60 minutos ou um total mínimo de 12 horas. Acesso disponível a ambos os grupos entre 3-6 meses. 46 participantes foram randomizados e analisados (1:1)	Nos 3 primeiros meses não houve resultados significantes entre o grupo intervenção e controle na avaliação cognitiva pelo MyCQ. Os scores de falha cognitiva diminuíram entre grupos ao longo do tempo (0-3 meses), tendo o grupo intervenção uma queda maior. Considerando os grupos geral <i>versus</i> tempo, foi encontrado melhora na pontuação geral da avaliação cognitiva, no nível de medo, na limitação física e emocional e nas alterações de saúde, entretanto a autorreflexão mostrou-se prejudicada.	O estudo não obteve resultados significativos no treinamento cognitivo baseado em <i>videogame</i> e na avaliação psicológica e consideram que aspectos do desenho metodológico e da amostra tenham sido variáveis no resultado.
Santos <i>et al.</i> 2020 ¹⁸	Avaliar o impacto da reabilitação cognitiva assistida por computador na cognição, qualidade de vida, ansiedade e depressão entre pacientes com câncer tratados com quimioterapia.	Estudo longitudinal e multicêntrico com pacientes com tumores sólidos e hematológicos. A reabilitação cognitiva assistida por computador com um neuropsicólogo usando o <i>software</i> RehaCom (grupo experimental A), em 9 sessões padronizadas de 45 a 60 minutos durante 3 meses. O estudo possui 2 grupos de controle ativo, sendo o grupo B auto exercícios cognitivos em casa durante 9 sessões padronizadas (30-60 min./semana) durante 3 meses com acompanhamento e o grupo de controle ativo C de acompanhamento por telefone, 9 vezes ao longo de 3 meses com coleta de informações sobre a evolução dos distúrbios cognitivos e seu impacto diário. A randomização contou com 167 participantes (1:1:1), mas a análise incluiu 48,44 e 51 participantes respectivamente entre os grupos A, B e C.	A média dos scores nas medidas subjetivas de cognição foram semelhantes no baseline entre os grupos, com significância na avaliação após 3 meses. A qualidade de vida associada à cognição e as habilidades cognitivas percebidas apresentaram melhoras para o grupo A. A memória de trabalho teve uma melhora significativa no Grupo A, associado a cognição percebida, bem como melhora nos escores de depressão comparado aos demais grupos. A taxa de conclusão das sessões variou entre 72 e 87% entre os grupos.	O programa de computador se mostra uma intervenção eficaz na melhora da cognição subjetiva, no domínio de memória de trabalho e diminuição nos níveis de depressão, estabelecendo associações entre as variáveis.
Koevoets <i>et al.</i> 2022 ¹⁹	Investigar os efeitos de uma intervenção baseada em exercícios de 6 meses no funcionamento cognitivo prejudicado de pacientes com câncer de mama.	Estudo multicêntrico, teve a intervenção baseada em exercícios de 6 meses, incluindo exercícios aeróbicos e treino de força supervisionado por um fisioterapeuta (2h/semana) e caminhada nórdica (2h/semana), individual ou em grupo, com progressão de intensidade. Ao grupo controle foi solicitado manter a atividade física habitual. Exercícios cardiopulmonares, análise respiratória e monitoramento por eletrocardiograma compuseram as avaliações físicas do estudo. 181 participantes randomizados (1:1) e análise final com 82 participantes em cada grupo.	Sem significância na proporção de pacientes com melhora entre grupos nas medidas objetivas testadas. O grupo controle apresentou melhora em atenção e memória de trabalho comparado ao grupo intervenção. Houve efeitos positivos na função cognitiva autorrelatada, atenção e memória de trabalho na estratificação de terapia endócrina no grupo intervenção. Pacientes que reportaram altos níveis de fadiga, tiveram scores positivos em aprendizagem da lista de palavras e tempo de reação. A qualidade de vida, funcionamento de papéis e social e gravidade da depressão apresentaram melhora no grupo intervenção, sendo o funcionamento cognitivo limítrofe. A adesão aos exercícios resultou em uma melhora na aptidão física do grupo intervenção.	A atividade física resulta em melhora nas queixas cognitivas auto reportadas, aptidão física, fadiga, qualidade de vida e depressão, mas sem significância estatística no declínio cognitivo objetivo, com exceção dos pacientes altamente fadigados.

Tabela 1 (cont.). Características dos artigos incluídos.

Autor/ano	Objetivo	Método	Resultados	Conclusões
Koevoets <i>et al.</i> 2023 ²⁰	Investigar os efeitos de uma intervenção de exercícios de 6 meses nas alterações no volume do hipocampo e subcampos do hipocampo, além do volume cerebral total.	O recrutamento, desenho, grupos e efeitos da intervenção são descritos em Koevoets <i>et al.</i> ¹⁹ . As medidas da estrutura cerebral foram coletadas na fase inicial e após 6 meses. As áreas avaliadas foram o volume total do hipocampo, os subcampos do hipocampo (CA1,CA2/3,CA4,subículo, cauda e camada de células granulares do giro denteado) separados por hemisfério, volume da massa cinzenta global e o volume intracraniano total utilizando um scanner de ressonância magnética. Aptidão física, memória e fadiga também foram avaliados. Na análise de imagem, 72 participantes compuseram o grupo controle e 70 o grupo intervenção, entretanto, devido a frequência dos exercícios, 52 do grupo intervenção foram para comparação de resultados.	O volume do hipocampo, espessura cortical e o volume total da massa cinzenta mostram associação inversa com idade, mas considerando o grupo total não houve diferenças entre o início e 6 meses de acompanhamento. Ajustando a idade, a aptidão física apresentou associação significativa na morfometria destes segmentos cerebrais no início do estudo, entretanto o volume do hipocampo e seus subcampos e as demais segmentações cerebrais estudadas não mudaram significativamente no acompanhamento de 6 meses para o grupo intervenção. Em pacientes altamente fadigados, subamostra não randomizada pelo estudo, mas que obteve resultados no ensaio clínico, a aptidão física em razão do grupo intervenção teve melhora, e comparada ao grupo controle houve uma diminuição do volume total do hipocampo, à sua direita, à direita do giro denteado e à direita do subículo, que se relacionou a uma melhora na memória.	A intervenção não mudou o volume total do hipocampo, seus subcampos, a espessura cortical ou a massa cinzenta. Sugere na subamostra de pacientes altamente fadigados uma redução do volume que implique na melhora da memória.
Van der Gucht <i>et al.</i> 2020 ²¹	Examinar o efeito de uma intervenção baseada em <i>mindfulness</i> em resultados subjetivos, objetivos e na alteração cerebral na atenção e redes de modo padrão em pacientes oncológicos com comprometimento cognitivo induzido pela quimioterapia.	Este ensaio clínico possui uma condição de controle de lista de espera. A intervenção utilizou a redução de estresse baseada na atenção plena e a terapia cognitiva baseada na atenção plena desenvolvido para pacientes oncológicos. A intervenção combinou quatro sessões de grupo presenciais de 3 horas, distribuídas por 8 semanas e suporte online. As sessões consistiam em exercícios à experiência de <i>mindfulness</i> , compartilhamento, reflexão em pequenos grupos, psicoeducação de temas relacionados a vivência dos pacientes oncológicos e revisão das práticas domiciliares. Todos os participantes passaram por ressonância magnética. 33 participantes foram randomizados, ficando 25 para análise (grupo intervenção =12 / grupo controle=13).	A interação intervenção e tempo foi significativa em 8 semanas e 3 meses pós-intervenção para a medida de comprometimento cognitivo subjetivo e sofrimento emocional, sugerindo redução de sintomas. Houve significância para fadiga após 3 meses no grupo intervenção, entretanto, não permaneceu significativa após correção. Tais resultados não foram encontrados na condição controle. As habilidades de <i>mindfulness</i> , não apresentaram efeitos significantes em relação ao tempo. As medidas objetivas não apresentaram escores significativos. A intervenção <i>mindfulness</i> versus tempo mostrou maior conectividade entre as regiões das redes de atenção, entre o córtex cingulado anterior e o sulco intraparietal esquerdo e direito, significativo após 8 semanas, que se correlacionam com redução do sofrimento emocional.	O estudo considera que houve efeitos curativos no exercício de atenção plena por pacientes com comprometimento cognitivo relacionado à quimioterapia. Agrupa a experiência afetiva, a fadiga e o comprometimento cognitivo. A percepção de sintomas apresentou melhora.
Henneghan <i>et al.</i> 2023 ²²	Comparar os efeitos da intervenção de meditação com uma intervenção de audição musical sobre biomarcadores de inflamação e envelhecimento celular em sobreviventes de câncer de mama.	Os grupos de intervenção passaram por meditação Kirtan Kriya (KK) ou audição musical (ML). As intervenções ocorreram durante 12 minutos por dia, diariamente, por oito semanas contando com suporte da equipe de pesquisa. A meditação KK integrou mantra (produção de som), mudra (movimentos dos dedos) e visualização, e quatro variações da meditação guiada. No grupo ML foi enviado quatro arquivos de áudio contendo clipes de música clássica de 12 minutos. Ambos utilizaram plataforma de áudio para execução. A avaliação dos marcadores inflamatórios contou com coleta do sangue periférico e recursos laboratoriais para processamento, armazenamento e avaliação dos resultados. 27 participantes compuseram o estudo piloto, mas 25 participantes tiveram coleta de sangue antes e após a intervenção (KK: n=13; ML: n=12).	As medidas de marcadores inflamatório incluíram 19 participantes (KK: n=9; ML: n=10). A atividade de telomerase teve níveis mais elevados em ambos os grupos após as intervenções, aproximando-se da significância. O PCR teve uma diminuição após a intervenção no grupo de meditação, mas com pouca significância. O sIL-4R teve uma redução em ambos os grupos, porém mais notável no grupo de audição. O sVEGF-R3 apresentou um padrão com efeito de aumento em relação ao tempo para o grupo de audição de música. Demais biomarcadores não tiveram efeitos significantes.	O estudo associa a superação do envelhecimento celular e da inflamação, possíveis fatores do comprometimento cognitivo e melhora nos biomarcadores protetivos na cognição.

Tabela 1 (cont.). Características dos artigos incluídos.

Autor/ano	Objetivo	Método	Resultados	Conclusões
Ding <i>et al.</i> 2020 ²³	Comparar o CALM com o cuidado usual (CAU) em sobreviventes de câncer de mama chinesas avaliadas para presença de CCRQ.	Estudo por atribuição paralela e não cego teve como grupos os cuidados habituais isolados como controle e a intervenção CALM mais os cuidados habituais. A intervenção CALM é uma psicoterapia breve, manual e individual que consiste em 4 domínios principais: gerenciamento de sintomas e comunicação com profissionais de saúde, mudanças em si mesmo e nas relações com outras pessoas próximas, senso de significado e propósito e preocupações relacionadas ao futuro e à mortalidade. A intervenção foi planejada individualmente, em 3 a 6 sessões entre 3 a 6 meses, com duração de 30 minutos, executada por uma equipe treinada e supervisionada. 84 participantes foram randomizados, na análise 34 estiveram no grupo CALM E 40 no grupo de cuidados usuais.	No período inicial não houve diferença significativa entre os grupos, após 1 mês os grupos apresentaram diferenças significantes. O grupo intervenção CALM apresentou uma melhora significativa no desempenho na cognição subjetiva, nas medidas objetivas, em memória, sofrimento e qualidade de vida enquanto o grupo CAU apresentou melhora significativa nas mesmas medidas, com exceção da memória, com uma magnitude inferior. Os resultados apresentam uma correlação positiva entre função cognitiva e qualidade de vida e uma correlação negativa entre sofrimento e função cognitiva e sofrimento e qualidade de vida.	O estudo aponta que o ambiente acolhedor, a tratativa de demandas psicológicas e existenciais comuns à população e redução do sofrimento podem ser correlatas a função cognitiva.
Vega <i>et al.</i> 2019 ²⁴	Coletar dados preliminares que examinassem se 6 semanas de tratamento transdérmico com nicotina reduziriam queixas cognitivas subjetivas e melhorariam o desempenho em testes laboratoriais de cognição em pacientes com câncer de mama, câncer de cólon, linfoma ou câncer de ovário com comprometimento cognitivo persistente relacionado à quimioterapia.	Estudo controlado por placebo, em duas fases: duplo-cega e aberta opcional ao fim do estudo. A fase duplo-cega consistiu em 6 semanas, acrescida duas semanas de interrupção dos adesivos. A nicotina foi administrada por meio de adesivo transdérmico fornecido em doses de 7 mg e 14 mg por 24 horas, sendo aumentada a dose (3,5mg, 7mg, 10,5mg, 14mg por dia). Os adesivos foram aplicados por 16 horas/dia e removidos ao deitar. Os participantes só foram transferidos para uma dose mais alta quando livres de efeitos colaterais. Sinais vitais, peso e eventos adversos foram avaliados. 25 participantes foram randomizados, e a análise contemplou 22 participantes (1:1).	Houve uma diferença significativa entre os grupos de tratamento na avaliação inicial, tendo o grupo placebo um maior número de falhas de recordação em comparação com o grupo da nicotina. Houve mudanças positivas nos scores de função cognitiva percebida em ambos os grupos em relação ao tempo entre a coleta inicial e 6 semanas, indicando melhora. Qualidade de vida e as habilidades cognitivas percebidas tiveram mudanças positivas. As medidas objetivas e o grupo de tratamento não apresentaram efeitos significantes. O tempo de reação motora apresentou melhora em ambos os grupos em relação ao tempo, e houve alteração na recordação a favor do grupo placebo em relação ao tempo.	Não foi observado um efeito do adesivo transdérmico de nicotina na performance subjetiva ou objetiva comparada à resposta placebo, sugerindo a melhora a partir do suporte e validação, o que aponta como um provável efeito placebo.
Vega <i>et al.</i> 2022 ²⁵	Examinar se a mudança no humor está associada a mudanças no funcionamento cognitivo subjetivo e objetivo.	O método, design, amostra e terapêutica do ensaio clínico randomizado foram descritos em Vega <i>et al.</i> ²⁴ . Foi usado o <i>Profile of Mood States (POMS- Total Mood Disturbance)</i> durante a pesquisa piloto em 4 momentos: na <i>baseline</i> , após 3 e 6 semanas de uso da droga e na oitava semana, após interrupção.	Não houve efeitos significantes do grupo de tratamento nas medidas do POMS. Houve uma diminuição significativa nos escores de TMD em comparação ao <i>baseline</i> . Medidas de depressão, fadiga, confusão apresentaram diminuição, acompanhado do aumento da medida de vigor/atividade. Tensão/ansiedade ou raiva/hostilidade não tiveram alterações significantes ao longo do tempo. Foi observado associação negativa entre depressão e função cognitiva subjetiva. Não foi observado relações significantes entre o escore TMD e o desempenho das medidas objetivas e funcionamento cognitivo subjetivo, mas o domínio confusão e fadiga tiveram associação com medidas de atenção visual, velocidade de processamento e velocidade psicomotora.	Ambos os grupos apresentaram efeitos significantes do humor em relação a medidas objetivas e subjetivas, que não se correlaciona a efeitos da intervenção.

Tabela 1 (cont.). Características dos artigos incluídos.

Autor/ano	Objetivo	Método	Resultados	Conclusões
Jacobs <i>et al.</i> 2022 ²⁶	Avaliar o efeito ao longo do tempo do fornecimento de informações sobre o CCRQ percebido antes do início da quimioterapia em pacientes com câncer de mama.	Estudo longitudinal e de pesquisa on-line com baseline (T0) e aplicação da informação anterior à quimioterapia. Avaliações em 2,5 (T1) e 6,5 meses (T2) no pós-quimioterapia. Grupos alocados em introdução neutra à pesquisa, sem referência ao CCRQ (controle); informações adicionais por escrito sobre o CCRQ em potencial (grupo de informações); e o grupo informação + autoafirmação, recebeu as mesmas informações que o grupo informações e posteriormente um parágrafo de autoafirmação elaborado para pacientes com câncer. 148 participantes foram randomizados, 50 no grupo informação, 47 no grupo informação + autoafirmação e 51 no grupo controle.	O nível de escolaridade apresentou diferenças significantes entre grupos. O aumento das frequências de sintomas cognitivos percebidos estava correlacionado a maiores níveis de escolaridade em T1. Pelo ajuste de significância, a frequência e gravidade dos sintomas piorou de T0-T1 em todos os grupos, significativo em relação ao tempo, mas sem significância entre grupos. Entre T0-T2 foram encontradas diferenças significantes: os grupos informação e informação + autoafirmação tiveram uma persistência da frequência de sintomas em T1 a T2, enquanto grupo controle se recuperou em T2 aos valores aproximados a T0. Em T1-T2 houve uma redução da gravidade de sintomas entre os grupos controle e informação+ autoafirmação, enquanto o grupo informação manteve os valores.	O estudo mostrou que os efeitos adversos à informação ou os efeitos da autoafirmação nos sintomas cognitivos percebidos não ocorrem em curto prazo. Os efeitos adversos à informação a longo prazo impactam tanto a frequência quanto gravidade de sintomas, tendo a autoafirmação apresentado efeito neste último.
Yao <i>et al.</i> 2022 ²⁷	Analisar os efeitos da intervenção CALM e possíveis alterações nos marcadores inflamatórios sistêmicos correlacionando com a habilidade cognitiva.	A randomização inclui 90 participantes com câncer de mama, dos quais 31 e 38 completaram a pesquisa no grupo intervenção e grupo controle de cuidados habituais, respectivamente. A intervenção CALM é uma intervenção psicológica original, sistemática e personalizada. A intervenção contemplou 6 sessões, de 30 a 60 minutos, ao longo de 12 semanas com profissionais qualificados. Os índices inflamatórios foram avaliados através de dados laboratoriais pelo número de leucócitos, hemoglobina e plaquetas, obtidas antes e após a intervenção.	A intervenção CALM apresentou redução nos valores dos índices inflamatórios, enquanto o grupo controle as mudanças tiveram regulação positiva ou não tiveram significância. Esta redução foi acompanhada da melhora da função cognitiva em dois dos cinco marcadores após a intervenção CALM. Foi estabelecido relação entre alguns dos índices e as medidas subjetivas de cognição.	O estudo aponta que a intervenção psicológica CALM pode reduzir o CCRQ pela redução do nível de inflamação sistêmica.

As amostras foram compostas majoritariamente por participantes do sexo feminino com câncer de mama. Entre os países de publicação estão a Bélgica (n=3)^{16,17,21}, os EUA (n=3)^{22,24,25}, os Países Baixos (n=3)^{19,20,26}, China (n=2)^{23,27} e França (n=1)¹⁸. Considerando os valores apresentados em média, a idade da amostra varia entre 43 e 56 anos, sendo o nível educacional de médio a alto.

Dentre os estudos que utilizaram o estadiamento enquanto uma medida, nota-se maior frequência de estágio II entre os grupos intervenção. Entre as abordagens antineoplásicas, a quimioterapia é a mais frequente (n=12),

seguida da radioterapia (n=7), terapia endócrina ou hormonal (n=7), cirurgia (n=5), terapia alvo (n=2) e outros (n=1).

O intervalo de tempo entre a última intervenção antineoplásica e a coleta de dados dos estudos que utilizam tal variável^{17-22,24,25,27} estão entre as médias de quatro meses a 35,2 meses. Apenas um estudo recruta e coleta dados antes do início do tratamento²⁶.

A medidas utilizadas, sejam objetivas ou subjetivas mostram similaridade entre os estudos. Entre as subjetivas, a *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT) é um dos instrumentos mais utilizados entre suas variações, como o FACT-Cog (Cognition Function)^{23-25,27}, FACT- B (Breast)^{23-25,27}, FACT-G (*General*)¹⁸, FACIT-Fatigue¹⁶ e o FACT- An (*Anemia*)¹⁸.

São comumente aplicadas a *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)^{17,19,26}, *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30)^{16,19,20}, *Broadbent Cognitive Failure Questionnaire* (CFQ)^{16,17,21}, o *Distress Thermometer* (DT)^{16,23} e *M.D. Anderson Symptom Inventory multiple myeloma module*^{19,26}.

Tais medidas autorrelatadas avaliam o funcionamento cognitivo e sintomas percebidos correlatos. Os construtos estão associados à percepção do funcionamento cognitivo, habilidades cognitivas, qualidade de vida, fadiga, estresse associado ao diagnóstico, ansiedade e depressão²⁸.

Os instrumentos que visam mensurar a cognição de forma objetiva envolvem em geral testes e baterias neuropsicológicas, além de medidas utilizadas na prática clínica. Os constructos como memória, falhas cognitivas, atenção, velocidade de processamento, funções executivas, fluência verbal e concentração estão entre eles.

Os instrumentos apresentados mais comumente são o *Mini Mental State Examination* (MMSE)^{23,27}, *CogState battery*^{24,25}, *Conners Continuous Performance Test* (CPT)^{24,25}, *Critical Flicker Fusion* (CFF)^{24,25}, *Buschke selective reminding task* (SRT)^{24,25}, *Hopkins Verbal Learning Test – Revised* (HVLT-R)^{19,20} e suas variações como o *Total Recall*, *Recognition* e *American Cognition Scan*^{19,20}.

Dois estudos avaliam os efeitos da intervenção proposta em marcadores inflamatórios distintos^{22,27}. O primeiro, avalia a resposta da intervenção a partir de receptores solúveis de citocinas²². Estão o receptor II do fator de necrose tumoral (TNF-RII), proteína C reativa, interleucina-2 (IL-2), interleucina-4 (IL-4), interleucina-6 (IL-6), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), receptor VEGF 2 (sVEGF-R2), receptor VEGF 3 (sVEGF-R3) e atividade de telomerase.

O segundo investiga os níveis de inflamação através do valor pan-imune-inflamatório, relação monócitos/linfócitos, relação neutrófilos/linfócitos, relação granulócitos/linfócitos e o índice de imunoinflamação sistêmica²⁷.

DISCUSSÃO

Esta revisão de escopo avaliou 12 ECR e expôs os efeitos e recursos das intervenções no comprometimento cognitivo relacionado à quimioterapia. Intervenções voltadas a medicina complementar e integrativa^{16,21,22} as psicoterapias^{23,27} e estratégias compensatórias com intervenções de treinamento cognitivo^{18,26} mostram resultados promissores em relação aos grupos controle.

Em contrapartida, aos estudos baseados em treinamento cognitivo¹⁷, estratégias compensatórias com intervenções de treinamento cognitivo^{19,20} e as intervenções farmacológicas^{24,25} apresentaram efeitos discretos ou não significantes.

Os achados são consistentes com outro estudo que avalia as intervenções aplicadas à pacientes sobreviventes de câncer de mama. Os autores discutem sobre os processos neurais como objeto de intervenções, que podem ter em seus efeitos fatores objetivos e subjetivos como alvo da resposta terapêutica¹².

Considerando uma interpretação que correlaciona neurotoxicidade, estudos^{22,27} apresentam uma relação entre níveis de marcadores inflamatórios e o funcionamento cognitivo, obtido em relação ao funcionamento cognitivo autorrelatado.

Um estudo correlaciona a conectividade cerebral à diminuição do sofrimento, que se associa à diminuição de queixas cognitivas²¹. Enquanto o estudo sobre mudança do

volume cerebral associou a redução do volume do hipocampo em uma subamostra de pacientes altamente fatigados²⁰.

Apoiado na compreensão de fatores psicossociais, estudos associam a aspectos afetivos, ameaça a auto integridade, depressão e ansiedade como correlatos ao comprometimento cognitivo^{16,21,23,25,26}. Os efeitos da intervenção são produto da mediação dos sintomas expressos pela melhora em medidas subjetivas e objetivas.

Em contraponto, os efeitos estatísticos não se limitam aos grupos de intervenção. Controles apresentaram resultados similares ou melhores na comparação entre grupos. Os estudos apontam semelhanças nas causas de tal resultado, sendo o desenho metodológico, a relação terapêutica, alterações de condições fisiológicas e o tempo entre as principais hipóteses^{17,19,24,25}.

Considerando os objetivos e resultados dos estudos, os aspectos multicausais do CCRQ elucidam os efeitos das intervenções^{18,21,23,27}. Entretanto, as lacunas na etiologia do *chemobrain* permanecem. Análises a partir da concepção da multicausalidade podem trazer novos achados e ampliar as técnicas de manejo.

As populações selecionadas pelos estudos possuem grande similaridade no que se refere a amostra elegível: mulheres, com idade média de 43 e 56 anos, nível educacional médio a alto. O diagnóstico de câncer de mama é o mais prevalente e há presença de queixas cognitivas confirmadas através de instrumentos no *baseline* e tratamento oncológico prévio.

Sendo o câncer de mama é a neoplasia mais prevalente em mulheres no Brasil e no mundo, pesquisas que envolvam esse público têm sido crescentes²⁹. A neoplasia tende a incidir em mulheres com 50 anos ou mais, entretanto, no Brasil, este não é o grupo com nível educacional mais elevado³⁰.

No entanto, a seleção de amostra é apontada como uma limitação pelos estudos que compõe este artigo^{16,18,21}. Pesquisas que envolvem uma amostra homogênea podem dificultar a generalização dos resultados obtidos³¹. Ademais, as amostras já possuem alterações na cognição, percebidos e/ou confirmados pelos testes neuropsicológicos, com exceção de um artigo²⁶.

O estudo apresenta os efeitos adversos à informação na percepção da frequência e gravidade dos sintomas cognitivos antes da quimioterapia e 6,5 meses após²⁶. Embora os dados no baseline sejam similares, a informação repercute sobre a percepção de ameaça e auto integridade, tendo a autoafirmação uma resposta positiva na experiência de gravidade dos sintomas a longo prazo.

Somado a seleção de amostra, os grupos controles foram incluídos por participantes em condições similares ao grupo intervenção. As variações do controle se encontram em grupos de cuidados habituais^{19,20,23,27}, lista de espera²¹, lista de espera e cruzamento de aplicação da intervenção^{16,17}, controles ativos^{18,22,26} e grupo placebo^{24,25}.

Outro conteúdo relevante é o uso de medidas de avaliação de queixas cognitivas subjetivas e medidas objetivas que são incluídos na maioria dos estudos. Os

objetivos primários se apresentam a partir destas medidas, o que mostra diferir o efeito estatístico das intervenções e sua eficácia na leitura dos resultados.

Estudos apresentaram efeitos positivos nas medidas subjetivas^{16,18,19,21,13,16}, enquanto nas medidas objetivas o desempenho não foi similar, sendo a memória^{18,20,23} o domínio cognitivo com maior efeito positivo encontrado em comum.

A correlação entre medidas já foi estudada anteriormente. Por contemplarem diferentes constructos, a padronização, sensibilidade e normatizações destes testes tendem a diferir e interferir no nível de significância da associação³².

Além disto, a escolha das medidas é um conteúdo relevante a ser observado, considerando que há apontamentos que as queixas cognitivas subjetivas refletem o desempenho objetivo testado. Entende-se que as medidas objetivas e subjetivas são complementares na avaliação cognitiva, e integram a investigação e tratamento adequado³³.

Ainda que as diferenças estatísticas com relação às naturezas das medidas sejam pontuadas, este trabalho não se propõe a verificar a qualidade e força das evidências. A cumprir tal objetivo revisões sistemáticas e meta-análises possuem maior rigor metodológico para tal e podem ser realizadas para orientar novas pesquisas e o uso clínico das ferramentas.

Estas lacunas, se preenchidas, podem viabilizar ECR e estudos secundários que integrem seleção, avaliação e intervenção de modo a agregar a prática clínica. Entre as limitações, esta revisão não contou com nenhum artigo em língua portuguesa, ou alcançou artigos gerados na busca pelas bases que fossem na língua nativa.

Outro ponto se trata da busca nas bases de dados, visto que há uma quantidade desproporcional de referências anexadas. A obtenção exclusiva de pesquisas de análises secundárias²² e não ter encontrado seus respectivos estudos pilotos possivelmente refletem uma falha em algumas das etapas de coleta de dados.

CONCLUSÕES

Esta revisão agrupou 12 ECR com intervenções voltadas ao comprometimento cognitivo relacionado à quimioterapia em pacientes com câncer. É possível observar que as lacunas envolvem a inconclusividade da etiologia do *chemobrain*.

A cisão entre os componentes causais é refletida nos objetos primários e nos instrumentos avaliativos, que se apresentam pela significância estatística atribuída aos achados. Novos estudos que abordam a multicausalidade e mensuram multifatores envolvidos na sobrevivência ao câncer podem sugerir resultados promissores.

Os resultados obtidos nessa pesquisa podem orientar novas pesquisas, suas estratégias de intervenção e aplicabilidade, considerando as demandas encontradas na pesquisa clínica. Revisões sistemáticas e meta-análises

podem apresentar a eficácia das evidências de forma quantitativa, bem como apontar falhas metodológicas apontadas neste estudo.

Espera-se que os produtos desta pesquisa possam contribuir na tomada de decisão clínica. No que tange a avaliação e seus meios e nas intervenções, que oriente as discussões acerca do cuidado ao paciente oncológico.

REFERÊNCIAS

- 1.Mendonça e Silva DR, Curado MP, Fregnani JHTG (org). Observatório do câncer: Registro Hospitalar de Câncer do A.C. Camargo Cancer Center 2000 a 2020. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2023; 43p. https://accamargo.org.br/sites/default/files/2023/04/observatorio_do_cancer_rhc_2000-2020.pdf
- 2.Almeida VL, Leitão A, Reina LCB, Montanari CA, Donnici CL, Lopes MTP. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. Quím Nova 2005;28:118-29. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000100021>
- 3.Monteiro APVB, Fortes RC. Principais reações adversas provocadas pelos quimioterápicos: Contribuição da enfermagem frente às reações adversas e/ou efeitos colaterais relacionados à quimioterapia. Braz J Develop 2022;8:6790-806. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n1-458>
- 4.Salveti MG, Machado CSP, Donato SCT, Silva AM. Prevalência de sintomas e qualidade de vida de pacientes com câncer. Rev Bras Enferm 2020;73:7. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0287>
- 5.Rao V, Bhushan R, Kumari P, Cheruku SP, Ravichandiran V, Kumar N. Chapter Two- Chemobrain: A review on mechanistic insight, targets and treatments. Adv Cancer Res 2022; pp.29-76. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2022.04.001>
- 6.Janelsins MC, Heckler CE, Peppone LJ, Ahles TA, Mohile SG, Mustian KM, et al. Longitudinal Trajectory and Characterization of Cancer-Related Cognitive Impairment in a Nationwide Cohort Study. J Clin Oncol 2018;36:3231-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.6624>
- 7.Janelsins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. Semin Oncol 2011;38:431-8. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2011.03.014>
- 8.Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. CA Cancer J Clin 2015;65:123-38. <https://doi.org/10.3322/caac.21258>
- 9.Liu S, Ni J, Yan F, Yin N, Li X, Ma R, et al. Functional changes of the prefrontal cortex, insula, caudate and associated cognitive impairment (chemobrain) in NSCLC patients receiving different chemotherapy regimen. Front Oncol 2022;12:1027515. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1027515>

10. Tang M, Zhao S, Liu JX, Liu X, Guo YX, Wang GY, *et al.* Paclitaxel induces cognitive impairment via necroptosis, decreased synaptic plasticity and M1 polarisation of microglia. *Pharm Biol* 2022;60:1556-65. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2108064>
11. Was H, Borkowska A, Bagues A, Tu L, Liu JYH, Lu Z, *et al.* Mechanisms of Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. *Front Pharmacol* 2022;13:750507. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.750507>
12. Vance DE, Frank JSP, Bail J, Triebel KL, Niccolai LM, Gerstenecker A, *et al.* Intervenções para déficits cognitivos em sobreviventes de câncer de mama tratados com quimioterapia. *Enferm Câncer* 2017;40:11-27. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000349>
13. Elagami RA, Gallegos CL, Laux CM, Tedesco TK, Raggio DP. A Importância dos estudos clínicos randomizados e seu impacto na tomada de decisão clínica. *Rev Cient CRO-RJ* 2022;7:3-8. <https://doi.org/10.29327/244963.7.1-2>
14. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* 2018;169:467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
15. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;210:10. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
16. Tack L, Lefebvre T, Lycke M, Langenaeken C, Fontaine C, Borms M, *et al.* A randomised wait-list controlled trial to evaluate Emotional Freedom Techniques for self-reported cancer-related cognitive impairment in cancer survivors (EMOTICON). *E Clin Med* 2021;39:101081. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101081>
17. Bellens A, Roelant E, Sabbe B, Peeters M, van Dam PA. A video-game based cognitive training for breast cancer survivors with cognitive impairment: A prospective randomized pilot trial. *Breast* 2020;53:23-32. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.06.003>
18. Santos M, Hardy-Léger I, Rigal O, Licaj I, Dauchy S, Levy C, *et al.* Cognitive rehabilitation program to improve cognition of cancer patients treated with chemotherapy: A 3-arm randomized trial. *Cancer* 2020;126:5328-36. <https://doi.org/10.1002/cncr.33186>
19. Koevoets EW, Schagen SB, Ruiter MB, Geerlings MI, Witlox L, van der Wall E, *et al.* PAM study group. Effect of physical exercise on cognitive function after chemotherapy in patients with breast cancer: a randomized controlled trial (PAM study). *Breast Cancer Res* 2022;24:36. <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01530-2>
20. Koevoets EW, Geerlings MI, Monninkhof EM, Mandl R, Witlox L, van der Wall E, *et al.* PAM study group. Effect of physical exercise on the hippocampus and global grey matter volume in breast cancer patients: A randomized controlled trial (PAM study). *Neuroimage Clin* 2023;37:103292. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103292>
21. Van der Gucht K, Ahmadoun S, Melis M, de Cloe E, Sleurs C, Radwan A, *et al.* Effects of a mindfulness-based intervention on cancer-related cognitive impairment: Results of a randomized controlled functional magnetic resonance imaging pilot study. *Cancer* 2020;126:4246-55. <https://doi.org/10.1002/cncr.33074>
22. Henneghan AM, Fico BG, Wright ML, Kesler SR, Harrison ML. Effects of meditation compared to music listening on biomarkers in breast cancer survivors with cognitive complaints: secondary outcomes of a pilot

- randomized control trial. *Explore* (NY) 2022;18:657-62. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2021.10.011>
- 23.Ding K, Zhang X, Zhao J, Zuo H, Bi Z, Cheng H. Managing Cancer and Living Meaningfully (CALM) Intervention on Chemotherapy-Related Cognitive Impairment in Breast Cancer Survivors. *Integr Cancer Ther* 2020;19:1534735420938450. <https://doi.org/10.1177/1534735420938450>
- 24.Vega JN, Albert KM, Mayer IA, Taylor WD, Newhouse PA. Nicotinic treatment of post-chemotherapy subjective cognitive impairment: a pilot study. *J Cancer Surviv* 2019;13:673-86. <https://doi.org/10.1007/s11764-019-00786-6>
- 25.Vega JN, Albert KM, Mayer IA, Taylor WD, Newhouse PA. Subjective cognition and mood in persistent chemotherapy-related cognitive impairment. *J Cancer Surviv* 2022;16:614-23. <https://doi.org/10.1007/s11764-021-01055-1>
- 26.Jacobs W, Schagen SB, Brouwer SM, Kieffer JM, Baas IO, Los M, *et al.* The Effects of Being Informed About Chemotherapy-Related Cognitive Symptoms With And Without Self-Affirmation on Perceived Cognitive Symptoms of Breast Cancer Patients: A Randomized Prospective, Longitudinal Study. *Clin Breast Cancer* 2022;22:439-54. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.03.001>
- 27.Yao S, Ding K, Liu S, Zhang Q, Li W, Tang L, *et al.* The Managing Cancer and Living Meaningfully (CALM) Intervention Alleviates Chemotherapy-Related Cognitive Impairment in Patients with Breast Cancer by Modulating Pan-Immune-Inflammation Values. *Integr Cancer Ther* 2022;21:15347354221140498. <https://doi.org/10.1177/15347354221140498>
- 28.Lima-Costa AR, Bonfá-Araujo B. Construindo escalas de autorrelato: O que fazer? *Aval Psicol* 2022;21:329-38. <https://doi.org/10.15689/ap.2022.2103.21860.09>
- 29.Hurria A, Somlo G, Ahles T. Renomeando "Chemobrain". *Invest Câncer* 2007;25:373-7. <https://doi.org/10.1080/07357900701506672>
- 30.Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Bines J, *et al.* Advanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). *J Glob Oncol* 2019;5:1-10. <https://doi.org/10.1200/JGO.19.00263>
- 31.Sharma N, Srivastav AK, Samuel AJ. Ensaio clínico randomizado: padrão ouro de desenhos experimentais - importância, vantagens, desvantagens e preconceitos. *Rev Pesq Fisio* 2020;10:512-9. <https://doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v10i3.3039>
- 32.Bray VJ, Dhillon HM, Vardy JL. Revisão sistemática da função cognitiva autorreferida em pacientes com câncer após tratamento quimioterápico. *J Sobreviv Câncer* 2018;12:537-59. <https://doi.org/10.1007/s11764-018-0692-x>