Manuela Vasconcelos de Castro Sales

**Efeitos cognitivos da quimioterapia adjuvante em pacientes com
câncer de cólon**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências
Programa de Oncologia
Orientador: Profa. Dra. Rachel Simões Pimenta Riechelmann

São Paulo

2017

Manuela Vasconcelos de Castro Sales

**Efeitos cognitivos da quimioterapia adjuvante em pacientes com
câncer de cólon**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências
Programa de Oncologia

Orientador: Profa. Dra. Rachel Simões Pimenta Riechelmann

(Versão corrigida Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2017

Ficha catalográfica:

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sales, Manuela Vasconcelos de Castro
Efeitos cognitivos da quimioterapia adjuvante em
pacientes com câncer de cólon / Manuela Vasconcelos
de Castro Sales. -- São Paulo, 2017.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Oncologia.
Orientador: Rachel Simões Pimenta Riechelmann.

Descritores: 1.Neoplasias de cólon 2.Efeitos
colaterais e reações adversas relacionados a
medicamentos 3.Cognição 4.Imagem por ressonância
magnética 5.Tratamento farmacológico 6.Chemobrain
7.Apoliproteína E

USP/FM/DBD-514/17

Dedicatória

Aos meus avós, que foram o meu porto seguro e a minha fonte de inspiração sempre e aos meus filhos Arthur e Ana que me fazem querer ser uma pessoa melhor a cada dia.

Agradecimentos

A Deus por me dar saúde para seguir os meus sonhos, aos meus familiares que me deram apoio e a oportunidade de seguir essa trajetória e aos meus professores e preceptores que me guiaram e me ajudaram a garantir essa conquista.

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

Lista de abreviaturas

Resumo

Abstract

1.INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS E DESFECHOS	7
3.MÉTODOS.....	8
3.1 Casuística e Critérios de Elegibilidade.....	9
3.2 Avaliação clínica e cognitiva.....	10
3.3. Plano Estatístico.....	12
3.4 Obtenção de DNA de sangue periférico.....	13
3.5 Genotipagem dos polimorfismos rs429358 e rs7412 do gene APOE.....	13
3.6 Exame de Ressonância Magnética do Crânio.....	15
4.RESULTADOS.....	17
4.1 Análise dos Dados da Avaliação Cognitiva.....	18
4.2 Análises dos polimorfismos da apolipoproteína E (APOE).....	26
4.3 Estudo Multiparamétrico por Ressonância Magnética.....	27
5.DISSCUSSÃO.....	29
6.CONCLUSÕES.....	35
7.ANEXOS.....	36
8.REFERÊNCIAS.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
CCR	câncer colorretal
QT	quimioterapia
FOLFOX	fluorouracil e leucovorin associado a oxaliplatina
CMF	ciclofosfamida, metotrexate e fluorouracil
RM	ressonância magnética
FEC	fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida
FA	anisotropia fracionada
DTI	<i>diffusion tensor imaging</i> , técnica de imagem por tensor de difusão
APOE	apolipoproteína E
5FU	fluorouracil
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
PHQ-9	Patient Health Questionnaire
SCID	Structured Clinical Interview
DSM-5	Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th ed
ECOG	Everyday Cognition
HVLT	Hopkins Verbal Learning Test
BVMT	Brief Visuospatial Memory Test
FAPESP	Fundação de Amparo a Pesquisa de São Paulo
FLOX	fluorouracil/leucovorin associado a oxaliplatina

Resumo

Sales MVC. Efeitos cognitivos da quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de cólon [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

OBJETIVOS: Evidências consistentes sugerem que a quimioterapia (QT) sistêmica para o tratamento do câncer pode apresentar efeitos deletérios na cognição levando a prejuízos de memória, atenção, velocidade de processamento e função executiva. A maioria dos estudos anteriores, entretanto, foi realizada em mulheres com câncer de mama, o que levanta a possibilidade de que o déficit possa ter sido causado por alterações hormonais e/ou menopausa precoce induzidas pela QT. Pouco se sabe sobre a toxicidade da QT na cognição de pacientes portadores de câncer colorretal (CCR). O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos cognitivos da QT adjuvante baseada em fluorouracil (5FU) associado ou não a oxaliplatina (FLOX) em pacientes portadores de CCR estádios II e III , em comparação a indivíduos com câncer de cólon estágio II de baixo risco não submetidos à QT. **METODOLOGIA:** Estudo de coorte prospectivo, não intervencionista, unicêntrico, onde os pacientes com CCR foram submetidos a uma avaliação neuropsicológica detalhada, além da avaliação de queixas subjetivas de memória e de sintomas depressivos antes do início da quimioterapia (t_1) e após 12 meses de seguimento (t_2). Avaliamos ainda o papel da apoliproteína E como preditor de risco para disfunção cognitiva e a presença de lesão de substância branca por ressonância magnética (RM) de crânio. **RESULTADOS:** Num período de 2 anos, de dezembro de 2012 a dezembro de 2014, 85 pacientes foram recrutados e completaram a avaliação inicial (t_1): 26 no grupo controle (sem quimioterapia= QT-) e 59 no grupo casos (quimioterapia= QT+). Dentre os 85 pacientes que participaram da avaliação inicial, 16 foram excluídos da análise do desfecho principal. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (60,3%), idosos com idade média de 62,5 anos (DP 9,4) e escolaridade média de 7,6 anos (DP 3,7). Considerando o desfecho primário do escore composto global e também os domínios cognitivos de memória e atenção, não encontramos diferença significativa de desempenho no t_1 e t_2 entre os grupos. Com relação a função executiva, os pacientes que realizaram QT apresentaram melhor desempenho no t_1 , entretanto, evoluíram com maior declínio e pior desempenho que os controles no t_2 após ajuste para idade, sexo, escolaridade e sintomas depressivos no baseline

(β -1,80; 95%CI -3,50; -0,11, $p=0,04$). Um subgrupo de 32 pacientes foram submetidos a RM de crânio que não mostrou alterações significativas de substância branca pela técnica de imagem de tensor de difusão (DTI) no seguimento. A presença do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E não foi diferente entre os grupos. CONCLUSÃO: Pacientes portadores de câncer colorretal que receberam quimioterapia adjuvante com esquema FLOX apresentaram declínio no desempenho cognitivo no domínio função executiva em comparação a pacientes com doença localizada que não receberam QT após 12 meses de seguimento.

Descritores: neoplasia do cólon; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; cognição; imagem por ressonância magnética; tratamento farmacológico; *chemobrain*; apolipoproteína E

Abstract

Sales MVC. The effects of adjuvant chemotherapy on the cognitive function of patients with early stage colorectal cancer [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

PURPOSE: Cognitive dysfunction may occur after chemotherapy in cancer survivors, especially in those that received chemotherapy for breast cancer. The frequency and to which extent such toxicity develops in colorectal cancer (CRC) survivors is unknown. This prospective study evaluated the effects of adjuvant chemotherapy on the cognitive performance of patients with localized CRC in comparison with a control group who did not receive chemotherapy. **METHODS:** Consecutive patients with localized stages II and III CRC completed neuropsychological assessments, self-reported cognitive complaints questionnaires, and depressive symptoms evaluation before starting fluoropyrimidine-based adjuvant chemotherapy (t1) and after 12 months (t2). Control group was assessed at matching intervals. Blood was collected for apolipoprotein E (APOE) genotyping. Clinical and demographic data were also collected. Diffusion tensor imaging (DTI) data was acquired from a subset of participants at both time-points. **RESULTS:** From December 2012 to December 2014, 137 patients were approached and 85 patients were recruited: 59 received chemotherapy (CTh+) and 26 did not (CTh-), based on standard recommendation for adjuvant therapy for CRC. The mean age was 62.5 years (SD 9.4), 60% were male, and the mean years of education was 7.6 (SD 3.7). No difference was found on global composite score ($p=0.38$), attention ($p=0.84$) or memory ($p=0.97$) between the two groups during the follow-up (mean 375 days, SD 29). However there was a significant difference on executive function domain, after adjustment for age, sex, education, and depressive symptoms at baseline ($\beta -1.80$; 95%CI -3.50; -0.11, $p=0.04$), suggesting worse performance for the CTh+ group. In 32 patients who underwent MRI, there was no significant differences for all DTI indices in any white matter regions between CTh+ and CTh- groups during follow-up. APOE polymorphisms were not predictive of cognitive dysfunction. **CONCLUSION:** After adjusting for confounding factors, patients with CRC who received adjuvant fluorouracil with or without oxaliplatin presented cognitive decline on executive function after 12 months in comparison with patients with localized disease that did not receive chemotherapy.

Descriptors: colonic neoplasms; drug-related side effects and adverse reactions; cognition; magnetic resonance imaging; drug therapy; chemobrain; apolipoprotein E.

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional tem provocado o aumento da incidência e da prevalência do câncer, especialmente em países como o Brasil, que passa por rápida transição demográfica. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), 80% dos mais de 20 milhões de casos novos de câncer estimados para 2025 estarão em países em desenvolvimento. No Brasil, as estimativas para o ano de 2016 apontam a ocorrência de aproximadamente 600 mil casos novos de câncer.(1)

O câncer colorretal (CCR) aparece como o terceiro tipo de câncer mais frequente entre os homens e o segundo entre mulheres no Brasil, com estimativas para 2016 de 16.660 casos novos para o sexo masculino e de 17.620 casos para o sexo feminino.(1) O tipo histológico mais comum é o adenocarcinoma (90% dos casos). Aproximadamente 25% dos pacientes já apresentam metástase no momento do diagnóstico, mas é uma neoplasia de bom prognóstico quando detectada nos estádios iniciais e tratada adequadamente. A taxa de sobrevida global aos 5 anos, considerando todos os estádios, é de 55% nos países desenvolvidos e de 40% nos países em desenvolvimento.(1)

A história natural do câncer de cólon e reto propicia condições ideais para prevenção e detecção precoce da doença. Métodos de rastreamento como colonoscopia e pesquisa de sangue oculto nas fezes são capazes de detectar pólipos adenomatosos e diagnosticar o câncer em estágio inicial, respectivamente. O tratamento cirúrgico inicial consiste em ressecção ampla do seguimento afetado e de pelo menos 12 linfonodos para tumores estádios I a III. A cirurgia isolada confere sobrevida global em cinco anos de 85% nos estádios I a IIA, 80% em estágio IIB, 60% em estágio IIC e de 30 a 50% no estágio III.(2) O tratamento com quimioterapia (QT) adjuvante está indicado para pacientes com estágio II com características clinicopatológicas consideradas de alto risco para recidiva: lesões T4 (tumor invade a superfície do peritônio visceral ou está aderido a outros órgãos adjacentes), ressecção linfonodal inadequada (<13 linfonodos), perfuração do tumor, invasão linfovascular ou neural e histologia pobremente diferenciada; para tumores de estágio II sem fatores de risco ou aqueles que apresentam tumores com instabilidade de microssatélites, independente de fatores de risco, somente o seguimento está recomendado, sem quimioterapia adjuvante. Pacientes com câncer colorretal de estágio III (com comprometimento linfonodal) são rotineiramente tratados com regimes de quimioterapia adjuvante.(3) Cerca de 40% dos pacientes com câncer de cólon tem indicação de quimioterapia sistêmica adjuvante após a ressecção do tumor primário, que tem como

objetivo erradicar células tumorais ocultas que tenham se disseminado e poderiam causar metástase à distância, aumentando a chance de cura. O tratamento adjuvante padrão é o uso de fluoropirimidina (fluorouracil ou capecitabina) isolada nos pacientes com estágio II de alto risco ou com associação de oxaliplatina nos pacientes com tumores de estágio III, ambos por 6 meses.(4,5) Recentemente, a metanálise IDEA demonstrou que 3 meses de capecitabina e oxaliplatina é não inferior a 6 meses do regime FOLFOX (fluorouracil e leucovorin associado a oxaliplatina) no subgrupo de pacientes com tumores estágio III de baixo risco.(6)

A quimioterapia citotóxica trouxe avanços importantes no aumento de sobrevida e cura de pacientes com câncer. Seus efeitos adversos em curto prazo como náuseas, vômitos e alopecia são bem estabelecidos; entretanto, com o aumento da expectativa de vida desses pacientes, maior importância tem sido dada aos efeitos colaterais a longo prazo do tratamento e ao seu impacto na qualidade de vida dos sobreviventes.(7) Muitos pacientes têm que conviver com toxicidades persistentes como, por exemplo, a neuropatia periférica causada pelo uso da oxaliplatina.(8)

As alterações cognitivas decorrentes do câncer e /ou da quimioterapia começaram a ser relatadas na década de 80. Elas começaram a ser descritas pelos próprios pacientes e receberam a denominação de *chemobrain* ou *chemofog*.(9) No início, essas queixas foram atribuídas a sintomas depressivos ou ansiosos relacionados ao diagnóstico. Seguiram-se então os primeiros estudos transversais que levantaram a hipótese de um real comprometimento cognitivo.(10,11)

A cognição pode ser didaticamente dividida em domínios ou funções básicas: memória, atenção e velocidade de processamento, linguagem, função visuoespacial e executiva. Essas funções cognitivas são formas complexas de atividade mental ou habilidade intelectual humana que nos possibilitam receber, analisar e armazenar informações do mundo externo, além de utilizar o material armazenado para realização de metas e execução de planos.(12) A atenção é a base do exame da atividade mental, afetando a performance de todos os domínios cognitivos. Trata-se da capacidade de focar em um determinado estímulo, sem distrair-se com outros estímulos internos ou ambientais.(12) Memória refere-se a habilidade de registrar, armazenar e evocar posteriormente as informações. Pode ser dividida em memória de curto prazo ou memória imediata, que se refere ao processo temporário de retenção de informações, e memória de longo prazo. As funções executivas envolvem um conjunto de processos mentais de alto funcionamento, através da regulação de outras habilidades cognitivas como linguagem,

percepção e memória para planejamento e execução de atividades complexas.(12)

Os primeiros a demonstrarem em um estudo prospectivo a associação entre quimioterapia e declínio cognitivo foram Schagen e colaboradores (1999).(13) Estes autores realizaram avaliação neuropsicológica em 39 mulheres submetidas a QT adjuvante com ciclofosfamida, metotrexate e fluorouracil (CMF), para câncer de mama e 34 controles portadoras de doença localizada não submetidas a QT. Das pacientes que receberam tratamento sistêmico, 28% apresentaram declínio de funções cognitivas em comparação com 12% no grupo-controle (*odds ratio*=6,4, IC 95%: 1,5-27,6; $p=0,013$). (13) Diversos estudos posteriores mostraram que a quimioterapia pode causar prejuízo de memória verbal e visual, atenção, velocidade de processamento e função executiva.(14-39) Estes efeitos persistem mesmo após ajuste para possíveis fatores de confusão, como sintomas depressivos, ansiedade e sintomas associados a menopausa e fadiga.

O termo *chemobrain* passou então a ser amplamente divulgado na literatura como as alterações cognitivas causadas pelo câncer e / ou seu tratamento na ausência de lesões tumorais no sistema nervoso central.(9) A incidência de *chemobrain* varia de 20 a 30%, mas alguns estudos relatam até 70%.(40) A grande variação de incidência relatada deve-se à heterogeneidade no desenho dos estudos já realizados, aos protocolos quimioterápicos e tipos de tumor, tipo de avaliação neuropsicológica utilizada e a própria definição do que seria déficit cognitivo.(40) Alguns estudos utilizaram como definição de déficit cognitivo a comparação com dados normativos populacionais dos testes neuropsicológicos aplicados, outros compararam o desempenho dos pacientes com eles mesmos ao longo do seguimento e os mais recentes compararam o desempenho dos pacientes submetidos a quimioterapia com o desempenho de controles com câncer localizado sem indicação de QT sistêmica ou controles saudáveis. No Brasil, ainda não existem dados disponíveis para estimar a incidência de *Chemobrain*.

Estudos de neuroimagem reforçam a hipótese de relação causal entre QT e comprometimento cognitivo.(38,41-43) Em um estudo longitudinal, Deprez *e cols* (2012) realizaram ressonância magnética (RM) de crânio e avaliação neuropsicológica em 35 pacientes antes do início e 3 a 5 meses após o término do tratamento adjuvante (esquema FEC 6 ciclos, fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida ou FEC 3 ciclos + paclitaxel 3 ciclos) para câncer de mama e em dois grupos-controle, portadores de doença localizada sem indicação de QT (n=18) e voluntários saudáveis (n=22).(38) Foram observadas lesões de substância branca, com medidas de anisotropia fracionada (FA) obtida por técnica de imagem por tensor de difusão (*diffusion tensor imaging*, DTI) nas regiões frontal, parietal e

occipital apenas no grupo que foi submetido ao tratamento quimioterápico. Além disso, o grupo submetido à QT apresentou declínio do desempenho cognitivo nos domínios de memória ($p = 0,037$), atenção ($p = 0,015$) e velocidade de processamento ($p = 0,043$), enquanto os dois grupos controle não apresentaram variação significativa. Foi encontrada uma correlação positiva entre a diferença na medida de anisotropia fracionada e o declínio de desempenho nas tarefas de atenção e memória verbal. (38)

Um estudo com técnica de volumetria por RM analisou 2 amostras diferentes de mulheres que receberam QT adjuvante (ciclofosfamida, metotrexate e fluorouracil ou doxorrubicina e ciclofosfamida) para câncer de mama, 1 e 3 anos após o término do tratamento e as comparou com pacientes com doença localizada que não receberam QT e controles sem câncer, demonstrando redução quantitativa de substância cinzenta em estruturas corticais e subcorticais como no córtex pré-frontal, giro para-hipocampal, giro do cíngulo e pré-cuneus 1 ano após o tratamento, porém sem diferença no grupo após 3 anos.(44) Estudos com RM funcional também evidenciaram que a QT provoca alteração do padrão de ativação cerebral durante a realização de tarefas que exigem memória.(42,45,46) Tais estudos fornecem uma base neuroanatômica para as queixas cognitivas dos pacientes durante e após o tratamento quimioterápico. De maneira simplificada, as estruturas temporais mesiais são fundamentais em atividades de memória, os lobos frontais são responsáveis em grande parte por tarefas de atenção e executivas, enquanto que as regiões cerebelares têm participação cada vez mais evidente em funções cognitivas superiores complexas.(47)

Pesquisas prévias tentaram identificar possíveis fatores de risco associados à piora cognitiva após a quimioterapia (48), como idade avançada (35, 49), fatores genéticos (50) e tipo de droga utilizada(9).

O gene APOE, mapeado no braço longo do cromossomo 19 (19q13.2), codifica uma glicoproteína com 317 aminoácidos, a qual desempenha um papel fundamental para o catabolismo de componentes ricos em triglicérides no corpo humano. Em humanos, existem três alelos principais do gene APOE, decorrentes de apenas duas alterações no DNA, chamados de $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$. A presença do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (APOE) é um importante fator genético associado à maior risco de demência, principalmente doença de Alzheimer.(51-53) Ahles *et cols.* (2003) sugeriram a hipótese de que pacientes portadores do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (APOE) teriam maior risco de desenvolver prejuízo cognitivo pela quimioterapia do que os não portadores.(50) Neste estudo, sobreviventes de câncer de mama e linfoma foram divididos em dois grupos, sendo 17 pacientes APOE4

positivos e 73 controles portadores de outros alelos, submetidos a avaliação neuropsicológica, em média 8,8 anos (DP 4,3) após o término da QT sistêmica. O grupo APOE4 apresentou desempenho inferior em domínios como memória visual e habilidades visuoespaciais após o tratamento quimioterápico. A identificação da população de maior risco aos efeitos cognitivos deletérios da quimioterapia é de extrema importância para desenvolver estratégias de prevenção e reabilitação. Além disso, este conhecimento possibilitará fornecer aos pacientes um melhor esclarecimento dos riscos envolvidos antes do início do tratamento.

A maioria dos estudos anteriores de *chemobrain* foi realizada em mulheres sobreviventes de câncer de mama, o que levanta a possibilidade de que o déficit possa ter sido causado, ou reforçado, por alterações hormonais e/ou menopausa precoce induzidas pela quimioterapia. Adicionalmente, estas pacientes eram, em sua maioria, profissionalmente ativas e com nível educacional mais alto, o que pode explicar porque pequenos déficits cognitivos foram perceptíveis nesta população.

Estudos recentes avaliaram o desempenho cognitivo em pacientes portadores de CRC. No primeiro não foi observado declínio cognitivo no período de 6 meses de seguimento após a quimioterapia com FOLFOX, mas esse estudo apresentou várias limitações como ausência de grupo controle, amostra pequena (n=57) e uso de uma bateria cognitiva breve.(54) Cruzado e cols. (2014) encontraram prejuízo em memória verbal antes e depois da quimioterapia com FOLFOX, com declínio de desempenho de 52% com relação a avaliação inicial (n=54).(55) Mais uma vez a falta de um grupo controle traz como limitação se este efeito foi devido ao tratamento ou ao tempo ou outros fatores de confusão. O único estudo prospectivo com grupo controle em pacientes com câncer colorretal mostrou que estes pacientes apresentavam maior frequência de déficit cognitivo na avaliação inicial antes do tratamento, quando comparados a controles saudáveis (43% x 15%, respectivamente, $p<0,001$). Essa diferença persistia por até 24 meses de seguimento, porém não foi encontrado efeito significativo da realização quimioterapia adjuvante com fluorouracil, leucovorin e oxaliplatina ou capecitabina no desempenho cognitivo em relação a controles com doença localizada que não necessitaram de quimioterapia.(56) Nenhum dos estudos citados avaliou dano cerebral através de técnicas de neuroimagem.

O presente estudo, portanto, tem como proposta avaliar a influência da quimioterapia adjuvante com fluorouracil e leucovorin, associado ou não à oxaliplatina, no desempenho cognitivo de pacientes com CRC localizado, no decorrer de 12 meses de seguimento. Avaliamos também a presença de sinais sugestivos de lesões de substância

branca subcortical por ressonância magnética de sistema nervoso central e o papel do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E como preditor de risco para déficit cognitivo pela quimioterapia.

2. OBJETIVOS E DESFECHOS

Os objetivos primários do estudo foram identificar alterações na cognição, avaliadas por um escore global e domínios de memória, atenção e função executiva, obtidos através de uma bateria neuropsicológica estruturada.

Os objetivos secundários foram avaliar a correlação entre a avaliação neuropsicológica e auto-percepção da função cognitiva, avaliada por domínios através da escala *Everyday Cognition* (ECog); alterações estruturais encefálicas avaliadas através de ressonância magnética (RM) de crânio numa subpopulação do estudo e o papel dos alelos da apolipoproteína E como preditores dos déficits cognitivos encontrados.

3. METODOLOGIA

Estudo de coorte prospectivo, não intervencionista, unicêntrico, onde avaliamos os efeitos cognitivos da QT adjuvante baseada em fluorouracil (5FU), associado ou não à oxaliplatina, em pacientes portadores de câncer de cólon estádios II e III, em comparação a indivíduos com câncer de cólon estágio II de baixo risco não submetidos à QT. A avaliação cognitiva e de neuroimagem foi realizada antes do início (t_1) e seis meses (t_2) após o término dos ciclos de quimioterapia no grupo de casos e após 12 meses de seguimento no grupo controle (figura 1).

Este trabalho foi previamente registrado no Núcleo de Pesquisa do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da USP, com protocolo número 249/12.(anexo 1)

O termo de consentimento livre esclarecido e voluntário (TCLE) foi obtido antes do início do protocolo com todos os indivíduos que aceitaram participar do estudo. Todos os dados são confidenciais e os resultados do estudo serão revelados posteriormente aos participantes por correspondência.

O estudo teve financiamento da Fundação de Amparo a Pesquisa de São Paulo (FAPESP), processo 2013/00895-8, sob responsabilidade da Dra. Rachel Riechelmann.

Figura 1. Metodologia

3.1 Casuística e Critérios de Elegibilidade

Todos os casos estavam em seguimento no ambulatório de oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), “Octavio Frias de Oliveira” do Sistema Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Os pacientes foram abordados na sua consulta inicial na Oncologia Clínica, dentro de até 3 meses após a realização da cirurgia de ressecção tumoral. Após o encaminhamento inicial e assinatura do TCLE pelo paciente ou seu representante legal, se necessário, a pesquisadora responsável agendava a entrevista para avaliação cognitiva e realização dos exames.

- *Grupo-quimioterapia (QT+):*

1. Critérios de inclusão: Pacientes com idade superior a 40 anos, portadores de adenocarcinoma de cólon ou reto alto estágio patológico II de alto risco ou estágio patológico III, doença localmente avançada com acometimento linfonodal (AJCC, American Joint Committee on Cancer) (57), que tinham indicação de receber quimioterapia adjuvante com 5-FU + leucovorin com ou sem oxaliplatina. Os pacientes com estágio patológico II de alto risco são aqueles com doença localizada e sem comprometimento linfonodal, porém com critérios clássicos de maior risco para recidiva tumoral (lesões T4, tumor invade a superfície do peritônio visceral ou está aderido a outros órgãos adjacentes, ressecção linfonodal inadequada menos de 13 linfonodos, perfuração do tumor, invasão linfovascular ou neural e histologia em anel de sinete, aneuplóides ou pouco diferenciada). Foram selecionados pacientes acima de 40 anos para evitar viés de pacientes jovens com melhor desempenho cognitivo.

2. Critérios de exclusão:

- Pacientes conhecidamente portadores de demência ou de outras doenças neurológicas com potencial de afetar a cognição (por exemplo esclerose múltipla, doença de Parkinson, acidente vascular cerebral prévio). Além de excluir pacientes com diagnóstico clínico prévio de demência, foi realizado um rastreio para detecção de comprometimento cognitivo com o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (58) (anexo 2) e o Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer (59) (anexo 3). Indivíduos com pontuação < 24 no MEEM e > 4 no Pfeffer foram excluídos;

- diagnóstico atual de outro tumor primário, exceto carcinomas *in situ* de pele ou colo de útero;

- tratamento quimioterápico prévio;

- escolaridade menor que 4 anos, devido a dificuldade que esses pacientes teriam em responder os testes neuropsicológicos utilizados no protocolo do estudo;
- depressão grave (PHQ-9>12)(60) (anexo 4);
- recusa em participar do estudo.

- *Grupo-controle (QT-):*

1. Critérios de inclusão: Pacientes com idade superior a 40 anos, portadores de adenocarcinoma de cólon estágio II de baixo risco (AJCC) (57), doença localmente avançada sem acometimento linfonodal e sem indicação de serem submetidos à quimioterapia, pareados para idade, sexo e escolaridade em relação ao grupo QT+.

2. Critérios de exclusão: os mesmos do grupo quimioterapia.

3.2 Avaliação clínica e cognitiva

Os pacientes foram submetidos à entrevista para coleta dos seguintes dados demográficos: sexo, idade, estado civil, escolaridade, ocupação e renda. Os dados clínicos foram obtidos por entrevista e checagem de prontuário. Foram registrados ainda dados sobre medicamentos em uso, história de etilismo, tabagismo e comorbidades. Utilizamos como definição de comorbidade qualquer condição indicativa de terapia de intervenção, seja ela farmacológica ou psicocognitiva. Para obtenção de uma variável ordinal que represente o efeito cumulativo dessas condições foi utilizado o Índice de Comorbidades de Charlson.(61)

Em seguida, para rastreio de demência foram aplicados o MEEM (58) e o questionário de atividades funcionais de Pfeffer.(59) A escala *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) (60) foi utilizada para avaliar e quantificar a presença de sintomas depressivos, e SCID (*Structured Clinical Interview, DSM-5*) (62), como rastreio para depressão maior. Os pacientes que apresentaram rastreamento positivo para demência foram informados e encaminhados ao serviço de Geriatria do ICESP para investigação e os que apresentaram critérios para depressão maior foram encaminhados para o serviço de Psiquiatria para acompanhamento.

Para avaliação das queixas subjetivas de memória foi aplicado um questionário que avalia a auto-percepção de funções cognitivas por domínios, a *Everyday Cognition* (ECog), versão reduzida com 12 itens (anexo 5).(63) Essa escala é composta por perguntas sobre queixas espontâneas do dia a dia e fornece escores em domínios da cognição (memória, linguagem, habilidades visuoespaciais e função executiva), além de um escore global. A versão em língua portuguesa foi realizada por dois tradutores independentes dentro do

nosso protocolo e analisada por uma banca com três membros para resolução de discrepâncias. Esta versão foi posteriormente submetida a uma retrotradução profissional para verificação de inconsistências e aplicada em voluntários saudáveis para verificar adequação de linguagem.

Após o rastreio inicial, se o paciente estivesse dentro dos critérios de elegibilidade o mesmo era submetido a uma avaliação neuropsicológica padronizada (anexo 6). Essa avaliação foi baseada na bateria de testes neuropsicológicos *Uniform Data Set* (UDS), do *Alzheimer's Disease Center*, programa americano do Instituto Nacional de Envelhecimento recentemente proposta para padronizar os estudos que avaliam a cognição.(64,65) A bateria foi modificada para a nossa população, sendo composta por testes de memória: lista de palavras – *Hopkins Verbal Learning Test* - HVLT e desenho de figuras geométricas - *Brief Visuospatial Memory Test* - BVMT com evocação posterior; atenção e velocidade de processamento (dígitos direto, teste de trilhas A e códigos); função visuoespacial (Cópia da figura de Rey) e função executiva (teste de trilhas B, dígitos indireto, stroop C, fluência verbal semântica e fonêmica). Os testes aplicados foram categorizados em domínios cognitivos para análise posterior e compostos para formação de um escore global, conforme detalhado na tabela 1.

Todas as avaliações foram realizadas por uma geriatra ou neuropsicóloga treinadas e em ambiente silencioso. A avaliação completa descrita acima teve aproximadamente 1 hora e 30 minutos de duração e foi realizada antes do início da QT (janela de ± 7 dias, t_0) e após 12 meses de seguimento em ambos os grupos.

Tabela 1 - Bateria neuropsicológica utilizada e categorização dos testes por domínios cognitivos

Domínio	Testes
Memória	Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) (66) Brief Visuospatial Memory Test (BVMT) (66)
Atenção	Dígitos Diretos (67) Teste de Trilhas - Parte A (68) Códigos (71)
Função Executiva	Dígitos Indiretos (67) Fluência Verbal Semântica (Animais) (69) Teste de Trilhas - Parte B (68) Stroop C (70) Fluência Verbal Fonêmica (FAS) (69)

3.3 Plano estatístico

O cálculo do tamanho amostral foi feito para comparação de médias de variáveis contínuas entre dois grupos em relação ao escore composto global. Tomamos como parâmetro uma magnitude de efeito de 0,54 baseado em metanálise prévia (72), alfa de 0,05 e poder de 80%. Com estes parâmetros, encontramos uma amostra necessária de 55 em cada grupo. Para estes cálculos, utilizamos o software G power, versão 3.19.2

Os testes foram divididos em 4 domínios compostos: total, memória, atenção e velocidade de processamento e função executiva. O escore composto, denominando escore global, abrange todos os testes realizados: HVLT total, HVLT livre, HVLT reconhecimento, BVMT total, BVMT livre, BVMT reconhecimento, fluência semântica (animais), fluência fonêmica (FAS), cópia Rey, dígitos diretos, dígitos indiretos, teste de trilhas A e B, stroop C, códigos. Para cada um desses testes obtivemos os z-scores através do cálculo das médias e desvio padrão de cada teste para a amostra, dividindo a diferença obtida entre valor médio da amostra menos o valor obtido por cada indivíduo pelo desvio padrão.

Os testes foram então distribuídos conforme domínios da cognição em memória, atenção e função executiva conforme descrito anteriormente na tabela 1. Posteriormente os z-scores dos domínios compostos foram transformados em *standardized scores* multiplicando o z-score por 10 e somando 50 para obtenção de valores sem frações decimais e variações de positivos e negativos.(73)

A análise foi realizada através do Stata 12.0 (StataCorp. College Station, TX). Utilizado teste t para variáveis intervalares e teste de qui-quadrado para variáveis categóricas, com testes bicaudados e erro alfa de 0,05.

Para avaliar a diferença de desempenho cognitivo entre os grupos na evolução das avaliações t1 e t2, foram utilizados modelos lineares mistos ajustados para idade, sexo, escolaridade e presença de sintomas depressivos na avaliação inicial.

Para análise de presença dos polimorfismos rs429358 ou rs7412 do gene *APOE* foram utilizados os testes do Qui-Quadrado e o Exato de Fisher para verificar se as frequências genotípicas e alélicas diferiram entre os grupos de casos e controles. Valores de p bicaudados < 0.05 foram considerados significativos.

3.4 Obtenção de DNA de sangue periférico

Uma amostra de sangue foi obtida por enfermeira de pesquisa do ICESP por venopunção e estocada para posterior análise no Centro Translacional de Oncologia do ICESP. Para cada indivíduo incluído no estudo foram coletados 3 tubos (com EDTA) contendo 5mL de sangue periférico cada. O sangue foi armazenado a -20°C até a extração de DNA, que foi realizada utilizando-se o *Gentra Puregene Blood Kit* (QIAGEN), segundo instruções do fornecedor.

Pelo procedimento, após o descongelamento do sangue, é adicionada uma solução de lise de células vermelhas e o *pellet* contendo as células brancas é separado por centrifugação. Em seguida, as células brancas são lisadas utilizando-se uma solução de lise e são mantidas em banho-maria a fim de dissolver os grumos. Logo após, utiliza-se uma solução de precipitação de proteínas, seguida de centrifugação para eliminar as proteínas da amostra. O DNA presente no sobrenadante é, então, precipitado após adição de Isopropanol 100%, seguido de centrifugação. As amostras são lavadas com Etanol 70% e novamente centrifugadas. O etanol é descartado e o DNA é, por fim, eluído em uma solução de hidratação de DNA.

A concentração de DNA e as razões de absorbância 230/260 e 260/280 são medidas utilizando-se o equipamento NanoDrop (Spectrophotometer ND - 1000 - NANODROP) e a integridade das amostras é verificada pela presença de banda única de DNA genômico em gel de agarose 1% (Figura 2). As amostras com bom rendimento, com valores de razões de absorbância entre 1,8-2,1 e íntegras são, então, submetidas à genotipagem (as amostras são estocadas a -4°C até o momento de utilização).

Figura 2. Exemplo de amostras de DNA íntegras selecionadas para o estudo.

3.5 Genotipagem dos polimorfismos rs429358 e rs7412 do gene *APOE*

Os polimorfismos rs429358 e rs7412 do gene *APOE* foram genotipados por meio da técnica de PCR em Tempo Real utilizando-se os ensaios *Taqman SNP Genotyping*[®] (Applied Biosystems) comercialmente disponíveis (Tabela 2).

Os ensaios utilizados permitem a detecção dos alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ através da adição de um resíduo de cisteína (Cis) ou de arginina (Arg) na posição 112 e 158 da cadeia polipeptídica (Tabela 3).

Tabela 2 - Ensaios *TaqMan* utilizados para a detecção dos polimorfismos do gene *APOE* por PCR em Tempo Real.

Polimorfismo	Ensaio comercial
334T/C rs429358	C_3084793_20
472C/T rs7412	C_904976_10

Tabela 3 - Alelos do gene *APOE* e respectivas combinações de nucleotídeos e aminoácidos.

Alelos de <i>APOE</i>	Combinação de nucleotídeos	Combinação de aminoácidos
$\epsilon 2$	334T/472T	112Cis/158Cis
$\epsilon 3$	334T/472C	112Cis/158Arg
$\epsilon 4$	334C/472C	112Arg/158Arg

Essa metodologia tem como princípio a ação de exonuclease da *Taq DNA polimerase*, contendo *primers* que flanqueiam a região estudada e uma sonda para cada alelo, uma marcada com um fluorocromo VIC e uma marcada com um fluorocromo FAM. As sondas possuem um *reporter* fluorescente 5' e um *quencher* (silenciador) 3', que absorve a fluorescência do *reporter*. Após a desnaturação, as sondas e, em seguida, os *primers* anelam-se aos seus alvos. Durante o passo de polimerização, a *Taq DNA polimerase* cliva e separa fisicamente a sonda *reporter* do *quencher*, resultando na liberação do sinal fluorescente, que é detectado pelo equipamento.

Dessa forma, os resultados são avaliados quanto à presença ou ausência da amplificação de cada alelo. As amostras são então genotipadas e colocadas em um gráfico que as separa em *clusters* de acordo com seus genótipos (Figura 3).

O volume final da reação foi de 12,5 μL , utilizando 6,25 μL de *TaqMan Universal Master Mix* (Life Technologies), 0,31 μL de solução contendo sondas e *primers* (40X), 5,44 μL de água e 1 μL de DNA com concentração de 10ng/ μL . O equipamento utilizado foi o

7500 da Applied Biosystems e as condições de ciclagem utilizadas foram: desnaturação a 95°C por 10 minutos e 40 ciclos de: 15 segundos de desnaturação a 95°C e 1 minuto de anelamento a 60°C.

Durante a coleta do termo de consentimento, os pacientes foram orientados quanto ao papel da APOE no risco de desenvolver demência. Os participantes portadores do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE receberam aconselhamento pós-teste com elementos da abordagem atualmente recomendada para essa situação, esclarecendo que apresentam maior probabilidade para desenvolvimento de déficit cognitivo, mas ressaltando que esse é apenas um fator de risco e não um fator determinante. Não há tratamento associado a este genótipo de APOE, apenas mudanças de estilo de vida são recomendadas, tais como controle das doenças crônicas como diabetes e hipertensão, fatores de risco cardiovascular e atividade física.(74)

Figura 3: Exemplo do gráfico de discriminação alélica obtido durante a genotipagem do polimorfismo rs429358 do gene *APOE* utilizando-se a metodologia de PCR em Tempo Real com ensaios TaqMan®. As amostras que apresentaram somente a detecção da fluorescência FAM são homozigotas para o alelo T (genótipo TT) e estão representadas em azul. Já as que apresentaram somente a fluorescência VIC estão representadas em vermelho e são homozigotas para o alelo C (genótipo CC) e as que apresentaram ambas as fluorescências são heterozigotas TC.

3.6 Exame de Ressonância Magnética do Crânio

Os exames de RM foram adquiridos em aparelho de alto campo magnético, 3,0 Tesla (GE Medical Systems, Waukesha). Foi utilizada a bobina de cabeça de oito canais (GE Medical Systems, Waukesha). As imagens foram adquiridas sem sedação e sem injeção endovenosa do meio de contraste paramagnético.

Os pacientes responderam a um questionário específico sobre normas de segurança em exames de RM já adotadas pelo setor de radiologia do ICESP.

Os exames de RM consistiram no seguinte protocolo:

Protocolo do exame: Localizador e Asset (calibração), 3D-FSPGR (*Three-dimensional Fast Spoiled Gradient Recalled Echo*), Cube FLAIR (*Three-dimensional Fluid-Attenuated Inversion Recovery*), DTI (*Diffusion Tensor Imaging*), fMRI - EPI (*Functional Magnetic Resonance Imaging - Echo Planar Imaging*).

Os parâmetros técnicos específicos iniciais de algumas das sequências obtidas foram:

3D-FSPGR: TE/TR= mín/8,2; flip angle = 12°; resolução isotrópica 1 mm³, FOV 24 x 24, matriz 256 x 256, NEX = 1

Cube FLAIR: TR = 6; resolução isotrópica 1 mm³, FOV 24 x 24, matriz 256 x 256, aquisição no plano sagital

DTI: TE/TR= mín/ 8000; plano axial com 32 direções codificadoras de fase, FOV = 24 x 24, matriz 128 x 128

RM funcional EPI: TE/TR = 2/20, NEX = 1, matriz 64 x 61, FOV 20 x 20, 150 volumes, *interleaves, slice direction bottom-up, ramp sampling, ASSET factor 2*

A cabeça dos pacientes era levemente fixada com fitas adesivas e almofadas laterais, e estes eram orientados a não mover a cabeça durante o exame. Qualquer desconforto poderia ser imediatamente comunicado através de uma campainha.

Todas as imagens foram obtidas com angulação comissura anterior-comissura posterior. Não foi possível aplicar um paradigma auditivo no exame de RM funcional devido a problemas técnicos no sistema de áudio do aparelho, sendo então adquiridas imagens de RM funcional em repouso (*resting state*).

A análise de neuroimagem nesse protocolo foi exploratória. Não tínhamos estudos anteriores para realização de cálculo amostral. O subgrupo de pacientes incluídos no protocolo foi recrutado de forma consecutiva com o estudo em andamento, constituindo uma amostra de conveniência.

4. RESULTADOS

Num período de 2 anos, de dezembro de 2012 a dezembro de 2014, 137 pacientes foram abordados pela equipe e 85 foram recrutados e completaram a avaliação inicial (t_1): 26 no grupo controle (sem quimioterapia= QT-) e 59 no grupo casos (quimioterapia= QT+). Dentre os 85 pacientes que participaram da avaliação inicial, 16 foram excluídos da análise do desfecho principal porque não realizaram a 2ª avaliação neurocognitiva devido a abandono do tratamento ou seguimento oncológico ($n=4$), surgimento de doença metastática e, portanto, mudança no protocolo quimioterápico ($n=4$), óbito durante o tratamento ($n=2$) ou recusa em realizar a 2ª avaliação ($n=6$), conforme descrito no fluxograma, figura 4.

A população do protocolo foi constituída por 69 pacientes que foram submetidos a 2ª avaliação neurocognitiva após 12 meses de seguimento para análise final comparativa entre os grupos. Devido à dificuldade técnica no recrutamento de indivíduos para o grupo controle, não foi possível realizar o pareamento entre os dois grupos.

Figura 4. Recrutamento

4.1 Análise dos Dados da Avaliação Cognitiva

Abaixo, a Tabela 4 resume as características demográficas da população total (N=85) e a Tabela 5 resume os achados dos testes neurocognitivos, comparando os grupos na avaliação inicial.

Como podemos observar, houve desequilíbrio em algumas variáveis entre os grupos no t1. O grupo controle apresentava maior idade média ($p=0,02$) e tendência a menor escolaridade ($p=0,08$). Com relação a avaliação cognitiva, este grupo teve pior desempenho que o grupo QT+ nos testes Cópia Rey ($p=0,05$) (função visuoespacial), Dígitos Indiretos ($p=0,007$) e Trilhas B ($p=0,03$) (função executiva), Trilhas A ($p=0,04$) (atenção e velocidade de processamento). Esse grupo também apresentou tendência a desempenho inferior no teste Códigos ($p=0,07$) (atenção e velocidade de processamento) e no Stroop C ($p=0,06$) (função executiva). Esses achados refletem um grupo controle com pior *performance* cognitiva em comparação ao grupo casos. Não foi encontrada diferença entre os grupos com relação as queixas subjetivas de memória (ECog) e sintomas depressivos (PHQ-9).

Tabela 4 - Características da amostra que completou avaliação inicial no t1 (N=85)

	Controles N=26	Casos N=59	Valor de P
Idade (anos), média (DP)*	65,9 (9,6)	60,8 (8,9)	0,02
Sexo Feminino, n (%)†	13 (50,0)	22 (37,3)	0,28
Cor, n			
Branca	15 (57,7)	33 (55,9)	
(%)‡			
Parda	7 (26,9)	20 (33,9)	0,31
Negra	4 (15,4)	3 (5,1)	
Amarela	0	3 (5,1)	
Estado			
Casados	16 (61,5)	37 (62,7)	
Civil, n			
Solteiros	1 (3,9)	7 (11,9)	0,65
(%)‡			
Divorciados	4 (15,4)	6 (10,2)	
Viúvos	5 (19,2)	9 (15,2)	
Renda(salários mínimos), média (DP)*	2,8 (0,8)	2,9 (0,7)	0,68
Escolaridade, média (DP)*	6,4 (2,7)	7,9 (3,9)	0,08
Charlson, média (DP)*	1,07 (0,27)	1,20 (0,48)	0,21
Medicamentos (n), média (DP)*	1,85 (2,15)	2,03 (2,00)	0,70
Hemoglobina (mg/dL) , média (DP)*	12,5 (2,0)	12,6 (1,4)	0,94
Sintomas Depressivos (PHQ-9), média (DP)*	2,3 (2,9)	2,9 (3,5)	0,41
Mini-Mental, média (DP)*	27,0 (1,6)	27,6 (1,8)	0,20
Pfeffer , média (DP)*	1,2 (1,7)	1,3 (1,8)	0,86
Mobilidade (TUG), média (DP)*	13,7 (6,6)	12,1 (2,5)	0,12
Atividade Física (> 150 min sem) , n (%)†	9 (34,6)	21 (35,6)	0,93

*teste T não-pareado; †teste chi-quadrado; ‡teste exato de Fisher

Tabela 5 - Características da amostra que completou avaliação inicial no t1 (N=85)

	Controles N=26	Casos N=59	Valor de P
HVLT** Livre, média (DP)*	5,81 (3,18)	6,05 (2,99)	0,74
BVMT*** Livre, média (DP)*	7,35 (3,40)	8,36 (2,94)	0,38
Fluência Animais, média (DP)*	14,19 (4,29)	14,85 (3,62)	0,47
FAS, média (DP)*	25,42 (10,60)	27,76 (8,33)	0,28
Cópia Rey, média (DP)*	28,52 (8,57)	31,87 (6,47)	0,05
Dígitos Diretos, média (DP)*	8,23 (2,64)	7,93 (2,30)	0,60
Dígitos Indiretos, média (DP)*	3,61 (1,23)	4,85 (2,09)	0,007
Trilhas A, média (DP)*	80,92 (53,55)	61,63 (32,00)	0,04
Trilhas B, média (DP)*	233,81 (87,61)	191,71 (76,87)	0,03
Stroop C, média (DP)*	53,31 (25,10)	43,72 (18,77)	0,06
Códigos, média (DP)*	30,48 (15,47)	38,29 (18,94)	0,07
ECOG, média (DP)*	16,73 (3,96)	19,78 (18,35)	0,40
PHQ-9, média (DP)*	2,28 (2,88)	2,95 (3,53)	0,41

*teste T não-pareado; †teste chi-quadrado; ‡teste exato de Fisher

***Hopkins Verbal Learning Test*; *** *Brief Visuospatial Memory Test*

Quando avaliamos somente os indivíduos que terminaram as duas avaliações (n=69), os achados foram um pouco diferentes. Observamos que ambos os grupos apresentam características semelhantes em relação a dados clínicos e demográficos, exceto por uma tendência a menor escolaridade do grupo controle (p=0,06). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (60.3%), idosos (mediana 62 anos) e com média de escolaridade de 7,6 anos (DP 3,7) (tabela 6). O tempo de intervalo entre as duas avaliações no t1 e t2 foi de aproximadamente 1 ano (375 dias, DP 29), sem diferença entre os pacientes que receberam quimioterapia e o grupo de controles sem QT.

Quando considerada a avaliação neuropsicológica, os pacientes no grupo quimioterapia persistiram com melhor desempenho no dígitos indiretos (p=0,006) no t1 que o grupo controle (tabela 7). Nessa tabela, observamos o desempenho nos 14 testes cognitivos utilizados, analisados de forma independente.

Tabela 6 - Características clínicas e demográficas da amostra na avaliação inicial (t1) com relação ao recebimento de quimioterapia na população que completou as duas avaliações (n=69)

Variável	Média (DP) ou %	Casos N=47	Controles N=22	P
Idade (anos)[†]	62,5 (9.4)	65,8 (10.0)	61,1 (8.8)	0,06
Sexo feminino*	39,7	47,6	36,2	0,43
Estadiamento*				<0,0001
<i>IIA</i>	57,3	85,7	44,7	
<i>IIB</i>	5,9	9,5	4,3	
<i>III</i>	36,8	4,8	51,0	
Raça Branca*	58,8	61,9	57,4	0,79
Casados	63,4	57,1	66,0	0,59
Renda				0,74
<i><2 salários mínimos</i>	29,4	28,6	29,8	
<i>2-5 salários mínimos</i>	51,5	47,6	53,2	
<i>>5 salários mínimos</i>	19,1	23,8	17,0	
E escolaridade (anos)[†]	7,6 (3,7)	6,8 (2,8)	7,9 (3,9)	0,22
Comorbidades	1,19 (1,14)	1,10 (1,14)	1,23 (1,16)	0,65
Charlson$\geq$2	14,7	9,5	17,0	0,71
Número de medicações	2,03 (2,09)	1,90 (2,21)	2,09 (2,06)	0,74
Tabagismo*				1,00
<i>Nunca</i>	54,4	57,1	53,2	
<i>Atual</i>	5,9	4,8	6,4	
<i>Passado</i>	39,7	38,1	40,4	
Uso de álcool*	7,3	9,5	6,4	0,64
Atividade física*	32,3	33,3	31,9	1,00
Hemoglobina (g/dL)[†]	12,5 (1,7)	12,3 (2,2)	12,5 (1,4)	0,68
Índice de massa corpórea (kg/m²)[†]	25,3 (3,5)	25,9 (3,5)	25,0 (3,6)	0,33
Intervalo entre avaliações (dias)	375 (29)	377 (18)	374 (33)	0,73

*Teste de Fisher; [†]teste t não pareado

Tabela 7 - Performance na avaliação neuropsicológica na avaliação inicial (t1) de acordo com o recebimento de quimioterapia na população que completou as duas avaliações (n=69)

	Casos N=47	Controles N=22	P
Escore Composto Global, média (DP)	50,1 (3,9)	49,0 (3,8)	0,28
Memória, média (DP)	50,1 (7,1)	47,8 (7,2)	0,23
HVLT total, média (DP)	22,0 (4,0)	21,3 (4,1)	0,50
HVLT livre, média (DP)	6,3 (2,9)	6,1 (3,2)	0,86
HVLT reconhecimento, média (DP)	9,7 (2,1)	9,2 (2,3)	0,36
BVMT total, média (DP)	22,6 (9,9)	20,4 (9,1)	0,38
BVMT livre, média (DP)	8,4 (3,7)	7,5 (3,4)	0,38
BVMT reconhecimento, média (DP)	5,5 (0,8)	5,1 (0,9)	0,06
Atenção, média (DP)	49,0 (4,2)	49,5 (5,0)	0,67
Dígitos direto, média (DP)	7,8 (2,4)	8,5 (2,7)	0,25
Trilhas A, média (DP)	62,0 (32,5)	77,6 (58,6)	0,27
Códigos, média (DP)	37,2 (18,7)	32,7 (16,2)	0,35
Função Executiva, média (DP)	50,4 (3,7)	50,3 (4,0)	0,97
Dígitos indiretos, média (DP)	4,9 (2,0)	3,8 (1,3)	0,006
Fluência Verbal Semântica, média (DP)	15,1 (3,7)	14,4 (4,7)	0,50
Fluência Verbal Fonêmica, média (DP)	28,4 (8,4)	27,2 (10,9)	0,62
Trilhas B, média (DP)	197 (77)	219 (91)	0,31
Stroop C, média (DP)	43,0 (19,3)	54,0 (26,9)	0,11

****Hopkins Verbal Learning Test; *** Brief Visuospatial Memory Test**

Na tabela 8, apresentamos os resultados de comparação dos dois grupos de acordo com uso de quimioterapia na evolução do desempenho cognitivo entre as avaliações t1 e t2, considerando o escore na avaliação inicial. Os pacientes que receberam QT tiveram melhor desempenho no teste de Dígitos Indireto no t1 em relação aos controles, entretanto este grupo apresentou maior declínio e pior desempenho em relação aos controles no mesmo teste ao final do estudo.

Tabela 8. Diferença no desempenho dos testes cognitivos na 2ª avaliação (após 12 meses de seguimento) entre os grupos que receberam ou não quimioterapia (n=69)

	Simples		Multivariada*	
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	P
Memória				
<i>HVLT** total</i>				
<i>Quimioterapia</i>	1.20 (-2.53; 4.93)	0.52	0.79 (-2.80; 4.37)	0.66
<i>Tempo</i>	2.05 (0.25; 3.84)	0.03	2.32 (0.57; 4.07)	0.01
<i>Quimioterapia*tempo</i>	-0.49 (-2.65; 1.67)	0.65	-0.59 (-2.70; 1.51)	0.58
<i>HVLT** livre</i>				
<i>Quimioterapia</i>	-0.44 (3.54; 7.51)	0.71	-0.67 (-2.99; 1.65)	0.56
<i>Tempo</i>	0.62 (-0.49; 1.72)	0.27	0.73 (-0.35; 1.82)	0.18
<i>Quimioterapia*tempo</i>	0.57 (-0.76; 1.90)	0.39	0.56 (-0.75; 1.87)	0.40
<i>HVLT** reconhecimento</i>				
<i>Quimioterapia</i>	0.59 (-1.14; 2.33)	0.50	0.40 (-1.34; 2.15)	0.65
<i>Tempo</i>	0.38 (-0.46; 1.22)	0.37	0.43 (-0.43; 1.29)	0.32
<i>Quimioterapia*tempo</i>	-0.08 (-1.10; 0.93)	0.87	-0.10 (-1.13; 0.93)	0.85
<i>BVMT ***total</i>				
<i>Quimioterapia</i>	0.63 (-5.83; 7.08)	0.85	-1.84 (-7.88; 4.20)	0.54
<i>Tempo</i>	1.48 (-1.07; 4.02)	0.25	1.04 (-1.41; 3.50)	0.40
<i>Quimioterapia*tempo</i>	1.63 (-1.43; 4.69)	0.29	2.08 (-0.86; 5.03)	0.16
<i>BVMT*** livre</i>				
<i>Quimioterapia</i>	0.55 (-1.92; 3.02)	0.66	-0.23 (-2.62; 2.17)	0.85
<i>Tempo</i>	0.71 (-0.33; 1.76)	0.18	0.64 (-0.41; 1.69)	0.23
<i>Quimioterapia*tempo</i>	0.29 (-0.97; 1.54)	0.65	0.36 (-0.90; 1.62)	0.57
<i>BVMT*** reconhecimento</i>				
<i>Quimioterapia</i>	0.70 (-0.26; 1.65)	0.15	0.56 (-0.40; 1.52)	0.25
<i>Tempo</i>	0.14 (-0.34; 0.62)	0.55	0.13 (-0.35; 0.61)	0.59
<i>Quimioterapia*tempo</i>	-0.28 (-0.86; 0.30)	0.34	-0.27 (-0.85; 0.32)	0.36
Atenção				
<i>Dígitos direto</i>				
<i>Quimioterapia</i>	-1.15 (-3.30; 0.99)	0.29	-1.16 (-3.29; 0.97)	0.28
<i>Tempo</i>	0.29 (-0.73; 1.30)	0.58	0.39 (-0.63; 1.40)	0.45
<i>Quimioterapia*tempo</i>	0.40 (-0.83; 1.62)	0.52	0.29 (-0.93; 1.51)	0.63
<i>Teste de Trilhas A</i>				
<i>Quimioterapia</i>	-14.60 (-42.53; 13.32)	0.30	-4.05 (-30.92; 22.82)	0.76
<i>Tempo</i>	3.29 (-7.47; 14.04)	0.54	4.04 (-6.84; 14.92)	0.46
<i>Quimioterapia*tempo</i>	-0.92 (-13.86; 12.01)	0.89	-1.59 (-14.65; 11.47)	0.81
Códigos				
<i>Quimioterapia</i>	5.34 (-5.11; 15.81)	0.31	0.51 (-7.98; 9.01)	0.90
<i>Tempo</i>	1.45 (-1.45; 4.35)	0.32	1.29 (-1.66; 4.25)	0.38
<i>Quimioterapia*tempo</i>	-0.79 (-4.25; 2.67)	0.65	-0.46 (-3.98; 3.05)	0.79
Função Executiva				
<i>Dígitos indiretos</i>				
<i>Quimioterapia</i>	2.30 (0.76; 3.85)	0.004	2.03 (0.57; 3.50)	0.007
<i>Tempo</i>	0.57 (-0.11; 1.25)	0.10	0.53 (-0.12; 1.19)	0.11
<u><i>Quimioterapia*tempo</i></u>	<u>-1.12 (-1.94; -0.31)</u>	<u>0.008</u>	<u>-1.03 (-1.82; -0.25)</u>	<u>0.01</u>

continua

	Simples		Multivariada*	
	B (IC 95%)	p	β (IC 95%)	P
Fluência verbal				
semântica				
Quimioterapia	1.50 (-2.01; 5.02)	0.40	1.20 (-2.37; 4.76)	0.50
Tempo	0.52 (-1.13; 2.18)	0.53	0.54 (-1.14; 2.22)	0.52
Quimioterapia*tempo	-0.80 (-2.80; 1.20)	0.43	-0.82 (-2.84; 1.19)	0.42
Fluência verbal fonêmica				
Quimioterapia	0.69 (-5.70; 7.08)	0.83	-1.09 (-7.29; 5.12)	0.73
Tempo	0.52 (-2.03; 3.08)	0.68	0.62 (-1.94; 3.18)	0.63
Quimioterapia*tempo	0.52 (-2.56; 3.60)	0.73	0.53 (-2.54; 3.60)	0.73
Teste de Trilhas B				
Quimioterapia	-38.72 (-97.18; 19.74)	0.19	-12.73 (-64.90; 39.45)	0.63
Tempo	-16.29 (-39.56; 6.98)	0.17	-15.50 (-39.07; 8.06)	0.19
Quimioterapia*tempo	16.88 (-11.11; 44.87)	0.23	16.07 (-12.23; 44.37)	0.26
Stroop C				
Quimioterapia	-5.76 (-22.04; 10.53)	0.48	-0.79 (-16.49; 14.92)	0.92
Tempo	3.43 (-3.44; 10.30)	0.32	3.12 (-3.87; 10.11)	0.38
Quimioterapia*tempo	-4.89 (-13.12; 3.35)	0.24	-4.77 (-13.13; 3.59)	0.26

Modelo de regressão linear ajustado para idade, sexo, escolaridade e sintomas depressivos no baseline. **Hopkins Verbal Learning Test; *** Brief Visuospatial Memory Test

Considerando a análise dos escores composto global e dos domínios cognitivos memória, atenção e função executiva, encontramos diferença significativa de desempenho no t1 e t2 no entre os grupos. Os pacientes que realizaram tratamento apresentaram melhor desempenho no t1, entretanto foram pior que os controles no t2 na função executiva (tabela 9 e figura 5).

Tabela 9. Associação entre função cognitiva e quimioterapia por domínios (n=69)

	Simples		Multivariada*	
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	P
Escore Global	-0.64 (-1.93; 0.66)	0.33	-0.61 (-1.88; 0.66)	0.34
Memória	-0.06 (-2.17; 2.06)	0.96	0.03 (-2.08; 2.15)	0.97
Atenção	0.29 (-1.83; 2.41)	0.79	0.22 (-1.89; 2.33)	0.84
Função Executiva	-1.88 (-3.58; -0.18)	0.03	-1.80 (-3.50; -0.11)	0.04

*Modelo de regressão linear misto ajustado para idade, sexo, escolaridade e sintomas depressivos no t1.

Figura 5. Desempenho cognitivo com seguimento t1 x t2 no Escore Global e Domínios : Memória, Atenção e Função Executiva

Não houve diferença entre a presença de queixas subjetivas de memória, avaliadas pela ECog, ou sintomas depressivos, medidos pelo PHQ9, nos dois grupos ao longo do seguimento entre as avaliações no t1 e t2 (tabela 10).

As perdas no seguimento entre as avaliações configuraram 19% da amostra, sem diferença entre os grupos QT+ e QT-. Avaliamos se havia diferença nas características clínicas e demográficas entre a população que deixou o estudo e os que continuaram, mas não encontramos diferenças significativas (tabela 11).

Tabela 10 - Associação entre of ECog e PHQ-9 com uso de quimioterapia no seguimento (n=69)

	Simples		Multivariada*	
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	P
PHQ-9				
<i>Quimioterapia</i>	0.95 (-2.55; 4.47)	0.59	0.63 (-2.88; 4.13)	0.72
<i>Tempo</i>	1.05 (-0.61; 2.70)	0.21	1.05 (-0.61; 2.70)	0.21
<i>Quimioterapia *tempo</i>	-0.77 (-2.77; 1.23)	0.45	-0.77 (-2.77; 1.23)	0.44
ECog				
<i>Quimioterapia</i>	-2.20 (-5.75; 1.36)	0.22	-2.13 (-5.68; 1.43)	0.24
<i>Tempo</i>	-1.14 (-2.76; 0.48)	0.16	-1.14 (-2.76; 0.48)	0.16
<i>Quimioterapia *tempo</i>	1.27 (-0.68; 3.22)	0.20	1.27 (-0.70; 3.22)	0.20
ECog memória				
<i>Quimioterapia</i>	-0.64 (-1.78; 0.49)	0.26	0.63 (-2.88; 4.13)	0.72
<i>Tempo</i>	-0.48 (-1.04; 0.09)	0.10	1.05 (-0.61; 2.70)	0.21
<i>Quimioterapia *tempo</i>	0.54 (-0.14; 1.22)	0.12	-0.77 (-2.77; 1.23)	0.44
ECog linguagem				
<i>Quimioterapia</i>	-0.94 (-1.97; 0.09)	0.07	-0.92 (-1.95; 0.11)	0.08
<i>Tempo</i>	-0.52 (-1.04; -0.01)	0.04	-0.52 (-1.04; -0.01)	0.04
<i>Quimioterapia *tempo</i>	0.56 (-0.06; 1.19)	0.08	0.57 (-0.06; 1.19)	0.08
ECog orientação				
<i>Quimioterapia</i>	-0.12 (-1.24; 1.01)	0.84	0.09 (-1.01; 1.20)	0.87
<i>Tempo</i>	-0.01 (-0.50; 0.50)	1.00	-0.01 (-0.50; 0.50)	1.00
<i>Quimioterapia *tempo</i>	-0.15 (-0.74; 0.45)	0.62	-0.15 (-0.74; 0.45)	0.62
ECog função executiva				
<i>Quimioterapia</i>	-0.49 (-2.70; 1.72)	0.66	-0.71 (-2.92; 1.50)	0.52
<i>Tempo</i>	-0.14 (-1.20; 0.92)	0.79	-0.14 (-1.20; 0.92)	0.79
<i>Quimioterapia *tempo</i>	0.31 (-0.96; 1.59)	0.62	0.31 (-0.96; 1.59)	0.62

*Modelos de regressão linear ajustados para idade, sexo e escolaridade

Tabela 11 - Características clínicas e demográficas da amostra na avaliação inicial (t1) entre os pacientes que terminaram o estudo e os que foram excluídos no seguimento (n=85)

Variável	Excluídos no seguimento		P
	Não N=69	Sim N=16	
Quimioterapia, %*	69,1	70,6	1,00
Idade (anos), média (DP)[†]	62,5 (9,4)	61,5 (9,5)	0,70
Sexo Feminino %*	39,7	47,1	0,59
Estadiamento, %*			0,45
<i>IIA</i>	57,3	41,2	
<i>IIB</i>	5,9	5,9	
<i>III</i>	36,8	52,9	
Brancos, %*	58,8	47,1	0,42
Casados, %*	63,2	58,8	0,78
Renda, %*			0,24
<i><2 salários mínimos</i>	29,4	47,1	
<i>2-5 salários mínimos</i>	51,5	29,4	
<i>>5 salários mínimos</i>	19,1	23,5	
Escolaridade (anos), média (DP)[†]	7,6 (3,6)	6,9 (3,5)	0,52
Comorbidades, média (DP)[†]	1,2 (1,1)	0,9 (1,0)	
Charlson$\geq$2, %*	14,7	23,5	0,47
Número de medicações[†]	2,0 (2,1)	1,8 (1,8)	0,63
Tabagismo, %*			0,91
<i>Nunca</i>	54,4	58,8	
<i>Atual</i>	5,9	5,9	
<i>Anterior</i>	39,7	35,3	
Uso de álcool, %*	7,35	0	0,58
Atividade Física, %*	32,3	47,1	0,27
Hemoglobina (g/dL) , média (DP)[†]	12,5 (1,7)	12,8 (1,4)	0,40
Body mass index (kg/m²) , média (DP)[†]	25,3 (3,5)	24,2 (3,7)	0,27

*Fisher exact test; [†] teste t não pareado

4.2 Análises dos polimorfismos da apolipoproteína E (APO-E)

Foram genotipados 47 casos e 22 controles para os polimorfismos rs429358 e rs7412 do gene APOE (tabela 12). Não foram detectadas diferenças nas frequências genotípicas e alélicas entre os grupos de casos e controles ($p>0,05$).

Analizamos também se existiria diferença entre os grupos quanto a presença ou ausência do alelo $\epsilon 4$, fator de risco conhecido para déficit cognitivo, mas não encontramos diferença entre os grupos (Tabela 13).

Tabela 12 - Associação entre os polimorfismos do gene *APOE*

Polimorfismos de <i>APOE</i>	Grupo - N (%)		χ^2	p
	Controles	Casos		
Genótipos	$\epsilon 2\epsilon 2$	0 (0)	1 (2,1)	1,015 0,955
	$\epsilon 2\epsilon 3$	2 (9,1)	5 (10,6)	
	$\epsilon 3\epsilon 3$	13 (59,1)	30 (63,8)	
	$\epsilon 3\epsilon 4$	6 (27,3)	9 (19,1)	
	$\epsilon 4\epsilon 4$	1 (4,5)	2 (4,3)	
Alelos	$\epsilon 2$	2 (4,5)	7 (7,4)	0,768 0,706
	$\epsilon 3$	34 (77,3)	74 (78,7)	
	$\epsilon 4$	8 (18,2)	13 (13,8)	

N: número de indivíduos

Tabela 13 - Classificação os indivíduos como presença ou ausência do alelo E4.

Polimorfismos de <i>APOE</i>	Grupo - N (%)		χ^2	p
	Controles	Casos		
Ausência do alelo $\epsilon 4$	15 (68,2)	36 (73,5)	0,44	0,612
Presença do alelo $\epsilon 4$	7 (31,8)	11 (22,5)		

4.3 Estudo Multiparamétrico por Ressonância Magnética

Foram incluídos 44 pacientes com exames de imagens completos nos tempos t1 (pré-tratamento), sendo 29 indivíduos do grupo de casos e 15 indivíduos do grupo controle. Todas as imagens estruturais dos indivíduos incluídos no estudo foram analisadas quanto à presença de eventuais achados incidentais. Constatamos a presença de sequelas glióticas de provável natureza isquêmica em três indivíduos, um cavernoma occipital esquerdo em um indivíduo e uma lesão cística no polo temporal esquerdo de um indivíduo. Estes cinco pacientes foram excluídos do grupo de análises de imagens e encaminhados adequadamente para avaliação clínica quando necessário. Todos pertenciam ao grupo de casos. Além destes, outros 2 pacientes deixaram de realizar o protocolo de imagem no t2 devido a abandono de tratamento, 1 foi excluído devido a progressão de doença, 3 recusaram a realizar apenas o protocolo de exame de imagem no t2 e 1 recusou continuar no estudo. Desta forma, 32 indivíduos, 19 casos e 13 controles completaram o protocolo no t2 (um ano de seguimento após início da quimioterapia e 1 anos após o início do seguimento nos casos e controles, respectivamente). Análises preliminares na medida de anisotropia fracionada (FA) obtida por técnica de imagem por tensor de difusão não

mostraram diferença significativa entre os dois grupos no t1 e também não foram encontradas diferenças evolutivas no seguimento em t2. Como não encontramos diferença significativa de FA entre os grupos não realizamos a análise de correlação com a *performance* na avaliação cognitiva.

As análises comparativas das imagens entre os grupos casos e controles e variações temporais dos parâmetros de volumetria e RM funcional de repouso (*resting state*) adquiridas em nosso estudo estão em andamento.

5. DISCUSSÃO

Neste estudo prospectivo a quimioterapia adjuvante baseada em fluorouracil associado ou não a oxaliplatina em pacientes com câncer de cólon estágio II ou III não teve efeito deletério na função cognitiva global (escore composto global) e nem nos domínios cognitivos de memória e atenção. Observamos, entretanto, declínio de função executiva após 12 meses de seguimento no grupo QT+.

O grupo quimioterapia apresentou melhor desempenho no t1 nos testes de dígitos indiretos, trilhas A e B, códigos e cópia da figura de Rey, que refletem os domínios de função executiva, atenção e visuoespacial. Essa diferença encontrada se deve, provavelmente, à sua maior escolaridade e tendência a menor média de idade neste grupo em relação ao grupo controle na avaliação inicial (n=85). Portanto, quando se considera fatores relacionados à reserva cognitiva, o grupo QT+ seria menos suscetível a declínio cognitivo ao longo do tempo e após insultos, como internação e doenças graves. Apesar disso, esses pacientes apresentaram pior desempenho na função executiva no seguimento do que os controles com câncer que não foram submetidos à quimioterapia.

Nossos achados são consistentes com o encontrado previamente na literatura em alguns tipos de câncer. Uma metanálise publicada em 2005, selecionou 16 estudos (n=996 pacientes, com vários tipos de câncer) realizados entre 1980 e junho de 2004, analisando déficit cognitivo de 3 diferentes formas: comparação com dados normativos dos testes para população geral, comparação com grupo controle e comparação de desempenho antes e depois do tratamento. Foram encontradas pequenas, mas estatisticamente significantes, magnitudes de efeito negativas nos domínios cognitivos de função executiva (d-0,26), velocidade de processamento (d-0,44), memória verbal (d-0,37) e visual (d-0,51) quando comparados a dados normativos da população geral. Não houve diferença significativa quando o grupo quimioterapia foi comparado ao seu desempenho antes do tratamento ou a grupos controle. Esta meta-análise foi limitada pelo fato de que apenas 4 dos 16 estudos selecionados eram prospectivos e os diagnósticos oncológicos e tipos de protocolos quimioterápicos aplicados foram variados.(75) Duas meta-análises subsequentes analisaram exclusivamente estudos com pacientes portadoras de câncer de mama.(76,77) Stewart e cols (2006) avaliaram 7 estudos publicados com mais de 300 pacientes submetidos à quimioterapia adjuvante (protocolos (1) ciclofosfamida, doxorubicina, fluorouracil, (2) ciclofosfamida, epirubicina, fluorouracil, (3) ciclofosfamida, metotrexate e

flourouracil em doses padrão). Foram encontrados efeitos negativos do tratamento no escore global (d-0,26) e em todos os domínios cognitivos, sendo os de maior magnitude de efeito os domínios de memória de curto prazo (d-0,31), linguagem (d-0,37) e habilidades visuoespaciais (d-0,30) quando comparados a dados normativos e controles (79). A meta-análise mais recente no assunto foi publicada em 2012, comparando 17 estudos que incluíam 807 pacientes submetidos a quimioterapia (protocolos (1) ciclofosfamida, doxorubicina, flourouracil, (2) ciclofosfamida, epirubicina, flourouracil, (3) ciclofosfamida, metotrexate e flourouracil em doses padrão) para câncer de mama associada ou não a hormonioterapia, 391 controles com câncer submetidos apenas a tratamento local (cirurgia e radioterapia) e/ou hormonioterapia e 291 indivíduos saudáveis sem câncer. Os domínios cognitivos mais afetados foram habilidade visuoespacial (d -0,27, IC 95% -0,45 a -0,08, p 0,006) e fluência verbal (d - 0,19, IC95% -0,30 a -0,07 p,002) (80). Nesta última, a função executiva apresentou tendência a comprometimento, com pequena magnitude de efeito negativo (d-0,12, IC 95% -0,23 a 0,00 p,052).

Dois estudos prospectivos sem grupo controle analisaram o efeito da quimioterapia para câncer colorretal. O primeiro não mostrou declínio cognitivo após a quimioterapia com fluoropirimidina e oxaliplatina (FOLFOX), mas apresentou sérias limitações como amostra pequena (n=57), ausência de grupo controle e utilização de uma bateria cognitiva breve e pouco sensível para detectar déficits leves.(51) Cruzado e cols encontraram déficit de função executiva e velocidade de processamento em 37% dos pacientes com CCR antes do início do tratamento quimioterápico com esquema FOLFOX (n=81) e um declínio de desempenho em 52% dos pacientes em relação a avaliação inicial na memória verbal 6 meses após a quimioterapia (n=54); mas, o estudo também foi limitado devido a ausência de grupo controle.(52) Recentemente, Vardy *e cols*. (2015) avaliaram 289 pacientes com câncer colorretal localizado, destes 173 haviam recebido quimioterapia com fluoropirimidina com ou sem oxaliplatina, 73 apresentavam doença metastática ou recorrente prestes a iniciar quimioterapia paliativa e 72 eram controles saudáveis sem câncer. Os pacientes com câncer colorretal apresentaram maior prevalência de déficit cognitivo quando comparados a dados normativos e a controles saudáveis no momento do diagnóstico e em todas as avaliações até 2 anos de seguimento. O desempenho cognitivo não foi afetado pelo uso de quimioterapia.(53) Pacientes que completaram o estudo tinham menos comprometimento cognitivo que os indivíduos que abandonaram (p=0,012), o que pode ter afetado os resultados. O grupo controle do nosso estudo era composto de pacientes com câncer localizado, não submetidos à quimioterapia. Apesar de o grupo quimioterapia

do nosso estudo ter apresentado *performance* semelhante ao grupo controle na avaliação inicial, não sabemos como teria sido o seu desempenho em relação a um grupo de controles saudáveis sem câncer. Evidências recentes mostram que pacientes com câncer apresentam comprometimento cognitivo desde o diagnóstico, mesmo antes do início da quimioterapia, levantando a possibilidade de que esse efeito adverso seja causado pela doença de base (20,28,53), ou mesmo pelo impacto emocional do diagnóstico do câncer. Nesta linha de pesquisa, vem sendo explorado papel do processo inflamatório desencadeado pelo câncer, com elevação de citocinas como um dos fatores contribuintes para essa toxicidade.(7,9,48)

A etiologia do déficit cognitivo induzido pela quimioterapia é desconhecida e provavelmente multifatorial.(48) O Fluorouracil, uma fluoropirimidina utilizada no protocolo quimioterápico deste estudo, pode penetrar a barreira hematoencefálica por mecanismo de difusão simples e causar neurotoxicidade direta.(78,79) O tratamento sistêmico com 5-FU em ratos causou dano significativo a mielina da substância branca do sistema nervoso central.(80) Curiosamente, o 5-FU é uma droga padrão no tratamento adjuvante de cancer de mama, onde a maior parte dos estudos mostra alterações de função cognitiva. A oxaliplatina está associada a neurotoxicidade periférica e estudos recentes têm demonstrado também a sua capacidade de penetrar a barreira hematoencefálica, causando leucoencefalopatia posterior reversível.(81, 82)

O protocolo quimioterápico para câncer de cólon estadio III na instituição do estudo, ICESP, consiste de FLOX, com infusão em bolus de fluorouracil semanal, diferente do FOLFOX, mais utilizado mundialmente, onde a infusão do fluorouracil é contínua por bomba de infusão ao longo de 7 dias. O esquema FLOX oferece a mesma eficácia que FOLFOX no cenário adjuvante, mas com menor custo, o que favorece seu uso no sistema público brasileiro; porém, está associado a maior toxicidade gastrointestinal e menor neurotoxicidade.(83) Uma possibilidade que explica porque encontramos disfunção executiva e o estudo de Vardy e cols não, é justamente os distintos regimes de quimioterapia utilizados, FLOX e FOLFOX / capecitapina e oxaliplatina, respectivamente. Estudos futuros poderiam avaliar se 5-FU em infusão em bolus estaria mais associado a maior dano neurológico que FOLFOX ou capecitabina e oxaliplatina.

Outros mecanismos possivelmente responsáveis por essa neurotoxicidade são disfunção imune secundária ao câncer ou ao tratamento, com elevação de citocinas que penetram a barreira hematoencefálica como as interleucinas (IL 1 e IL-6) e o fator de

necrose tumoral alfa (84). Fatores relacionados ao estresse oxidativo, que interferem nos mecanismos de reparo ao DNA e levam ao encurtamento do telômero (48,85) e lesões microvasculares são outros mecanismos descritos.(48,86)

Muitos fatores de risco são descritos para o desenvolvimento de *chemobrain*, como idade (23, 35), tipo de protocolo quimioterápico utilizado e suas doses, além de fatores genéticos.(48,87) O alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E tem sido associado ao maior risco de desenvolvimento de déficit cognitivo por diversas causas, inclusive risco aumentado de doença de Alzheimer e piores desfechos cognitivos após acidente vascular cerebral e trauma crânioencefálico.(51,52) Também tem sido associado a pior desempenho cognitivo em pacientes com câncer (48), mas esse achado não se confirmou em estudos posteriores.(49) Existe ainda a possibilidade de que a variabilidade genética nos transportadores de membrana da barreira hematoencefálica facilitem a passagem das drogas que normalmente não penetrariam essa membrana, como o gene multidroga resistente 1 (MDR1).(87) No nosso estudo, não encontramos risco aumentado de declínio cognitivo em portadores do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E. Nossos resultados podem ter sido limitados pelo número pequeno de indivíduos com a presença de pelo menos um alelo $\epsilon 4$ (n=21) e mais estudos devem ser conduzidos nessa área para confirmar esses resultados.

A função executiva é fundamental para o planejamento e execução de atividades complexas do nosso dia a dia, entretanto o impacto desse declínio na qualidade de vida desses pacientes não foi avaliado. Encontramos resultados negativos quando avaliamos auto-percepção de piora cognitiva com a quimioterapia, como demonstrado pelo teste ECog, o que mostra que o declínio cognitivo observado na função executiva pode não ter sido percebido no dia a dia dos pacientes afetados ou que o instrumento utilizado (ECog) não tenha sido sensível para detectar essa queixa. Isso pode também ser explicado pelo fato de a nossa amostra ser composta em sua maioria por pacientes idosos e aposentados que não apresentam alto nível de exigência para realização de atividades complexas como as pacientes sobreviventes de câncer de mama representadas em estudos anteriores. Observamos ainda que não houve associação de sintomas depressivos com o desempenho cognitivo, provavelmente porque poucos pacientes, apenas sete, evoluíram com sintomas depressivos significativos durante o tratamento.

O prejuízo cognitivo de função executiva encontrado no presente estudo após 12 meses de seguimento pode ser transitório. Alguns estudos mostram melhora cognitiva após

1 ano de seguimento (88), outros mostraram déficits cognitivos permanentes e a longo prazo (10 a 20 anos).(34,89) Seguimento mais prolongado é necessário para podermos avaliar se a disfunção executiva se mantém, piora ou retorna a condição basal pré-quimioterapia.

Os pontos fortes do presente estudo são o seu desenho longitudinal com seguimento de 12 meses entre as avaliações, a presença de um grupo controle com câncer e sem exposição a quimioterapia e a seleção de pacientes atendidos em sequência, evitando viés de seleção. Os pacientes foram tratados de forma homogênea, seguindo protocolos de tratamento institucional do hospital. A avaliação antes do início do tratamento foi de extrema importância, pois alguns estudos mostram que pacientes com câncer podem apresentar déficits cognitivos desde o diagnóstico como mencionado anteriormente, além da possibilidade de avaliar o desempenho do paciente em relação a ele mesmo. A bateria neuropsicológica utilizada foi sugerida por vários consensos(7) no assunto e é bem sensível para detectar mudanças sutis na cognição. O testes foram aplicados por profissionais treinadas em ambiente seguro.

A pesquisa apresentou algumas limitações. Devido a dificuldades de recrutamento de pacientes elegíveis para o grupo controle, terminamos com uma amostra inferior ao proposto que seria de 55 pacientes em cada grupo. Com a amostra obtida, obtivemos um poder de 80% para detectar uma magnitude de efeito de $d=0,67$. Para uma magnitude de efeito moderado $d=0,5$, teríamos um poder 56% e para magnitude de efeito grande $d=0,8$ o poder 92%; ou seja, a nossa amostra seria capaz de detectar apenas alterações cognitivas com magnitudes de efeito pelo menos moderadas e mesmo assim encontramos alteração no domínio função executiva. Amostras maiores talvez pudessem detectar alterações no escore global ou em outros domínios cognitivos. Uma outra limitação foi o fato de o investigador avaliador não ser cego com relação ao grupo de tratamento do paciente.

Antes do início do tratamento quimioterápico, todos os pacientes oncológicos devem ser informados de suas possíveis toxicidades. Os efeitos cognitivos por possível toxicidade do esquema com fluoropirimidina associado à oxaliplatina devem fazer parte da discussão para o consentimento e decisão sobre o tratamento adjuvante. Recentemente novos estudos têm demonstrado que um novo esquema com menor duração (3 meses) pode substituir o esquema atual de 6 meses (6), potencialmente reduzindo o efeito de neurotoxicidade.

Mais estudos prospectivos devem ser realizados para investigar a presença de alterações cognitivas em pacientes com câncer de cólon. Com o avanço do conhecimento da biologia molecular do câncer de cólon, novas drogas-alvo têm sido desenvolvidas e demonstrado resultados surpreendentes, como por exemplo, os inibidores de *checkpoint* em pacientes com tumores com instabilidade de microssatélites. Neste contexto, novos estudos randomizados estão testando a imunoterapia em adjuvância. Será importantíssimo estudar função cognitiva neste cenário. Para isso, sugerimos que estudos de *chemobrain* sejam multicêntricos e colaborativos para obtenção de amostras maiores, preferencialmente com pacientes com maior escolaridade. Também é muito importante que pesquisas futuras incluam a presença de um grupo controle sem câncer.

6. CONCLUSÕES

O presente estudo traz dados importantes sobre os transtornos cognitivos decorrentes do tratamento quimioterápico adjuvante em pacientes com câncer de cólon e reto alto. Encontramos declínio de função executiva após 12 meses de seguimento em pacientes submetidos à quimioterapia adjuvante baseada em fluorouracil associado ou não a oxaliplatina, entretanto não houve declínio no escore global ou domínios como memória e atenção. Avaliamos temporalmente o aparecimento de queixas cognitivas subjetivas e sintomas depressivos, mas os mesmos não apresentaram associação com o uso de quimioterapia. Não observamos associação entre lesão de substância branca na RM de crânio e exposição à quimioterapia e a presença genótipo $\epsilon 4$ da apoliproteína E não foi diferente entre os grupos QT+ e controles.

7. ANEXOS

ANEXO 1.

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **08/08/2012**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **249/12** intitulado: **“Efeitos Cognitivos da Quimioterapia Adjuvante em pacientes com Câncer de Cólon”** apresentado pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo **“Octávio Frias de Oliveira”**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Rachel Simões Pimenta Riechelmann
Pesquisador (a) Executante: Manuela V. Castro Sales

CEP-FMUSP, 09 de Agosto de 2012.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO 2.

. Mini-Exame do Estado Mental

ORIENTAÇÃO TEMPORAL	
☐ Dia; ☐ Mês; ☐ Ano; ☐ Dia da Semana; ☐ Horário Aproximado <i>Para os quatro primeiros itens, aceite apenas respostas exatas. Para o horário, aceite erro de até uma hora.</i>	/5
ORIENTAÇÃO ESPACIAL	
☐ Local Específico; ☐ Local Geral; ☐ Bairro ou Rua Próxima; ☐ Cidade; ☐ Estado <i>Pergunte sobre o local específico apontando para o chão (sala). Pergunte sobre o local geral apontando ao redor (prédio).</i>	/5
MEMÓRIA IMEDIATA	
☐ Carro; ☐ Vaso; ☐ Tijolo <i>Pontue as palavras repetidas na primeira tentativa. Se houver erros, repita até 3 vezes para o aprendizado.</i>	/3
CÁLCULOS	
☐ 100-7; ☐ 93-7; ☐ 86-7; ☐ 79-7; ☐ 72-7 <i>Solicite cada cálculo individualmente. Considere correto se o indivíduo se corrigir espontaneamente.</i>	/5
EVOCAÇÃO	
☐ Carro; ☐ Vaso; ☐ Tijolo	/3
NOMEAÇÃO	
☐ Relógio; ☐ Caneta	/2
REPETIÇÃO	
☐ Nem aqui, nem ali, nem lá	/1
COMANDO VERBAL	
☐ Pegue esse papel com a mão direita; ☐ dobre-o ao meio e; ☐ ponha-o no chão <i>Se pedir ajuda no meio da tarefa, não dê dicas.</i>	/3
LEITURA	
☐ Feche os olhos <i>Não auxilie se pedir ajuda ou ler a frase sem realizar o comando.</i>	/1
ESCRITA	
☐ Escrever uma frase <i>Se não compreender ajude com: "Alguma coisa que aconteceu hoje". Aceitar erros gramaticais e ortográficos.</i>	/1
CÓPIA	
☐ Desenho dos pentágonos interseccionados <i>Aceite apenas dois pentágonos com intersecção formando uma figura de quatro lados.</i>	/1

TOTAL:

*ANEXO 3.***AVALIAÇÃO FUNCIONAL (PFEFFER)**

- 1) Ele (Ela) manuseia seu próprio dinheiro?
- 2) Ele (Ela) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho(a)?
- 3) Ele (Ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?
- 4) Ele (Ela) é capaz de preparar uma comida?
- 5) Ele (Ela) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?
- 6) Ele (Ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista?
- 7) Ele (Ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?
- 8) Ele (Ela) é capaz de manusear seus próprios remédios?
- 9) Ele (Ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?
- 10) Ele (Ela) pode ser deixado(a) em casa sozinho(a) de forma segura?

0= Normal

1= Sim, mas com precauções

2= Sim, por períodos curtos

3= Não poderia

Escore (0 a 30) =

0= Nunca ficou, mas poderia ficar agora

1= Nunca ficou e agora teria dificuldade

ANEXO 4.

PHQ-9 -

Durante as últimas 2 semanas, com que frequência você foi Incomodado/a por qualquer um dos problemas abaixo?	Nenhuma vez	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
1. Pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas	0	1	2	3
2. Se sentir “para baixo”, deprimido/a ou sem perspectiva	0	1	2	3
3. Dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo, Ou dormir mais do que de costume	0	1	2	3
4. Se sentir cansado/a ou com pouca energia	0	1	2	3
5. Falta de apetite ou comendo demais	0	1	2	3
6. Se sentir mal consigo mesmo/a — ou achar que você é um fracasso ou que decepcionou sua família ou você mesmo/a	0	1	2	3
7. Dificuldade para se concentrar nas coisas, como ler o jornal ou ver televisão	0	1	2	3
8. Lentidão para se movimentar ou falar, a ponto das outras pessoas perceberem? Ou o oposto – estar tão agitado/a ou irrequieto/a que você fica andando de um lado para o outro muito mais do que de costume	0	1	2	3
9. Pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto/a	0	1	2	3
	0	+	+	+
				TOTAL

ANEXO 5.

Cognição no Dia a Dia – Questionário para o Paciente

INSTRUÇÕES: Por favor, classifique sua capacidade atual (nas últimas 4 semanas) em realizar certas tarefas do dia a dia, escolhendo a melhor resposta entre as seguintes opções: 1) sem dificuldade; 2) dificuldade leve ou ocasional; 3) dificuldade moderada ou frequente; 4) dificuldade grave ou não consegue realizar.

	<u>Sem dificuldade</u>	<u>Dificuldade leve ou ocasional</u>	<u>Dificuldade moderada ou frequente</u>	<u>Dificuldade grave ou não consegue</u>	<u>Não sei</u>
1. Lembrar onde colocou objetos.	1	2	3	4	NS
2. Lembrar a data atual ou dia da semana.	1	2	3	4	NS
3. Expressar pensamentos numa conversa.	1	2	3	4	NS
4. Entender instruções verbais.	1	2	3	4	NS
5. Ler um mapa e ajudar com as direções enquanto alguém está dirigindo.	1	2	3	4	NS
6. Encontrar o caminho em uma casa que já foi visitada várias vezes.	1	2	3	4	NS
7. Capacidade de prever e preparar-se para mudanças climáticas (levar um casaco ou guarda-chuva).	1	2	3	4	NS
8. Pensar no futuro e planejar-se.	1	2	3	4	NS
9. Manter a casa e o local de trabalho organizados.	1	2	3	4	NS
10. Controlar o talão de cheques sem erros.	1	2	3	4	NS
11. Capacidade de fazer duas coisas ao mesmo tempo.	1	2	3	4	NS
12. Cozinhar ou trabalhar e falar ao mesmo tempo.	1	2	3	4	NS

ANEXO 6.

AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA**1. HOPKINS VERBAL LEARNING TEST-REVISED (HVLТ)**

INSTRUÇÕES PARA O PACIENTE: Eu vou ler uma lista de palavras numa determinada sequência e você vai repeti-la em seguida. Tente repetir o máximo de palavras que conseguir lembrar em qualquer ordem. Se você não entender alguma palavra interrompa na hora. **INSTRUÇÕES PARA O EXAMINADOR:** Memória Episódica de evocação imediata (1+2+3) – ao final da terceira evocação, avisar para tentar memorizar a lista porque será perguntado novamente.

	1a tentativa	2a tentativa	3a tentativa
LEÃO			
ESMERALDA			
CAVALO			
CABANA			
SAFIRA			
HOTEL			
CAVERNA			
RUBI			
TIGRE			
PÉROLA			
VACA			
CHALÉ			

2. BVMT

INSTRUÇÕES PARA O PACIENTE: “Vou apresentar a você uma folha com 6 figuras. Veja cuidadosamente, porque após alguns minutos, irei retirá-la. Agora irei mostrar-lhe a folha e quando eu retirar, você irá procurar desenhar cada figura exatamente como é e no local que está na folha (mostrar por 20 segundos). Agora, desenhe o quanto conseguir lembrar das figuras, no local e da forma correta”. Realizar o mesmo procedimento por três vezes. Após as três evocações, avisar: *“tente não se esquecer destes desenhos, pois irei pedir mais tarde por eles”*.

⇒ **Memória Episódica de Evocação Imediata:** 1ª evocação: _____ 2ª evocação: _____
3ª evocação: _____ TOTAL: _____

3. Fluência Verbal para Animais

INSTRUÇÕES PARA O PACIENTE: “Quero que você me diga todos os animais que conseguir lembrar. Tente fazer isso o mais rápido possível – vou contar quantos animais você consegue falar em um minuto. Vale qualquer tipo de animal ou bicho. Podemos começar?”

INSTRUÇÕES PARA O EXAMINADOR: Se o indivíduo diz ter terminado a tarefa antes de 1 min., incentive-o a continuar: *“Ainda temos tempo. O que mais?”*. Se o indivíduo faz pausa maior do que 10s incentive: *“O que mais? Vale qualquer tipo de animal.”* Não pontue repetições. Categorias genéricas são pontuadas (passarinho = 1 ponto), mas se é seguida de exemplos, pontue apenas os exemplos (passarinho, sabiá e periquito = 2 pontos). Denominações de filhotes ou gêneros de uma mesma espécie recebem apenas um ponto quando têm a mesma raiz (gato, gata e gatinho = 1 ponto), mas recebem os pontos correspondentes quando têm raízes diferentes (boi, vaca e bezerro = 3 pontos).

1. _____	11. _____	21. _____
2. _____	12. _____	22. _____
3. _____	13. _____	23. _____
4. _____	14. _____	24. _____
5. _____	15. _____	25. _____
6. _____	16. _____	26. _____
7. _____	17. _____	27. _____
8. _____	18. _____	28. _____
9. _____	19. _____	29. _____
10. _____	20. _____	30. _____

4. Figura Complexa de Rey

5. Fluência Fonêmica (FAS)

F: _____

A: _____

S: _____

6. DÍGITOS

INSTRUÇÕES PARA O PACIENTE: Eu vou dizer alguns números. Escute cuidadosamente e quando eu acabar, você deve repeti-los na mesma ordem. INSTRUÇÕES PARA O

EXAMINADOR: Suspende após fracasso nas 2 tentativas de um item.

Pontuação:- 0 ou 1 ponto para cada resposta. Item = Tentativa 1 + Tentativa 2

Ordem Direta

Tentativa	Ítem / Resposta	Pts. na Tent. (0 ou 1)	Pontos no Item (0,1 ou 2)
1. 1	1 - 7		
2	6 - 3		
2. 1	5 - 8 - 2		
2	6 - 9 - 4		
3. 1	6 - 4 - 3 - 9		
2	7 - 2 - 8 - 6		
4. 1	4 - 2 - 7 - 3 - 1		
2	7 - 5 - 8 - 3 - 6		
5. 1	6 - 1 - 9 - 4 - 7 - 3		
2	3 - 9 - 2 - 4 - 8 - 7		
6. 1	5 - 9 - 1 - 7 - 4 - 2 - 8		
2	4 - 1 - 7 - 9 - 3 - 8 - 6		
7. 1	5 - 8 - 1 - 9 - 2 - 6 - 4 - 7		
2	3 - 8 - 2 - 9 - 5 - 1 - 7 - 4		
8. 1	2 - 7 - 5 - 8 - 6 - 2 - 5 - 8 - 4		
2	7 - 1 - 3 - 9 - 4 - 2 - 5 - 6 - 8		

(Total máximo = 16)

Ordem Inversa

Tentativa		Item / Resposta	Pts. na Tent. (0 ou 1)	Pontos no Ítem (0,1 ou 2)
1.	1	2 - 4		
	2	5 - 7		
2.	1	6 - 2 - 9		
	2	4 - 1 - 5		
3.	1	3 - 2 - 7 - 9		
	2	4 - 9 - 6 - 8		
4.	1	1 - 5 - 2 - 8 - 6		
	2	6 - 1 - 8 - 4 - 3		
5.	1	5 - 3 - 9 - 4 - 1 - 8		
	2	7 - 2 - 4 - 8 - 5 - 6		
6.	1	8 - 1 - 2 - 9 - 3 - 6 - 5		
	2	4 - 7 - 3 - 9 - 1 - 2 - 8		
7.	1	9 - 4 - 3 - 7 - 6 - 2 - 5 - 8		
	2	7 - 2 - 8 - 1 - 9 - 6 - 5 - 3		

(Total máximo = 14)

7. Códigos: Suspende após 120 segundos (2 minutos)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	
	—	└	┐	└	┐	○	△	×	=

EXEMPLOS

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	

5	6	3	1	4	1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	

7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	6	2	5	1	9	2	8	3	7	

6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	9	2	8		

9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9		

2	7	3	6	5	1	9	8	4	5	7	3	1	4	8	7	9	1		

7	1	8	2	9	3	6	7	2	8	5	2	3	1	4	8	4	2	7	

TEMPO DE EXECUÇÃO	
Total (máximo = 133 Pontos)	

8. Teste de Trilhas

INSTRUÇÕES PARA O EXAMINADOR:

- ▶ Na parte A os números devem ser conectados em ordem crescente. Na parte B números e letras devem ser conectados de forma alternada em ordem crescente.
- ▶ Utilize o impresso de treino e aponte com o dedo para explicar como as conexões devem ser realizadas. Permita então que o indivíduo treine, corrigindo se necessário.
- ▶ Antes de iniciar, enfatize que o teste deve ser feito **o mais rápido possível** e sem tirar a caneta do papel.
- ▶ Em caso de erro interrompa imediatamente e explique ("você pulou um número"). Marque a conexão errada com um pequeno traço perpendicular e oriente o indivíduo a recomeçar do círculo anterior.
- ▶ Critérios de interrupção: 5 minutos ou 5 erros. Caso o teste seja interrompido, registre o tempo de 301s.

	Tempo (s)	Círculos Conectados	Erros
Parte A			
Parte B			

SAMPLE

9. STROOP (versão Victoria)

INSTRUÇÕES PARA O PACIENTE: Aqui eu tenho 3 cartões (Os 3 encontram-se agrupados em sequência nas mãos do examinador). Cada cartão desses corresponde a uma tarefa e eu vou apresentá-los a você, um de cada vez através da linha, da esquerda para a direita, sem pular, o mais rápido possível (então mostrar e cronometrar).

CARTÃO 2 - Neste cartão, você deve nomear (ou dizer) as cores das impressões, ignorando ler os nomes das palavras. Também em sequência da linha, sem pular, da esquerda para a direita, o mais rápido possível (então mostrar o cartão e cronometrar).

CARTÃO 3 - Neste cartão, você deve nomear (ou dizer) as cores das impressões, ignorando ler os nomes das cores. Também em sequência da linha, sem pular, da esquerda para a direita, o mais rápido possível (então mostrar o cartão e cronometrar).

CARTÃO 1 - tempo _____ erros _____

Neste cartão, você deve nomear (ou dizer) as cores dos retângulos, através da linha, da esquerda para a direita, sem pular, o mais rápido possível (então mostrar e cronometrar).

CARTÃO 2 - tempo _____ erros _____

Neste cartão, você deve nomear (ou dizer) as cores das impressões, ignorando ler os nomes das palavras. Também em sequência da linha, sem pular, da esquerda para a direita, o mais rápido possível (então mostrar o cartão e cronometrar).

CARTÃO 3 - tempo _____ erros _____

Neste cartão, você deve nomear (ou dizer) as cores das impressões, ignorando ler os nomes das cores. Também em sequência da linha, sem pular, da esquerda para a direita, o mais rápido possível (então mostrar o cartão e cronometrar).

10. HOPKINS VERBAL LEARNING TEST-REVISED (HVLT)

Memória Episódica de evocação Tardia (4)

Trial4 (20-25')	

Reconhecimento (após Trial 4)

Item	S ou N	Item	S ou N	
1. CAVALO	S	13. CHALÉ	S	
2. TOPÁZIO	N	14. ESMERALDA	S	
3. CAVERNA	S	15. SAFIRA	S	
4. BALÃO	N	16. CACHORRO	N	
5. CAFÉ	N	17. APARTAMENTO	N	
6. LEÃO	S	18. CENTAVO	N	
7. CASA	N	19. CABANA	S	
8. RUBI	S	20. MONTANHA	N	
9. TIGRE	S	21. GATO	N	
10. BARCO	N	22. HOTEL	S	
11. LENÇO	N	23. VACA	S	
12. PÉROLA	S	24. DIAMANTE	N	
			Total:	
			/12	

IV - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
2. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Onc.* 2010;28(2): 264-71.
3. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, Krzyzanowska MK, Maroun J, McAllister P, Van Cutsem E, Brouwers M, Charette M, Haller DG. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(16): 3408-19.
4. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Willams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet.* 2007;370(9604): 2020-9.
5. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007;25(16): 2198-204.
6. Shi Q, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, Sougklakos I, Kerr R, Labianca R, Meyerhardt JA, Bonnetain F, Watanabe T, Boukovinas I, Renfro LA, Grothey A, Niedzwiecki D, Torri V, Andre T, Sargent DJ, Iveson T. Prospective pooled analysis of six phase II trials investigating duration of adjuvant (oxaliplatin-based therapy 3 vs 6 months) for patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35:18_suppl, LBA1-LBA1.
7. Nelson WL, Suls J. New Approaches to Understand Cognitive Changes Associated With Chemotherapy for Non-Central Nervous System Tumors. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46(5):707-21.
8. Saif MW, Reardon J. Management of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Ther Clin Risk Manag.* 2005;1(4):249-258.
9. Vardy J, Wefel JS, Ahles T, Tannock IF, Schagen SB. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol.* 2008 Apr;19(4):623-9.
10. Silberfarb PM, Philibert D, Levine PM. Psychosocial aspects of neoplastic disease: II. Affective and cognitive effects of chemotherapy in cancer patients. *Am J Psychiatry.* 1980;137: 597-601.
11. Oxman TE, Silberfarb PM. Serial cognitive testing in cancer patients receiving chemotherapy. *Am J Psychiatry.* 1980;137: 1263-1265.
12. Avila R, Lacet C. Avaliação neuropsicológica. In: Brucki SMD, Magaldi RM, Morillo LS, Carvalho I, Perroco TR, Bottino CMC, Jacob Filho W, Nitrini R, editores. *Demências: Enfoque Multidisciplinar.* São Paulo: Atheneu; 2011. p99-115.
13. Schagen SB, van Dam F, Muller MJ, Boogerd W, Lindeboom J, Bruning PF. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer.* 1999;85(3):640-50.
14. van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, vd Wall E, Droogleever Fortuyn ME, Rodenhuis S. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 210-18.

15. Brezden CB, Phillips KA, Abdolell M, Bunston T, Tannock IF. Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2695–701.
16. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, Cole B, Mott LA, Skalla K, Whedon MB, Bivens S, Mitchell T, Greenberg ER, Silberfarb PM. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 485–93.
17. Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, Rosenbrand RM, Rhijn D. van, Rodenhuis S, van Dam. FSAM. Late effects of adjuvant chemotherapy on cognitive function: a follow-up study in breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2002; 13: 1387–97.
18. Tchen N, Juffs HG, Downie FP, Yi QL, Hu H, Chemerynsky I, Clemons M, Crump M, Goss PE, Warr D, Tweedale ME, Tannock IF. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21: 4175–83.
19. 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: 955–69.
20. 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: 2292–99.
21. Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, Schmitt FA, Munster P, Jacobsen PB. Cognitive functioning after adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *Cancer.* 2005; 104: 2499–507.
22. Shilling V, Jenkins V, Morris R, Deutsch G, Bloomfield D. The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in women with breast cancer— preliminary results of an observational longitudinal study. *Breast.* 2005; 14: 142–50.
23. Hurria A, Rosen C, Hudis C, Zuckerman E, Panageas KS, Lachs MS, Witmer M, van Gorp WG, Fornier M, D'Andrea G, Moasser M, Dang C, Van Poznak C, Hurria A, Holland J. A prospective, longitudinal study of the functional status and quality of life of older patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54: 1119–24.
24. Bender CM, Sereika SM, Berga SL, Vogel VG, Brufsky AM, Paraska KK, Ryan CM. Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psychooncology.* 2006; 15: 422–30.
25. Jenkins V, Shilling V, Deutsch G, Bloomfield D, Morris R, Allan S, Bishop H, Hodson N, Mitra S, Sadler G, Shah E, Stein R, Whitehead S, Winstanley J. A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *Br J Cancer.* 2006; 94: 828–34.
26. Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, Mellenbergh GJ, van Dam FS. Change in cognitive function after chemotherapy: a prospective longitudinal study in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 1742–45.
27. Scherwath A, Mehnert A, Schleimer B, Schirmer L, Fehlaue F, Kreienberg R, Metzner B, Thiel E, Zander AR, Schulz-Kindermann F, Koch U. Neuropsychological function in high-risk breast cancer survivors after stem-cell supported high-dose therapy versus standard-dose chemotherapy: evaluation of long-term treatment effects. *Ann Oncol* 2006; 17: 415–23.
28. Hermelink K, Untch M, Lux MP, Kreienberg R, Beck T, Bauerfeind I, Münzel K.. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer* 2007; 109: 1905–13.

29. Kreukels BP, van Dam FS, Ridderinkhof KR, Boogerd W, Schagen SB. Persistent Neurocognitive problems after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2008; 8: 80–87.
30. Jim HS, Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, Munster PN, Jacobsen PB. Cognitive functioning in breast cancer survivors: a controlled comparison. *Cancer*. 2009; 115: 1776–83.
31. Stewart A, Collins B, Mackenzie J, Tomiak E, Verma S, Bielajew C. The cognitive effects of adjuvant chemotherapy in early stage breast cancer: a prospective study. *Psychooncology*. 2008; 17: 122–30.
32. Quesnel C, Savard J, Ivers H. Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: results from a longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 116: 113–23.
33. Tager FA, McKinley PS, Schnabel FR, El-Tamer M, Cheung YK, Fang Y, Golden CR, Frosch ME, Habif U, Mulligan MM, Chen IS, Hershman DL. The cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients: a controlled longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 123: 25–34.
34. Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, Meyers CA. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*. 2010; 116: 3348–56.
35. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Li Y, Furstenberg CT, Hanscom BS, Mulrooney TJ, Schwartz GN, Kaufman PA. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4434–40.
36. Cimprich B, Reuter-Lorenz P, Nelson J, Clark PM, Therrien B, Normolle D, Berman MG, Hayes DF, Noll DC, Peltier S, Welsh RC. Prechemotherapy alterations in brain function in women with breast cancer. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010; 32: 324–31.
37. Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miaskowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2011 Oct;19(10):1647-56.
38. Deprez S, Amant F, Smeets A, Peeters R, Leemans A, Van Hecke W, Verhoeven JS, Christiaens MR, Vandenberghe J, Vandenbulcke M, Sunaert S. Longitudinal Assessment of Chemotherapy-Induced Structural Changes in Cerebral White Matter and Its Correlation With Impaired Cognitive Functioning. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):274-81.
39. Ganz PA, Kwan L, Castellon SA, Oppenheim A, Bower JE, Silverman DH, Cole SW, Irwin MR, Ancoli-Israel S, Belin TR. Cognitive Complaints After Breast Cancer Treatments: Examining the Relationship With Neuropsychological Test Performance. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jun 5;105(11): 791-801.
40. Vardy J, Dhillon H. Clinical Trials in Cancer Survivors with Chemotherapy-related Cognitive Impairment. 2010 ASCO Annual Meeting: 2010 Educational Book; 1092-9118/10/1-10.
41. Abraham J, Haut MW, Moran MT, Filburn S, Lemieux S, Kuwabara H. Adjuvant chemotherapy for breast cancer: Effects on cerebral white matter seen in diffusion tensor imaging. *Clin Breast Cancer*. 2008;8(1):88-91.
42. Ferguson RJ, McDonald BC, Saykin AJ, Ahles TA. Brain structure and function differences in monozygotic twins: Possible effects of breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3866-70.
43. Scherling CS, Smith A. Opening up the Window into “Chemobrain”: A Neuroimaging Review. *Sensors*. 2013;13: 3169-3203.

44. Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y, Sugawara Y, Nakano T, Akechi T, Wada N, Imoto S, Murakami K, Uchitomi Y. Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2007;109(1):146-56.
45. Saykin AJ: Altered brain activation following systemic chemotherapy for breast cancer: Interim analysis from a prospective study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006;12:131,.
46. de Ruiter, M. B., Reneman, L., Boogerd, W., Veltman, D. J., van Dam, F. S.A.M., Nederveen, A. J., Boven, E. and Schagen, S. B. Cerebral hyporesponsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer. *Hum Brain Mapp*. 2011;32(8): 1206–1219.
47. Strick PL, Dum RP, Fiez JA. Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:413-34.
48. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(3):192-201.
49. Hurria A, Rosen C, Hudis C, Zuckerman E, Panageas KS, Lachs MS, Witmer M, van Gorp WG, Fornier M, D'Andrea G, Moasser M, Dang C, Van Poznak C. Cognitive function of older patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: A pilot prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(6):925-31.
50. Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, Furstenberg CT, Guerin S, Cole B, et al. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psycho-Oncology*. 2003;12(6):612-9.
51. Blacker D, Haines JL, Rodes L, Terwedow H, Go RCP, Harrell LE, et al. ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: The NIMH genetics initiative. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):139-47.
52. Schuff N, Woerner N, Boreta L, Kornfield T, Shaw LM, Trojanowski JQ, Thompson PM, Jack CR Jr, Weiner MW. MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimers disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain*. 2009 Apr;132:1067-77.
53. Walhovd KB, Fjell AM, Dale AM, McEvoy LK, Brewer J, Karow DS, Salmon DP, Fennema-Notestine C. Multi-modal imaging predicts memory performance in normal aging and cognitive decline. *Neurobiol Aging*. 2010;31(7):1107-21.
54. Andreis F, Ferri M, Mazzocchi M, Meriggi F, Rizzi A, Rota L, Di Biasi B, Abeni C, Codignola C, Rozzini R, Zaniboni A. Lack of a chemobrain effect for adjuvant FOLFOX chemotherapy in colon cancer patients: A pilot study. *Support Care Cancer*. 21:583-590, 2013.
55. Cruzado JA, López-Santiago S, Martínez Marín V, José-Moreno G, Custodio AB, Feliu J. Longitudinal study of cognitive dysfunctions induced by adjuvant chemotherapy in colon cancer patients. *Support Care Cancer*. 2014;22: 1815-1823.
56. Vardy JL, Dhillon HM, Pond GR, Rourke SB, Bekele T, Renton C, Dodd A, Zhang H, Beale P, Clarke S, Tannock IF. Cognitive Function in Patients With Colorectal Cancer Who Do and Do Not Receive Chemotherapy: A Prospective, Longitudinal, Controlled Study. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 1;33(34):4085-92.
57. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471-4.

58. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*, 1975, Nov. 12(3):189-98.
59. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*. 1982;37(3):323-9.
60. Cannon DS, Tiffany ST, Coon H, Scholand MB, McMahon WM, Leppert MF. The PHQ-9 as a brief assessment of lifetime major depression. *Psychol Assess*. 2007;19(2):247-51.
61. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
62. American Psychiatry Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington (DC): APA; 2013.
63. Farias ST, Mungas D, Cahn-Weiner D, Baynes K, Reed BR, Jagust W, Baynes K, Decarli C. The measurement of Everyday Cognition (ECog): Scale development and psychometric properties. *Neuropsychology*. 2008;22(4):531-44.
64. Weintraub S, Salmon D, Mercaldo N, Ferris S, Graff-Radford NR, Chui H, et al. The Alzheimer's Disease Centers' Uniform Data Set (UDS) The Neuropsychologic Test Battery. *Alzheimer Dis Associ Disord*. 2009;23(2):91-101.
65. Teng E, Becker BW, Woo E, Cummings JL, Lu PH. Subtle Deficits in Instrumental Activities of Daily Living in Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(3):189-97.
66. Vale, T. Freitas L . Envelhecimento e memória episódica: desempenho de 15 idosos no BVMT-R e HVLt-R. *Psicol. hosp*. 2008; 6 (2): 74-87.
67. Figueiredo, VLM. de; Nascimento, E. Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psic. Teor. e Pesq*. 2007;23(3): 313-318.
68. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(2):203-14.
69. Rodrigues AB, Yamashita ET, Chiappetta ALML. Teste de fluência verbal no adulto e no idoso: verificação da aprendizagem verbal. *Rev CEFAC*. 2008;10(4): 443-451.
70. Raposo MSV. Adaptação do Teste Stroop de Cores e Palavras para Adultos Jovens [dissertação]. Covilhã, Portugal; Universidade da Beira Interior; 2012.
71. Figueiredo VL, Vidal FAS, Nascimento E do. A quarta edição do teste WAIS. *Aval. psicol*. 2015; 14(3): 413-416.
72. Jim HSL, Phillips KM, Chait S, Faul LA, Popa MA, Lee YH, Hussin MG, Jacobsen PB, Small BJ. Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30: 3578-3587.
73. Crawford, J. R. Psychometric foundations of neuropsychological assessment. In L. H. Goldstein & J. McNeil (Editores.), *Clin Neuropsychol: A Practical Guide to Assessment and Management for Clinicians*. Chichester: Wiley, 2003.
74. Ferrari C., Xu W., Wang HX. Winblad B, Sorbi S, Qiu C, Fratiglioni L. How can elderly apolipoprotein E ε4 carriers remain free from dementia? *Neurobiol Aging*. 2013; (34):13-21.
75. Jansen CE, Miaskowski C, Dodd M, Dowling G, Kramer J. A meta-analysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer* 2005;104: 2222-2233.

76. Stewart A, Bielajew C, Collins B, Parkinson M, Tomiak E. A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *Clin Neuropsychol*. 2006;20: 76-89.
77. Jim HSL, Phillips KM, Chait S, Faul LA, Popa MA, Lee YH, Hussin MG, Jacobsen PB, Small BJ. Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30: 3578-3587.
78. Bourke RS, West CR, Chheda G, Tower, D. B.: Kinetics of entry and distribution of 5-fluorouracil in cerebrospinal fluid and brain following intravenous injection in a primate. *Cancer Res*. 1973;33:1735-1746.
79. Kerry IG, Zimm S, Collins JM, O'Neill D, Poplack D. Effect of intravenous dose and schedule on cerebrospinal fluid pharmacokinetics of 5-fluorouracil in the monkey. *Cancer Res*. 1984;44:4929-4932.
80. Han R, Yang YM, Dietrich J, Luebke A, Mayer-Pröschel M, Noble M. Systemic 5-fluorouracil treatment causes a syndrome of delayed myelin destruction in the central nervous system. *J Biol* 2008;7:12.
81. Daryl M. Pinedo, Farheen Shah-Khan, Prabodh C. Shah Show More. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome Associated With Oxaliplatin. *J Clin Oncol*. 2007;25(33): 5320–5321.
82. Moris G, Ribacoba R, Gonzalez C: Delayed posterior encephalopathy syndrome following chemotherapy with oxaliplatin and gemcitabine. *J Neurol*. 2007;254:534-535.
83. Protásio, B M. Matutino A. Lage, LV. Santana I. Sabagga J, Riechelmann R. Hoff P. et al. Safety and Efficacy of a Modified FLOX Adjuvant Regimen for Patients With Stage III Colorectal Cancer Treated in the Community. *Clin Colorectal Cancer*. 2017; 16(1): 65-72.
84. Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R, Dougherty PM, Dunn AJ, Meyers CA, Miller AH, Payne R, Reuben JM, Wang XS, Lee BN. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokineimmunologic model of cancer symptoms. *Cancer* 2003;97:2919-2925.
85. Wardell TM, Ferguson E, Chinnery PF, Borthwick GM, Taylor RW, Jackson G, Craft A, Lightowlers RN, Howell N, Turnbull DM. Changes in the human mitochondrial genome after treatment of malignant disease. *Mutat Res*. 2003;525: 19-27.
86. Argyriou AA, Konstantinos A, Iconomou G, Giannakopoulou F, Kalofonos HP. Either Called “Chemobrain” or “Chemofog,” the Long-Term Chemotherapy-Induced Cognitive Decline in Cancer Survivors Is Real. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(1):126-39.
87. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrugresistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97:3473-3478.
88. Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psychooncology* 2009;18:134-143.
89. Koppelmans V, Breteler M.B., 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): 1080-1086.

* De acordo com: Adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011. Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus