

Liana Guerra Sanches

**IMAGENS DE TENSORES DE DIFUSÃO EM MULHERES COM
QUEIXAS COGNITIVAS PERSISTENTES APÓS QUIMIOTERAPIA
PARA CÂNCER DE MAMA**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutora em Ciências
da Saúde.

São Paulo

2022

Liana Guerra Sanches

**IMAGENS DE TENSORES DE DIFUSÃO EM MULHERES COM
QUEIXAS COGNITIVAS PERSISTENTES APÓS QUIMIOTERAPIA
PARA CÂNCER DE MAMA**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutora em Ciências
da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Edson Amaro Junior

São Paulo

2022

Sanches, Liana Guerra

Imagens de tensores de difusão em mulheres com queixas cognitivas persistentes após quimioterapia para câncer de mama /

Liana Guerra Sanches. -- São Paulo, 2022.

xv, 76 f., il.

Tese (Doutorado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde
Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein.
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Diffusion tensor images in women with persistent cognitive complaints after chemotherapy for breast cancer.*

1. Imagem de tensor de difusão. 2. Disfunção cognitiva. 3.
Neoplasias da mama. 4. Tratamento farmacológico. 5. Depressão.

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Liana Guerra Sanches

**IMAGENS DE TENSORES DE DIFUSÃO EM MULHERES COM
QUEIXAS COGNITIVAS PERSISTENTES APÓS QUIMIOTERAPIA
PARA CÂNCER DE MAMA**

Presidente da banca: Prof. Dr. Edson Amaro Junior

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Dra. Celi Santos Andrade

Dr. Ivan Hideo Okamoto

Prof. Dr. Luís Otávio Sales Ferreira Caboclo

Membros suplentes:

Profa. Dra. Gisele Sampaio Silva

Dra. Paula Ricci Arantes

Aprovada em: 31/05/2022.

Dedicatória

A minha mãe e a meu filho. Ao meu pai.

Agradecimentos

Agradeço ao programa de pós-graduação pelos ensinamentos ao longo dessa trajetória. E a todos os colegas que a percorreram ao meu lado.

Ao coordenador Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo.

Às minhas colegas de sala diária, Aline Pacífico, Natalia Torres, Soely Moura. E a Laudiceia Almeida, pela condução na coordenação do programa (maestria) e pela amizade linda e inspiradora.

Aos meus colegas do Departamento de Ressonância Magnética do Hospital Israelita Albert Einstein pelo incentivo constante.

Aos meus colegas de hoje e de ontem do Instituto do Cérebro, pela parceria, companheirismo, torcida e ajuda prática. Em especial Alda, Karina, Vanessa e Bruna Portes: sem vocês nada teria acontecido. Raymundo e Paulo, pela força estatística e moral.

À Profa. Dra. Elisa Kozasa, por me incluir neste projeto, e me proporcionar o conhecimento das técnicas de *mindfulness*.

Às Sras. Fernanda Kyrillos, Luciana Cardoso, Suyanne Forastiero, Ana Luisa Reis Lourenco, Marcela Minhoto, Leticia Storer Teles e o Sr. Diego Nonato Lopes, por existirem na minha vida.

À minha família.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Edson Amaro Jr., que aceitou uma biomédica júnior para realizar exames e criou uma Cientista. E que se tornou um amigo e mentor da ciência e da vida (menos é sempre mais).

À Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein, pelas oportunidades de crescimento pessoal e profissional nestes 20 anos de jornada desde o estágio curricular até o doutorado.

Às participantes de pesquisa que compartilharam lindas histórias de superação. Inspiradoras.

Ao *MD Anderson Cancer Center* pela parceria, em especial Dr. Lorenzo Cohen.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras	ix
Lista de tabelas	xi
Lista de abreviaturas	xii
Resumo	xiv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Câncer de mama, quimioterapia e cérebro.....	1
1.2 Imagem de tensores de difusão por ressonância magnética.....	6
1.3 Investigação do déficit cognitivo relacionado ao câncer por imagens de tensores de difusão	12
1.4 Objetivos.....	16
2 MÉTODOS	18
2.1 Participantes.....	18
2.1.1 Procedimentos de recrutamento.....	18
2.2 Testes neuropsicológicos	20
2.3 Procedimentos de imagem por ressonância magnética	22
2.3.1 Protocolo de imagem.....	22
2.3.2 Processamento de dados de tensores de difusão	23
2.3.2.1 Processamento do dado: nível individual	24
2.3.2.2 Processamento de dados: nível grupo	25
2.4 Análise estatística.....	28
3 RESULTADOS	29
3.1 Participantes.....	29
3.2 Testes neuropsicológicos	33
3.3 Análise de dados de tensores de difusão	36
3.4 Análise relacionada a outros tratamentos	43
4 DISCUSSÃO	45
4.1 Participantes.....	45
4.2 Testes neuropsicológicos	47
4.3 Dados de tensores de difusão	53
4.4 Limitações	60

4.5 Desenvolvimentos futuros	62
5 CONCLUSÕES	65
6 REFERÊNCIAS	66
Abstract	
Apêndices	

Lista de figuras

Figura 1. Equipamento de ressonância magnética.....	7
Figura 2. Esquema demonstrando as formas de difusão da molécula de água em dois meios diferentes	9
Figura 3. Esquema de direcionamento por cores e reconstrução de tratografia.....	11
Figura 4. Passos do processamento pelo TBSS	26
Figura 5. Sobreposição das máscaras geradas com o atlas JHU- <i>white matter</i> sobre modelo padrão de cérebro MNI-1mm-152.....	28
Figura 6. Resultado do recrutamento e seleção de participantes para o estudo	30
Figura 7. Distribuição de número de anos de estudo formal das participantes dos grupos	31
Figura 8. Distribuição de idade das participantes dos grupos	31
Figura 9. Distribuição do uso de hormônios pelas participantes do Grupo Paciente	32
Figura 10. Distribuição do intervalo de meses entre o término da quimioterapia e a coleta dos dados do Grupo Paciente	33
Figura 11. Pontuações para os testes CESD total (A), IQSP(B), IBF (C) e RAVLT total A (D) na comparação entre Grupo Controle e Grupo Paciente	35
Figura 12. Mapa estatístico do TBSS mostrando as diferenças para a comparação Grupo Controle > Grupo Paciente na medida MD ($p < 0,05$ corrigido).....	37
Figura 13. Comparação de valores individuais de difusividade média (mm^2/s) entre os grupos Controle e Paciente	38
Figura 14. Mapa estatístico do TBSS mostrando as diferenças para a comparação Grupo Controle > Grupo Paciente na medida de difusividade axial ($p < 0,05$ corrigido)	39
Figura 15. Comparação de valores individuais de difusividade axial (mm^2/s) entre os grupos Controle e Paciente nos clusters 1 (a) e 2 (B)	39
Figura 16. Mapa estatístico do TBSS mostrando as diferenças para a comparação Grupo Controle > Grupo Paciente na medida difusividade axial ($p < 0,05$ corrigido)	40
Figura 17. Comparação de valores individuais de difusividade axial (mm^2/s) entre os grupos Controle e Paciente nos <i>clusters</i> 3 (A) e 4 (B).....	40
Figura 18. Mapa estatístico do TBSS mostrando as diferenças para a comparação Grupo Controle > Grupo Paciente na medida difusividade axial ($p < 0,05$ corrigido). Em A, cluster 5, em B, cluster 6.....	41

Figura 19. Comparação de valores individuais de difusividade axial (mm^2/s) entre os grupos Controle e Paciente nos clusters 5 (A) e 6 (B).....	41
Figura 20. Mapa estatístico do TBSS mostrando as diferenças para a comparação Grupo controle > Grupo paciente na medida difusividade axial ($p < 0,05$, corrigido) no cluster 7	42
Figura 21. Comparação de valores individuais de difusividade axial (mm^2/s) entre os grupos Controle e Paciente no cluster 7	42

Lista de tabelas

Tabela 1. Resultados de média, desvio padrão, erro padrão, valor-t e valor-p entre médias, na comparação entre grupos Controle e Paciente	34
Tabela 2. Dados descritivos dos questionários FACT-Cog e FACT-B e a comparação com a média dos pontos possíveis para cada teste	36
Tabela 3. Medidas com diferenças significantes ($p < 0,05$) na comparação Grupo Controle > Grupo Paciente.....	37
Tabela 4. Estatística dos tratos que atingiram a significância de $p > 0,05$, nas comparações entre médias do Grupo Controle e Paciente	43
Tabela 5. Estatísticas que atingiram a significância de $p > 0,05$, nas comparações entre médias do Grupo Controle e Paciente no trato do <i>forceps minor</i>	43

Lista de abreviaturas

AD	Difusividade axial (<i>Axial diffusivity</i>)
AP	Anterior posterior
BET	<i>Brain Extraction Tool</i>
BFI	<i>Brief Fatigue Inventory</i>
BHE	Barreira hematoencefálica
CC	Corpo caloso
CES-D	<i>Center for Epidemiological Scale – Depression</i>
CING-D	Cingulado direito
COWA	<i>The Controlled Oral Word Association Test</i>
CRCI	<i>Cancer related cognitive impairment</i>
DTI	<i>Diffusion tensor imaging</i>
FA	Anisotropia fracionada (<i>Fractional anisotropy</i>)
FACT-B	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast</i>
FACT-Cog	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Function</i>
FMRIB	<i>Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain</i>
FSL	FMRIB Software Library
GLM	<i>General Linear Model</i>
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor type 2</i>
HIAE	Hospital Israelita Albert Einstein
ICCTF	<i>International Cognition and Cancer Task Force</i>
IDATE	Inventário de Ansiedade Traço-Estado
IFOF-D	<i>Inferior fronto-occipital fascicle</i> direito
IFOF-E	<i>Inferior fronto-occipital fascicle</i> esquerdo
ILF-E	<i>Inferior longitudinal fascicle</i> esquerdo
IQSP	Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
JHU	<i>Johns Hopkins University</i>
L1	Maior vetor de difusão
L2	Segundo maior vetor de difusão
L3	Terceiro / menor vetor de difusão
MD	Difusividade média (<i>Mean diffusivity</i>)
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>

MoCa	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
NIFTI	<i>Network Interface to File Transfer</i>
OECD	<i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCA	<i>Perceived cognitive abilities</i>
PCI	<i>Perceived cognitive impairment</i>
QOL	Qualidade de vida (<i>Quality of life</i>)
QT	Quimioterapia
RAVLT	<i>The Rey Auditory-Verbal Learning Test</i>
RD	Difusividade radial (<i>Radial diffusivity</i>)
RGB	<i>Red-green-blue</i>
RM	Ressonância magnética
SB	Substância branca
SC	Substância cinzenta
SF-36	<i>The Short Form 36 Health Survey Questionnaire</i>
SLF-E	<i>Superior longitudinal fascicle</i> esquerdo
SNC	Sistema nervoso central
STAI	<i>State-Trait Anxiety Inventory</i>
TBSS	<i>Tract-Based Spatial Statistics</i>
THE	Terapia hormonal endócrina
UNC-E	Uncinado esquerdo
V1, V2, V3	1º, 2º e 3º <i>eigenvectors</i>
WAIS-III	Escalas Wechsler

Resumo

Introdução: A quimioterapia é um tratamento eficaz e sua utilização alinhada ao diagnóstico precoce de câncer de mama tem aumentado a sobrevivência das mulheres atingidas por esta doença. No entanto, a quimioterapia sistêmica atinge o cérebro e causa efeitos colaterais devido a sua neurotoxicidade. Dentre eles estão dificuldades de memória, de manutenção de foco e funções executivas. As queixas tendem a desaparecer em até seis meses após o fim do tratamento, porém, algumas mulheres permanecem com as queixas cognitivas por anos. Embora impactem a qualidade de vida destas mulheres, os testes neuropsicológicos não refletem as queixas. A imagem de difusão por ressonância magnética tem sido uma opção em investigações na área cognitiva, pois fornece informações sobre a microestrutura da substância branca cerebral de forma não invasiva. **Objetivo:** Investigar possíveis alterações na substância branca do cérebro relacionadas a queixas cognitivas persistentes de mulheres após tratamento quimioterápico de câncer de mama utilizando imagens de difusão por ressonância magnética e testes neuropsicológicos. **Métodos:** Medidas de difusividade a partir de tensores de difusão (anisotropia fracionada, difusividade média, axial e radial), pontuações de questionários contendo testes neuropsicológicos, sintomas depressivos, qualidade de sono, fadiga e queixas subjetivas, foram comparadas entre dois grupos. O Grupo Paciente, foi composto por 27 mulheres tratadas com quimioterapia após câncer de mama e com queixas persistentes de memória e atenção focada por cerca de três anos após o tratamento. E o Grupo Controle, formado por 21 mulheres sem histórico de câncer e sem queixas cognitivas. Os grupos eram similares em idade e escolaridade. **Resultados:** O grupo de pacientes pontuou mais sintomas depressivos e de fadiga, além de pior qualidade de sono em comparação com o grupo. Não foram observadas diferenças entre as medidas de difusividade cerebral nas comparações entre os grupos, quando as pontuações destes questionários foram incluídas na análise. Não foram encontradas diferenças dos testes neuropsicológicos entre os dois grupos. **Conclusão:** Pacientes com queixas cognitivas após três anos de quimioterapia para tratamento de câncer de mama e sem alterações na bateria de testes neuropsicológicos apresentam difusividade cerebral semelhante à voluntários saudáveis quando levados em conta depressão, fadiga e qualidade de sono. É possível que estes três fatores sejam

responsáveis pelas queixas percebidas pelas pacientes, indicando que mecanismos mais complexos possam estar implicados.

Descritores: Imagem de tensor de difusão; Disfunção cognitiva; Neoplasias da mama; Tratamento farmacológico; Depressão

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer de mama, quimioterapia e cérebro

O câncer de mama é, entre as doenças oncológicas, responsável pelo maior número de morte de mulheres no Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA). Até maio de 2020 foram 66280 novos casos, compreendendo 29,7% dos cânceres femininos e 16,4% das mortes.⁽¹⁾ Medidas públicas de diagnóstico precoce e rastreamento são estratégias indicadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que visam a diminuição destes números, que se apresentam similarmente no nível mundial.⁽²⁾

A estratégia de diagnóstico precoce baseia-se no fato que, quanto mais cedo o câncer de mama for detectado, mais efetivo tende a ser o tratamento, com a extinção da lesão primária e evitando possível invasão de órgãos adjacentes e/ou sua migração para órgãos distantes.⁽²⁾

Estudos mostram que as taxas de mortalidade por câncer no Brasil são similares as de países desenvolvidos, e menores que dos demais países da América Latina.⁽³⁾ Este resultado deve-se as medidas de prevenção, campanhas de conscientização, aos avanços e disponibilidades de tratamento do câncer. A combinação do diagnóstico precoce com os tratamentos sistêmicos tem aumentado a sobrevida das pacientes. Mais recentemente, a adoção da terapia hormonal endócrina (THE), como adjuvante aos tratamentos dos tumores com receptores de estrogênio, e dos inibidores de aromatases para mulheres tratadas pós-menopausa, tem permitido que mulheres sobrevivam sem recorrência do câncer e por mais anos.⁽⁴⁾

Segundo o último consenso da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), o tratamento do câncer de mama, seja em estágios iniciais^(3,5) ou mais avançados,⁽⁶⁾ deve ser instituído conforme o perfil imunológico do paciente. Assim, após o diagnóstico por imagem e a extração cirúrgica do tumor, é realizada a análise histopatológica, para determinar o subtipo a partir da presença e do tipo de receptor e dos perfis de expressões. Os subtipos podem ser os estrogênio positivos, progesterona positivos, positivo para o *human epidermal growth factor receptor type 2* (HER2), e o triplo negativo.⁽⁷⁾ Esta classificação guiará o tratamento de melhor resposta, prognóstico e sobrevida.

Exceto por alguns casos do tipo luminal A, o tratamento indicado para câncer de mama (tanto em acometimento precoce quanto em tardios) é a quimioterapia (QT).⁽⁵⁾ A QT utiliza-se de agentes para atacar as células degeneradas que apresentam proliferação aberrante. É um tratamento eficaz, porém sistêmico, ou seja, atinge outras regiões além da doente. Segundo a *American Cancer Society*, os tratamentos quimioterápicos mais comuns para câncer de mama são:

- Baseados em antraciclinas, como o doxorubicina (adriamycin) e epirubicina (ellence);
- Taxanos, como paclitaxel (taxol) e docetaxel (taxotere);
- 5-fluorouracil (5FU) ou capecitabina;
- Ciclofosfamida (cytoxan);
- Carboplatin (paraplatin).

Na maioria dos tratamentos, usa-se a associação entre 2 ou 3 das drogas acima citadas.⁽⁸⁾ O Sistema Único de Saúde (SUS) indica esquemas quimioterápicos neo e adjuvantes com as mesmas medicações indicadas pela associação americana, de forma gratuita para a população brasileira.⁽⁹⁾ Este contexto é importante para o tema desta tese, na medida que dita as escolhas terapêuticas vigentes no país e que determinam as características de possíveis efeitos cerebrais da QT, como será descrito a seguir.

O tratamento quimioterápico costuma ser efetivo, porém, possui conhecidos efeitos adversos. Eles variam de acordo com o tipo de agente administrado e a duração do tratamento. Os mais relatados pelas pacientes incluem náuseas, vômitos, constipação, anorexia, dor, fadiga, perda de cabelo e dispneia, entre outros.⁽⁸⁾ Os relatos de dificuldade de lembrar palavras, problemas de concentração e sintomas de depressão também podem ocorrer e tem sido relatados na literatura,⁽¹⁰⁻¹²⁾ porém, as medidas quantitativas destas queixas não são rotina no atendimento clínico.⁽¹⁰⁾ Interessantemente, estudos mostraram discrepância entre os relatos das pacientes em relação a incidência e gravidade dos efeitos colaterais, e a descrição feita pelo médico em seu relatório: os médicos tendem a subestimar a duração e gravidade dos sintomas.⁽¹³⁾ E de forma consistente, estudos mostram a fraca ou nenhuma associação entre queixas relatadas pelas pacientes e as pontuações em testes neuropsicológicos.⁽¹¹⁾

Apesar de relatos de desempenho em testes neurocognitivos tenderem a decrescer e estarem totalmente suprimidos após um ano do término da

QT,⁽¹⁴⁾ grande parte de sobreviventes de câncer apresentam queixas que indicam a persistência em alguns efeitos adversos esperados da QT. Lange et al.⁽¹⁵⁾ realizaram uma pesquisa por questionário eletrônico com sobreviventes de câncer na França. Os resultados de 1610 respondentes mostraram que, após uma média de 2,8 anos do término do tratamento, 84% dos sobreviventes apresentavam queixas de algum sintoma pós-tratamento, sendo fadiga, dificuldades cognitivas e dor os mais citados. Neste estudo, mais de 85% dos respondentes haviam tratado de câncer de mama. O termo *chemobrain*.⁽¹⁶⁾ foi cunhado a partir de resultados de coortes prospectivas de pacientes com queixas cognitivas persistentes após o tratamento quimioterápico.⁽¹⁷⁾ A literatura utiliza também o termo *chemotherapy-induced cognitive impairment* ou déficit cognitivo induzido por QT. Em 2007, a médica onco-geriátrica Arti Hurria, juntamente com seus colegas George Somlo e Tim Ahles, sugeriram que o termo *cancer-related cognitive impairment* (CRCI) seria o mais adequado, atentos ao caráter multifatorial do quadro, não limitado ao tratamento quimioterápico.^(18,19) Esta definição e este termo serão adotados nesta tese para indicar os efeitos cognitivos da terapia utilizada em mulheres com câncer de mama.

A compreensão das causas do CRCI está em investigação, em parte devido à complexidade de suas características multifatoriais. A ação da QT no sistema nervoso central (SNC)^(20,21) tem sido alvo de estudos desde que modelos animais demonstraram que os quimioterápicos passavam pela barreira hematoencefálica (BHE) e que alguns deles podem manipular sua permeabilidade, atingindo as células do SNC de forma direta.⁽²²⁾ Sabe-se também que alguns polimorfismos do gene *multidrug resistance 1* (MDR1) podem influenciar proteínas terão maior ou menor favorecimento em carregar os quimioterápicos para dentro do cérebro, na BHE.⁽²³⁾ Além disso, algumas regiões do cérebro parecem mais vulneráveis a QT. Entre elas, células progenitoras de neurônios, localizadas no giro denteado do hipocampo. A ação pode gerar diminuição da proliferação, da sobrevivência das células imaturas, ou perda de maturação das células adultas, a depender do tipo e dose do medicamento.⁽²²⁾ A diminuição do metabolismo energético das células hipocámpais também é uma hipótese para perda de função cognitiva, similarmente ao que ocorre com o envelhecimento natural do cérebro.⁽²¹⁾

Outro possível mecanismo de agressão da QT ao tecido cerebral está relacionado à fatores inflamatórios. Com a permeabilidade da BHE alterada, toxinas, citocinas e mediadores inflamatórios alcançam o cérebro,^(23,24) levando a resposta inflamatória local.⁽²⁵⁾ Estudos de CRCI tem buscado adicionar perfis imunológicos a

testes neuropsicológicos e neuroimagem, tendo sido demonstrada correlação entre níveis de interleucinas e queixas cognitivas.^(26,27) Este *status* inflamatório pode levar ao aumento do *stress* oxidativo, que é uma consequência conhecida de alguns agentes quimioterápicos.

A ação na enzima telomerase tem sido proposta como outra via de agressão ao tecido cerebral pela QT. O quimioterápico age aumentando a velocidade de encurtamento dos telômeros, levando ao processo de envelhecimento mais rápido.⁽²⁸⁾ Outros trabalhos citam a ação do quimioterápico alterando o transcriptoma e, portanto, processos biológicos relacionados a saúde neural e comportamento, muito similar aos dados de estudos sobre envelhecimento cerebral.⁽²⁹⁾ Outra consequência do estresse oxidativo aumentado é a influência no processo regulatório da replicação do DNA, que leva a processos de morte celular por apoptose.⁽²⁴⁾

Além dos citados acima, diversos dos mecanismos propostos para CRCI passam por fatores genéticos. O fator genético que altera a permeabilidade da BHE, a presença de um alelo do gene apolipoproteína E (APOE) (fator de risco para o declínio cognitivo relativo a idade,⁽²³⁾ polimorfismos do gene Catechol-O-methyltransferase (COMT) (importantes na regulação dos níveis de dopamina no lobo frontal)^(25,28) e os alelos do gene *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) (envolvidos na plasticidade e neogênese^(25,28) estão entre alguns. No entanto, a revisão sistemática de Buskberg et al.⁽³⁰⁾ publicada em 2019 mostra que a literatura científica atual é ainda inconsistente e esparsa, impossibilitando inferir relação genética causal definida com o CRCI.

Entre fatores de confusão está o fato de que a própria biologia do câncer é responsável por liberação de fatores inflamatórios, aumentando as citocinas e a atividade de células da micróglia cerebral.⁽³¹⁾ E que fatores de risco como idade, reserva cognitiva, risco para depressão e ansiedade, entre outros também devem ser considerados na busca pelo mecanismo biológico por trás do CRCI.⁽³²⁾ Estudos experimentais realizados em modelos animais demonstram a interferência das drogas na atenção e memória de ratos, incluindo modelos transgênicos de câncer de mama. Em um destes estudos, os autores compararam ratos em tumorigênese com e sem a QT. O desempenho cognitivo aparece alterado em ambos os grupos, porém é agravado quando a QT é adicionada.⁽³³⁾

Finalmente, conforme já mencionado em parágrafos anteriores, o conceito de dificuldades cognitivas pode ser abordado a partir de queixas das pacientes

e por testes neuropsicológicos. O padrão para detecção de declínio cognitivo é a avaliação por meio de testes neuropsicológicos para domínios específicos como memória, espaço, linguagem e visão, aplicados por profissionais da neuropsicologia. Esta bateria de testes também pode incluir testes para avaliação de sintomas de depressão, fadiga, entre outros.⁽³⁴⁾ Apesar de se tratar de um procedimento com padronização de resultados, a determinação de déficit cognitivo pode ter diferentes definições e critérios, dependendo da literatura e do grupo utilizado para a comparação das pontuações.^(35,36) Além disso, é importante ponderar para fins práticos que a aplicação destas baterias de testes tem duração longa, de no mínimo 1 hora, e envolve alocação de um profissional altamente qualificado o que implica em um procedimento de alto custo.

Existe fraca correlação entre os resultados desta bateria com as queixas relatadas pelas pacientes.^(11,37,38) Por isso, associar questionários que permitam que a paciente faça auto avaliação a partir de perguntas relacionadas as atividades do dia a dia e do convívio social é fundamental para avaliação do CRCI.⁽³⁶⁾ Existem ferramentas para estas medidas, inclusive construídas e validadas especificamente para população com câncer.⁽³⁹⁾ Assim, estes dois conjuntos de ferramentas podem ser utilizadas para avaliação do CRCI: as medidas objetivas representadas pelos testes de domínios cognitivos e as medidas subjetivas representadas pelos questionários que avaliam o impacto dos sintomas cognitivos em atividades diárias.^(11,36,40) O uso de ambas, associadas a instrumentos que avaliem condições frequentes na população oncológica como depressão, ansiedade, fadiga e qualidade do sono, produzem evidências mais próximas da realidade da questão cognitiva enfrentada pelas pacientes com CRCI.⁽⁴¹⁾

A literatura sobre CRCI é baseada em estudos realizados na população tratada especificamente para câncer de mama. Em relação as queixas, 79% dos estudos até 2018 tinham sido realizados em população após tratamento por câncer de mama.⁽¹¹⁾ Porém, sobreviventes de outros tipos de canceres fora do SNC podem apresentar as mesmas queixas.⁽³⁷⁾ Estudos com populações sobreviventes de câncer de próstata,⁽⁴²⁾ câncer de cólon^(43,44) e outras neoplasias fora do SNC têm sido realizados. Nestes casos as evidências de associação do tratamento com os testes cognitivos também não são conclusivas.⁽⁴⁵⁾

Importante observar que a literatura científica de CRCI é baseada em grande parte na população de mulheres com câncer de mama, portanto ainda pouco se

sabe a respeito da população de homens com este tipo de câncer. A literatura mostra series de coortes locais^(46,47) e compilação de casos^(48,49) buscando entre outros objetivos, caracterizar a doença em seus biomarcadores na população masculina. O tratamento aplicado é extrapolado a partir do conhecimento acumulado em inúmeros casos femininos, podendo não ser o ideal.⁽⁵⁰⁾ Devido ao diagnóstico comumente ser feito em pacientes com idade e/ou doença mais avançadas, a sobrevida dos homens após o tratamento parece ser menor em relação a das mulheres,⁽⁴⁸⁾ embora a quantidade de casos para o cálculo seja muito diferente entre os dois gêneros.⁽⁵⁰⁾ Estes podem ser motivos do retorno nulo em nossa busca por publicações sobre queixas cognitivas após tratamento de câncer de mama em homens. Encontramos trabalhos explorando cognição após tratamento por câncer de testículo,⁽⁵¹⁾ de cólon⁽⁴⁴⁾ e próstata,⁽⁴⁴⁾ porém, dado o atual protocolo de tratamento aplicado a esta população, é possível que os efeitos adversos na cognição sejam também observados.

1.2 Imagem de tensores de difusão por ressonância magnética

A imagem por ressonância magnética (RM) firma-se como grande aliada dos estudos do cérebro, graças a capacidade de demonstração de detalhes anatômicos (alto contraste entre as estruturas) e a possibilidade de combinação com estudos funcionais em escalas diversas.⁽⁵²⁾ Essas características podem ser estudadas *in vivo* pela RM e sem utilizar radiação ionizante, representando grande vantagem em relação à métodos como a tomografia computadorizada e a tomografia por emissão de pósitrons.

A técnica continua em expansão, mesmo já decorridos 40 anos do lançamento do primeiro equipamento comercial (Figura 1).⁽⁵²⁾ A intensidade de campos magnéticos aplicados é cada vez maior, possibilitando alcançar escalas submilimétricas, nível onde é possível observar a organização colunar e laminar do córtex cerebral, além de variáveis do ambiente no entorno, como a influência vascular.⁽⁵³⁾



Figura 1. Equipamento de ressonância magnética

Aplicando os conceitos de difusão molecular, demonstrada por Einstein em 1905, ao desafio lançado por um colega da universidade, Dennis Le Bihan conseguiu observar a difusão de moléculas de água com um equipamento de RM em 1985.⁽⁵⁴⁾ Em seguida, Moseley et al. demonstram como a difusão por RM é útil na detecção precoce de acidente vascular cerebral.⁽⁵⁵⁾ Esta última aplicação trouxe grande visibilidade da técnica por ter despertado grande interesse e potencial tanto clínico como em neurociência.⁽⁵⁶⁾

O conceito de difusão por RM consiste na perda de fase dos prótons de hidrogênio na presença da variação de gradientes de campo magnético.⁽⁵⁷⁾ A partir destas medidas, algumas inferências podem ser realizadas, a depender de diversos fatores, controláveis e não controláveis.

Os gradientes de campo magnético sensibilizam os prótons de hidrogênio em um dado local. A partir de um tempo pré-determinado, as moléculas de água se difundem pelo meio. O gradiente de difusão é então acionado, verificando-se o deslocamento no plano de aquisição de imagem ocorrido por unidade de tempo. As moléculas que se deslocaram mais, perdem sinal exponencialmente. Já as que se deslocaram menos, deixam um sinal restante, resultado da aplicação do primeiro gradiente. Portanto, o meio (temperatura, barreiras e viscosidade)⁽⁵⁷⁾ influenciam na maneira em que ocorrerá o deslocamento: de forma semelhante em todas as direções (isotrópica) ou de forma diferente (anisotrópica).

Transferindo este conceito para a anatomia do cérebro, temos áreas de difusão livre (como os ventrículos cerebrais, por exemplo) e locais onde a difusão de moléculas é naturalmente mais restrita. A região subcortical, onde axônios estão empacotados fortemente juntos, em tratos ou feixes para transferência de informação entre regiões do cérebro, é um exemplo desta restrição direcional. Daí o princípio de que as moléculas de água teriam uma difusão mais facilitada paralelamente ao trajeto desses tratos, e mais dificultada na direção perpendicular. Assim seria possível medir a difusividade paralela e perpendicular das moléculas e caracterizar anisotropia da difusão.⁽⁵⁸⁾ Mapeando o sinal da água e sua velocidade de difusão estaríamos indiretamente desenhando o traçado dos feixes de substância branca (SB): uma possibilidade de dissecação *in vivo*.

Existem parâmetros fundamentais para obtenção do sinal de difusão. O valor de b é derivado da distribuição dos deslocamentos durante o tempo em que dada direção do gradiente é aplicada, sua força e duração.⁽⁵⁷⁾ Outro parâmetro é o mapeamento das direções em que serão aplicados os gradientes (quantidade e distribuição). E finalmente, o tamanho do *voxel* (menor unidade tridimensional de imagem) também influencia o sinal, uma vez que caracteriza o local no espaço em que a medida será realizada.

Sendo o cérebro um ambiente anisotrópico, existe grande influência do fator de direcionalidade nas medidas de difusão. O modelo de tensores possibilita a caracterização de sistemas anisotrópicos⁽⁵⁹⁾ e utiliza elipsoides para representá-los.⁽⁶⁰⁾ a forma mais alongada representa uma direção preferencial ou mais rápida da difusão, enquanto a forma achatada implica que uma direção é menor que as outras duas.^(54,57)

A estratégia usada no modelo de tensores visa caracterizar a difusão das moléculas como função da localização espacial e descrever a magnitude, o grau e a direção de anisotropia.⁽⁵⁸⁾ Assim o modelo faz a média das propriedades de difusão da molécula de água por *voxel* da aquisição.⁽⁶¹⁾

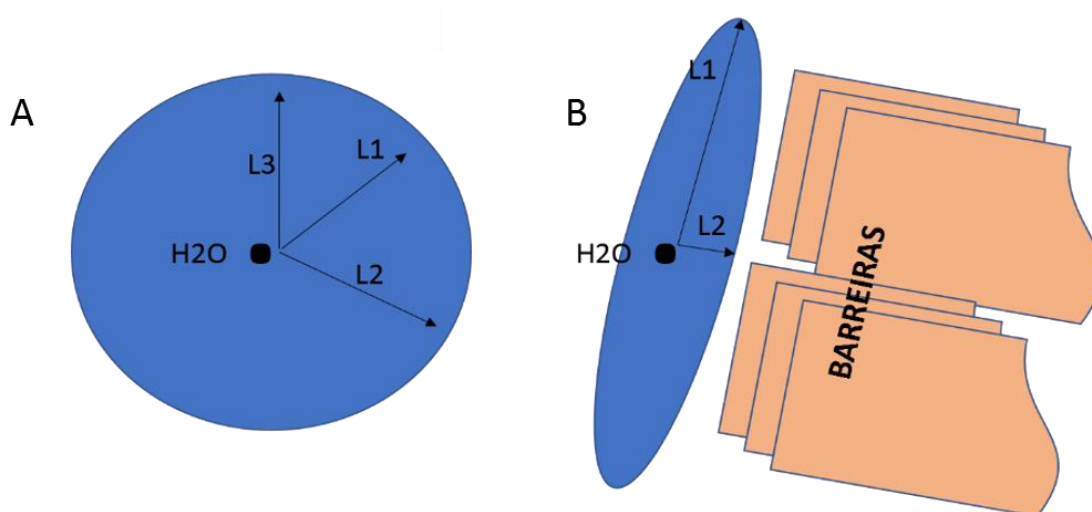
No modelo de tensores, pretende-se descrever a mobilidade das moléculas por eixo, e a correlação entre os deslocamentos ao longo destes eixos.⁽⁶²⁾ Para isso, é necessária a aplicação de gradientes de difusão em direções não colineares e em diferentes planos. Os resultados preenchem uma matriz chamada *b-matrix*, calculada para cada imagem de difusão colhida.⁽⁶³⁾ Ela sintetiza o efeito atenuante de todos os gradientes aplicados em 3 direções, x , y e z . Então, é usada cada imagem de

difusão com sua b-matrix para estimar o tensor de difusão usando regressão linear multivariada.

Basser et al.⁽⁶⁰⁾ sugeriram que a representação gráfica da informação resultante do tensor fosse realizada em forma de elipse. Assim, ficaria mais clara a anisotropia medida, onde os valores de difusão em cada direção formariam três *eigenvalues* (ou autovalores) e o padrão direcional de cada *eigenvalue* originaria três *eigenvectors* (ou autovetores). Assim, o *eigenvector* associado ao maior *eigenvalue* dentro do *voxel* sinaliza a direção principal da difusão das moléculas de água naquele *voxel*, levando a assumir que está em paralelo com a orientação das fibras de SB.⁽⁶³⁾

Realizando a média dos três *eigenvalues*, podemos inferir o deslocamento médio das moléculas naquele *voxel*. Este valor é a *mean diffusivity* (MD) ou difusividade média. Ele infere de maneira geral os possíveis obstáculos e barreiras daquela localização.⁽⁶²⁾

A variação do deslocamento molecular no espaço, relacionado a presença e coerência de estruturas orientadoras é o grau de anisotropia fracionada ou *fractional anisotropy* (FA). Este valor varia de zero a um. O valor zero significa que os deslocamentos acontecem de maneira igual em todas as direções e o valor 1 demonstra orientação total do deslocamento em uma única direção.⁽⁶²⁾ A figura 2 demonstra estes conceitos graficamente: analogamente é atribuído valor zero para esfera e um para um cilindro.



Em A, a difusão ocorre similarmente em todas as direções, ou seja, isotrópica. Em B, a difusão da molécula ocorre em uma direção preferencial, paralela a barreira adjacente, ou seja, anisotrópica. H2O: água; L1: vetor principal; L2: segundo maior vetor; L3: menor vetor.

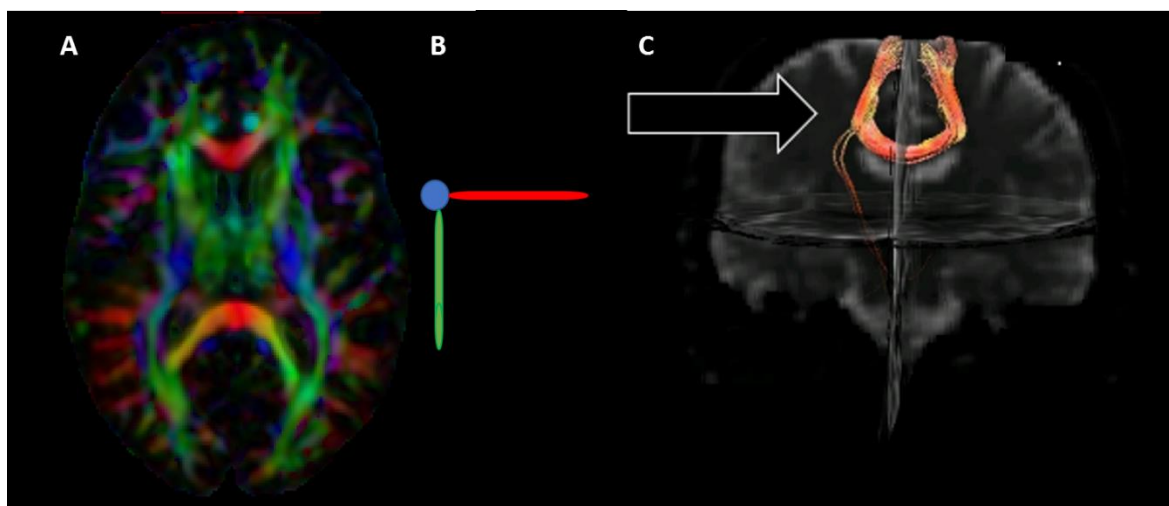
Figura 2. Esquema demonstrando as formas de difusão da molécula de água em dois meios diferentes

Diferentes ambientes podem resultar em valores semelhantes de FA, resultando em perda da informação quando se utiliza apenas este índice.⁽⁵⁸⁾ A observação individual de cada um dos três *eigenvalues* permite maior capacidade descrever a microestrutura subjacente. Entre estes, por convenção, o vetor de maior valor é chamado de vetor principal L1, ou de difusividade axial (AD – *axial diffusivity*). O segundo maior é chamado de L2 e o menor valor é o L3. Estes dois determinam um plano perpendicular à L1 e a média entre os valores de L2 e L3 resulta em uma medida de difusividade denominada de difusividade radial, (RD – *radial diffusivity*).

A relação entre a difusão das moléculas de água pelo cérebro e as propriedades deste órgão requer estudos mais profundos a respeito dos mecanismos e propriedades desta relação. Sabe-se que múltiplos compartimentos contribuem para a anisotropia da difusão, mas a contribuição individual de cada parte e o que medimos na difusão ainda causa discussão.⁽⁶⁴⁾ Assim, é importante compreender que a difusão pode ocorrer entre as células presentes no SNC, mas também dentro destas células. A estrutura física da bainha de mielina formada pelos astrócitos difere da membrana do axônio que ela envolve, gerando assim, barreiras que tem propriedades de difusividades diferentes. É preciso considerar que em condições de lesão tissular, ou repostas à agressão (por exemplo, regiões de edema) e outros elementos diferentes das membranas celulares podem alterar a difusividade. Assim não há correlação bi-unívoca entre medidas de difusão e integridade de membranas celulares, por exemplo. Embora existam evidências de diferenças em condições normais e de doença,⁽⁵⁷⁾ afirmações diretas a respeito de que a observação de alteração de difusão implique em perda da integridade da SB não tem base claramente demonstrada. Sabe-se que o FA é bastante sensível a mudanças na microestrutura, porém, não é possível distinguir qual o tipo dessa alteração.⁽⁶⁵⁾ Existe ainda a questão escalar, já que estamos medindo em milímetros e extrapolando para um microambiente. O que sabemos é que os neurofilamentos dentro dos axônios e o transporte intra-axonal parecem não contribuir com a anisotropia medida a escala atual,⁽⁶²⁾ o que dificulta afirmar o mecanismo das alterações encontradas.

Outra oportunidade dada pela análise dos tensores de difusão é a atribuição de cores a cada direção correspondente aos *eigenvectors* principais. Usando o sistema computacional de cores *red-green-blue* (RGB), foi convencionado que, a direção superior-inferior é representada pela cor azul, a vermelha representa a direção latero-lateral e a verde, a direção antero-posterior. Assim, foi possível criar mapas que

demonstram a conexão e a direcionalidade dos *voxels*. Através de algoritmos com estratégias determinísticas ou probabilísticas, a tratografia⁽⁶⁶⁾ é a técnica que desenha os tratos de SB do cérebro, a partir das medidas realizadas na difusão por RM (Figura 3).



A: exemplo de imagem de mapa de FA com codificação de cor por direção de feixes. B: decodificação das direções pela escala RGB, sendo azul, superior-inferior, vermelho, latero-lateral e verde anterior-posterior. C: exemplo de resultado da tratografia. A seta aponta a reconstrução de fibras do corpo caloso.

Figura 3. Esquema de direcionamento por cores e reconstrução de tratografia

A tratografia derivada da análise de tensores de difusão, porém, não é capaz de considerar que feixes em mais de uma direção podem estar mesmo *voxel*. Elas podem estar se cruzando (*crossing fibers*) ou apenas se encostando (*kissing fibers*). Assim, em uma observação microestrutural, levando-se em conta que 90% dos *voxels* de um trato contém mais de uma direção, o modelo pode levar a falsos negativos e falsos positivos.⁽⁶⁷⁾

O modelo apresentado aqui sofre diversas interferências desde os modos de aquisição até o de processamento do dado.^(57,58,67,68) Porém, tomando-se a cautela necessária e com desenho adequado de experimentos, não há dúvidas que a imagem por tensores de difusão (DTI – *diffusion tensor imaging*) é uma potente ferramenta na comparação entre grupos⁽⁵⁷⁾ e na observação longitudinal do cérebro em desenvolvimento,⁽⁶⁹⁾ e continua sendo uma das maneiras mais rápidas e não invasivas de realizar observações *in vivo* não invasivas do cérebro.⁽⁶⁷⁾

1.3 Investigação do déficit cognitivo relacionado ao câncer por imagens de tensores de difusão

A investigação do déficit cognitivo relacionado ao câncer (CRCI) tem sido realizada por métodos de imagem. Particularmente as técnicas de RM tornaram-se um dos principais métodos na investigação dos efeitos do câncer e da QT no cérebro. Os desenhos de estudo podem utilizar diferentes técnicas, separadamente ou em conjunto, para responder hipóteses anatômicas e funcionais sobre o CRCI. Além da difusão e análise por tensores já comentadas, é possível realizar uma análise estrutural do cérebro, com sequencias de RM que servem para obtermos medidas de espessura cortical, volumetria de regiões envolvidas na função cognitiva (hipocampo, por exemplo) e volume total de substância cinzenta (SC) e SB. A análise funcional também é bastante utilizada. Ela consiste na observação das flutuações de fluxo sanguíneo cerebral, aproveitando-se das propriedades magnéticas da hemoglobina, enquanto o participante realiza tarefas referentes ao domínio de interesse (como memória e função executiva, por exemplo) dentro da máquina de RM. Pode-se estudar essas flutuações também quando o participante não realiza tarefas, no chamado estado de repouso (*resting state*). Os primeiros estudos de imagem por RM relacionados ao CRCI datam do início dos anos 2000.⁽⁷⁰⁻⁷³⁾ A primeira abordagem utilizada foi a análise estrutural, possivelmente porque depende de uma aquisição com parâmetros mais simples. Assim como o CRCI foi a princípio diretamente ligado ao tratamento do câncer, buscou-se a comparação entre grupos de pacientes que receberam e não receberam QT, e grupo de mulheres sem câncer. Yoshikawa et al.⁽⁷⁴⁾ não encontraram diferença nos volumes de hipocampo na comparação de mulheres japonesas que realizaram e não realizaram QT. Porém, estudos longitudinais mostravam diferenças nas medidas de densidade de SC nas regiões frontal e temporal das mulheres com câncer em relação as sadias, em um intervalo de um mês, tanto no grupo que recebeu QT quanto no que não recebeu, com alguma recuperação após um ano,^(75,76) sendo que em acompanhamentos de 3 anos, as diferenças desaparecem.⁽⁷⁷⁾ Outro estudo revela diferença no volume cerebral total e volume de SC de mulheres 21 anos após a QT, comparada a mulheres sem câncer, sem diferenças em volume de hipocampo nem de SB.⁽⁷⁸⁾

Os achados mostram a sensibilidade dos lobos frontal e temporal, que correspondem a pior performance em velocidade de processamento,⁽⁷⁵⁾ condizendo com

as dificuldades cognitivas da CRCI. Nos estudos funcionais, foi possível verificar uma menor atividade do córtex pré-frontal em tarefa de função cognitiva nas mulheres com câncer de mama em comparação com sadias, independentemente do tipo de tratamento, porém, dependente de idade de diagnóstico da doença e anos de estudo (mais velhas e menos anos tem, menor atividade).⁽⁷⁹⁾ Além disso, pacientes que receberam QT mostraram diminuição da atividade cerebral em multitarefas em relação as sem QT e as sadias, e forte correlação da queda desta atividade com o aumento das queixas cognitivas reveladas 6 meses após o término do tratamento.⁽⁸⁰⁾ Em contradição, Menning et al.⁽⁸¹⁾ relataram aumento de atividade parietal em atividades de função cognitiva, no grupo de mulheres tratadas com QT em comparação com grupos sem QT, em conjunto com piora da função física, aumento de fadiga e das queixas cognitivas.

Esta inconsistência entre os achados funcionais havia sido apontada pela revisão de De Ruiter et al. em 2013.⁽⁷¹⁾ A revisão de Sousa et al.⁽³⁵⁾ em 2020, aponta evidências de comprometimento funcional agudamente, ou seja, num período de até 6 meses após o término da QT, com recuperação parcial ao longo do tempo. Chamam atenção também de que uma parcela das mulheres não atinge esta recuperação. E o motivo disto precisa ainda ser estudado.

A imagem de difusão trata então de investigar uma hipótese de alteração microestrutura de SB, onde sabe-se também haver a ação da neurotoxicidade dos regimes quimioterápicos. Os primeiros trabalhos incluindo a difusão, compararam mulheres após QT com mulheres sem câncer. Os resultados mostraram diminuição de FA e aumento do MD em diversos tratos das regiões frontais e temporais nas mulheres após 4 meses da QT em comparação com o Grupo Controle. Também houve correlação das medidas com os testes neuropsicológicos nos domínios de atenção e velocidade de processamento/psicomotor. Tratava-se de uma coorte pequena (17 pacientes e 15 controles sadios, com a adição de 10 pacientes de câncer de mama que não fizeram QT), porém os resultados foram significantes mesmo após a correção para múltiplas comparações. Esta coorte foi revista após 4 anos da primeira bateria de dados. Os resultados mostraram um aumento do FA no último tempo da coleta em relação as medidas obtidas 6 meses após a QT em relação ao tempo 2 de coleta, sugerindo uma recuperação dos danos na SB,⁽⁸²⁾ semelhante ao efeito observado nos estudos funcionais.

Em 2012, o grupo de Deprez et al.⁽⁸³⁾ estudou pacientes antes e após 4 meses da QT. A comparação entre os dois tempos de estudo mostrou piora nos testes

cognitivos e diminuição do FA no pós-QT. Na comparação com um grupo de câncer sem tratamento quimioterápico, essas diferenças não foram encontradas, dando força a teoria de que as alterações de SB são decorrentes efetivamente da QT, e não do câncer.⁽⁸³⁾

Existe clara influência do tempo após término da QT e a coleta de imagens nos resultados de medidas de difusividade. Em resumo, os achados mostram que não há diferença no momento após a cirurgia até o início do tratamento, entre as mulheres com câncer de mama e as mulheres saudáveis. Até 6 meses do fim do tratamento com QT, existe consistência nos achados de diminuição do FA e aumento do MD em tratos da região frontal para temporo-parietal, como os fascículos longitudinal superior e inferior, fronto-occipital, além de tratos que realizam troca de informações entre os hemisférios como corpo caloso (CC) e corona radiada. Em um acompanhamento de um a três anos pós-QT, os relatos são de recuperação dos valores de FA⁽⁸²⁾ em grupo sem queixas, porém, a permanência dos sintomas cognitivos após 20 anos de QT mostrou associação entre este tempo e a organização focal de SB.⁽⁸⁴⁾

A janela de tempo citada acima está entre os inconvenientes listados em artigos e revisões de estudos do CRCI por imagem.^(35,72,85) Outras questões apresentadas nestas revisões são análise de amostras com número pequeno de participantes, a utilização de comparações realizadas com testes estatísticos sem correção para comparações múltiplas, falta de uniformidade na aquisição dos dados, inconsistência na formação dos grupos (tipos de tratamento, e seus regimes)⁽⁸⁶⁾ e na aplicação dos testes neuropsicológicos objetivos,^(71,85,86) além da falta da associação das queixas referidas, ou mesmo a falta de aplicação de testes de autoavaliação amplos que possam representar sintomas subjetivos. Em 2006, uma força tarefa foi criada *International Cognition and Cancer Task Force* (ICCTF) com o objetivo para facilitar colaborações internacionais e criar recomendações para harmonizar as metodologias dos estudos na tentativa de chegar a estimativas mais fiéis da incidência, fatores de risco e causas da CRCI. Em 2011, publicou recomendações para metodologia e ferramentas de testes neuropsicológicos, como critérios para se estabelecer o diagnóstico de déficit cognitivo.⁽⁸⁷⁾ Em 2018,⁽⁸⁸⁾ as recomendações foram com foco nos estudos utilizando neuroimagem. Apesar de considerar útil, a coleta de imagens de DTI não foi incluída no pacote mínimo de imagens recomendadas para estudos de CRCI (imagem estrutural de alta resolução e imagem funcional em estado de repouso), devido ao acesso restrito a sequências de pulso específicas (*software* para controle de aquisição das imagens de DTI) e variabilidade de resultados entre diferentes fabricantes de sistemas de RM.⁽⁸⁸⁾

No entanto, os pesquisadores são encorajados a incluir sequências adicionais a depender do potencial de seu equipamento e do objetivo. As revisões de resultados de imagem no CRCI consideram que a abordagem multimodal por diferentes imagens obtidas por RM (sensíveis à diferentes propriedades do tecido cerebral) seja o caminho ideal na investigação do CRCI. De Ruiter et al. realizaram um estudo em 2012,⁽⁸⁹⁾ comparando grupos com e sem tratamento de QT, testes neuropsicológicos, qualidade de vida (QOL – *quality of life*), sintomas percebidos e, na RM, medidas de difusão, espectroscopia, ressonância funcional e medidas estruturais. Os resultados da difusão foram aumento de MD e AD e diminuição de FA focais em tratos de relevância na função cognitiva, no grupo de mulheres tratadas com QT. Neste estudo, as áreas da radiação óptica/talâmica que haviam apresentado aumento de MD (bilateral) e RD (a direita) estavam adjacentes as áreas de menor oxigenação durante a tarefa de memória. Além disso, estas mesmas áreas apresentaram diminuição de SC na análise estrutura. Desta maneira, os autores propuseram a presença localiza de um efeito da QT na parte lateral posterior do córtex parietal envolvendo alterações na SB e SC, levando a detrimento das funções que dependem de processos localizados nesta região.

Lange et al.⁽⁴¹⁾ evidenciam na revisão de 2019 que ansiedade, depressão e fadiga, frequentes na população oncológica, devem ser levados em consideração nos estudos de CRCI, assim como escolaridade e idade, que tem impacto na reserva cognitiva individual, podendo ser um fator de vulnerabilidade ao ataque do câncer^(20,32) e da QT. Assim como demonstrou Schrauwen et al.,⁽⁹⁰⁾ mulheres tratadas com QT tem piores performances em testes de fluência verbal na comparação com mulheres sem história de câncer e mulheres tratadas sem QT. Já dentro do grupo tratado com QT, a idade mais avançada e menor número de anos de educação estavam correlacionados a piores pontuações. Em conjunto com dados de imagem, estes fatores podem ajudar na investigação das causas, mecanismos e prevenção do CRCI.

Considerando a literatura, e procurando-se identificar oportunidades para endereçar as lacunas de entendimento do mecanismo cerebral e cognitivo em mulheres com CRCI, as hipóteses deste estudo são:

i. As pacientes terão pior pontuação em questionários de avaliação de atenção, processamento cognitivo e de memória verbal, na comparação com o grupo de participantes. Isto porque as queixas mais reportadas pelas mulheres são de esquecimento de fatos recentes, dificuldade de focar atenção e atividades do dia a dia. Este resultado foi reportado na literatura quando realizado por pacientes em fase

imediate após tratamento⁽⁹¹⁾ e em estudos longitudinais.⁽⁸³⁾ Porém em estudos com maior tempo pós-tratamento, os achados são inconsistentes;

ii. O grupo de pacientes deverá apresentar maiores valores de MD e menores valores de FA comparados ao Grupo Controle, em regiões do fascículo longitudinal inferior e superior, do fronto-occipital, corpo caloso e cíngulo. Esta hipótese leva em consideração a relação anatômico funcional dos tratos citados com os domínios cognitivos das queixas e também maior parte dos resultados da literatura^(83,89,91,92) quando comparados grupos de pacientes e controles saudáveis;

iii. O grupo de pacientes deverá apresentar menores valores de AD em comparação com o Grupo Controle. Isso porque esta medida reflete a magnitude da difusão paralela ao trato, e sua diminuição pode ser devido a dano axonal, redução no calibre do axônio ou menor coerência na orientação dos axônios. Em relação a RD, acreditamos que as pacientes não apresentarão diferença em comparação com o Grupo Controle, devido a medida refletir degeneração mielínica. Essas medidas foram raramente reportadas na literatura. O trabalho de De Ruiter et al.⁽⁸⁹⁾ mostrou aumento de AD e RD em mulheres tratadas com QT em comparação com mulheres sem tratamento quimioterápico, o que não podemos refletir em nossa amostra;

iv. Haverá diferença de relação entre a pontuação dos testes neuropsicológicos e as medidas de difusividade entre os grupos. Acreditamos que no grupo Paciente, quanto pior a pontuação nos testes neuropsicológicos, menor o valor de anisotropia fracionada e maiores os valores de difusividade média, axial e radial. E que esta associação será menor no grupo Controle. Esta hipótese é a possível relação direta da alteração microestrutural e as queixas apresentadas pelas pacientes, na correlação entre variáveis biológicas e comportamentais.

Assim, esta tese tem como objetivo, de forma ampla, investigar possíveis alterações na substância branca do cérebro relacionadas a queixas cognitivas persistentes após tratamento quimioterápico de câncer de mama utilizando imagens de difusão por ressonância magnética e testes neuropsicológicos.

1.4 Objetivos

1. Verificar se há diferença de pontuação dos testes neuropsicológicos entre os grupos Controle e Paciente;

2. Verificar se os valores de anisotropia fracionada e difusividade média são diferentes entre os grupos paciente e controle nem regiões dos fascículos: longitudinal inferior e superior, fronto-occipital, corpo caloso e cíngulo;

3. Verificar se existem diferenças nas medidas de difusividade axial e radial nas regiões dos fascículos: longitudinal inferior e superior, fronto-occipital, corpo caloso e cíngulo, entre os grupos Controle e Paciente;

4. Verificar se existe correlação entre as medidas de difusividade e as pontuações dos testes neuropsicológicos, considerando em conjunto os grupos de pacientes com queixas cognitivas persistentes e o Grupo Controle.

2 MÉTODOS

Esta tese tratou da análise de dados obtidos pelo projeto “Efeitos da quimioterapia e da prática de meditação na função cognitiva e na QOL em pacientes com câncer de mama”, número CAAE 09757512.3.0000.0071, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). Um novo projeto foi submetido e obteve a aprovação sob CAAE 57667616.5.0000.0071, onde descrevemos o detalhamento da análise e solicitamos a inclusão do terceiro grupo de participantes, descrito a seguir. O desenho experimental foi de observação (transversal comparação entre pacientes e controles). O projeto está no Sistema Gerenciados de Projetos de Pesquisa (SGPP) sob o número 2733-16 e foi realizado com financiamento do Instituto do Cérebro do HIAE.

2.1 Participantes

2.1.1 Procedimentos de recrutamento

Foram recrutadas mulheres entre 18 e 69 anos que preenchessem os seguintes critérios:

- Critérios de inclusão para pacientes: apresentar estágio I-III de câncer de mama que receberam QT e terminaram seu tratamento no mínimo 6 meses antes do recrutamento; relatar queixas cognitivas a partir da QT acessados pelo *Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function* (FACT-Cog); ser maior de 18 anos; ter capacidade de falar e ler em português; ter a possibilidade de comparecer ao Hospital Israelita Albert Einstein; ser destra;
- Critérios de exclusão para pacientes: diagnóstico de doenças psiquiátricas (esquizofrenia); antecedentes neurológicos como epilepsia, traumatismo craniano, neoplasias; câncer recorrente; radioterapia em cérebro; antecedente de cirurgia cerebral; apresentar fatores contra indicativos para realização do exame de RM (implantes metálicos, claustrofobia, entre outros); qualquer problema extremo de mobilidade (uso de cadeira de rodas);

- Critérios de inclusão para controles saudáveis: mulheres sem histórico de câncer; sem histórico de QT prévia; sem utilização de hormonioterapia; disponibilidade para vir ao HIAE; destros;

- Critérios de exclusão para controles saudáveis: diagnóstico de doenças psiquiátricas (esquizofrenia); antecedentes neurológicos como epilepsia, traumatismo craniano, neoplasias; câncer recorrente; radioterapia em cérebro; antecedente de cirurgia cerebral; apresentar fatores contra indicativos para realização do exame de RM (implantes metálicos, claustrofobia, entre outros); qualquer problema extremo de mobilidade (uso de cadeira de rodas), fazer uso de bloqueador ou estimulador de estrógeno; ser cuidador principal de um paciente com câncer.

As participantes foram indicadas por médicos oncologistas do HIAE, do Hospital Pérola Byington, ou responderam a chamadas em mídias sociais. As interessadas foram contatadas por telefone pela enfermeira de pesquisa do Instituto do Cérebro do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa (IIEP) do HIAE. Neste contato, foram feitas perguntas para avaliar elegibilidade. Para as mulheres sem histórico de câncer, foram checados os antecedentes neurológicos e oncológicos, assim como rastreadas possíveis contraindicações ao procedimento de RM. Elas formaram o Grupo Controle.

No caso de participantes com histórico de câncer de mama, além do descrito acima, foram também realizadas as perguntas de rastreio, formuladas pelo neuropsicólogo associado ao projeto. À primeira pergunta, “Desde que você iniciou a quimioterapia, você notou alguma mudança na sua memória, habilidade de prestar atenção ou na habilidade de fazer mais de uma coisa ao mesmo tempo?”, a participante respondeu “sim” ou “não”. Em seguida, foram feitas quatro questões adaptadas do FACT-Cog: “Eu tenho tido problemas em me concentrar”; “Eu tenho tido problemas em me lembrar se fiz coisas que achei que tinha realizado, como tomar um remédio ou comprar algo de que precisava”; “Eu tenho capacidade de prestar atenção e mantê-la no que estou fazendo sem um esforço adicional”; e “Meu pensamento está mais lento que o habitual”. À cada pergunta, a participante deu uma nota de 1 a 4, sendo 1 = nenhum dia, 2 = poucos dias, 3 = muito dias e 4 = todos os dias.

A resposta a primeira questão, e os pontos somados das demais perguntas definiu a entrada da participante no grupo de pacientes com ou sem déficit cognitivo. Resposta sim e pontuações de 2 ou mais em qualquer item ou pontuação de 1 em dois ou mais itens delegou entrada no Grupo Paciente. Resposta não e pontuação abaixo de 3 na soma total delegou entrada no Grupo Paciente sem queixas.

Para as mulheres recrutadas nos três grupos, foram marcados encontros presenciais no HIAE para aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

2.2 Testes neuropsicológicos

Após a assinatura do TCLE, as participantes foram encaminhadas para a realização da bateria de testes neuropsicológicos. Os testes foram aplicados pela mesma neuropsicóloga, em local calmo e silencioso. O tempo para preenchimento dos questionários foi de aproximadamente 70 minutos.

A bateria de testes foi elaborada com a finalidade de avaliar as habilidades atencionais, funções executivas, memória, aprendizagem, habilidades de evocação e eficiência psicomotora. Os testes e seus objetivos estão descritos a seguir:

- Teste dígito-símbolo (*digit symbol*):⁽⁹³⁾ o *digit symbol* faz parte das escalas Wechsler (WAIS-III). Ele avalia coordenação visuo-motora, atenção e velocidade de processamento. Uma série de números de 1-9 é apresentada em caixas (em ordem aleatória) e são pareadas com símbolos em outra caixa abaixo dos números. O participante deve desenhar o símbolo abaixo do número correspondente a serie dada. O tempo de reação e a acurácia são as medidas extraídas e a pontuação máxima é de 133;
- Teste das trilhas partes A e B;⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾ utilizado para avaliação de atenção, velocidade e flexibilidade cognitiva. A tarefa consiste na conexão, através de uma linha feita com lápis, de 25 números (parte A) ou números e letras (parte B) em ordem crescente alternada. O examinador marca o tempo gasto e o número de erros cometidos pelo examinando na realização de cada tarefa;
- *Stroop* cor e palavra:^(97,98) utilizado para teste de atenção e funções inibitórias. São apresentadas 3 páginas ao participante, uma por vez. Na primeira página estão nomes de cores arranjadas em colunas e pintadas de preto (condição palavra). São dados 45 segundos para leitura de quantas palavras forem possíveis. Na segunda página estão blocos de palavras neutras arranjadas em colunas e pintadas em diferentes cores (condição cor). São dados 45 segundos para o participante nomear as cores das palavras. Na terceira página, estão nomes de cores pintados de cores diferentes do nome (palavra vermelho escrita em azul) (condição palavra-cor). São dados 45 segundos

para nomear a cor que cada palavra está escrita, ignorando o nome. As pontuações geradas são palavra, cor, palavra-cor e interferência;

- Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey:⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾ *The Rey Auditory-Verbal Learning Test* (RAVLT) é uma medida de lápis e papel que tem o objetivo de avaliar aspectos da memória verbal para informações pouco estruturadas (listas de palavras). Ao participante é requerido prestar atenção enquanto uma lista A de substantivos concretos não relacionados é apresentada. Ele deve dizer quais palavras consegue recordar. Então, a lista B é apresentada e recordada pelo participante. As respostas dadas pelo sujeito em cada etapa são anotadas pelo aplicador em formulário próprio e a pontuação é o número de palavras recordadas após cada apresentação;

- Fluência verbal F.A.S.:^(95,102) *The Controlled Oral Word Association Test* (COWA) é uma medida da habilidade de evocação de palavras restritas a categorias específicas. O examinando é solicitado a evocar o maior número de palavras para cada uma das letras (F.A.S.) dentro de um tempo determinado e respeitando regras. Ao final, obtemos pontuações para cada uma das letras e uma pontuação geral, que é o número de palavras evocadas para as três letras.

Os questionários de avaliação de queixas subjetivas foram:

- FACT-Cog, trata-se de um questionário especificamente elaborado para avaliar a função cognitiva em pacientes diagnosticados com câncer, nas áreas de atenção, concentração e memória (<http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>);

- *Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast*: conhecido como FACT-B, é um questionário de QOL para pacientes com câncer de mama, formado por 44 itens (<http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>).

Incluímos também questionários autoaplicados para investigação de quadros recorrentes na população oncológica:

- *Center for Epidemiological Scale – Depression – CES-D*:⁽¹⁰³⁾ é uma escala composta por 20 itens que visam a avaliação da frequência de sintomas depressivos vividos na semana anterior a entrevista. A pontuação final varia de 0 a 60 e o ponto de corte para identificar a presença de sintomas depressivos é de ≥ 16 pontos;

- Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE): tradução da *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI),^(104,105) apresenta 20 itens relacionados ao traço de ansiedade e 20 itens relacionados ao estado de ansiedade em uma escala do tipo *likert* de 1 a 4 pontos;

- *Brief Fatigue Inventory* (BFI):⁽¹⁰⁶⁾ é um instrumento unidimensional, composto por 15 itens que avalia a intensidade e o impacto da fadiga nas últimas 24 horas;

- Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh^(107,108) (IQSP): escala autoaplicável que avalia qualidade de sono do último mês, combinando informações quanti e qualitativas. A pontuação pode chegar a 21, sendo considerado um padrão ruim de sono, valores acima de 5.

2.3 Procedimentos de imagem por ressonância magnética

Após a realização dos questionários, as participantes foram preparadas para a sessão na máquina de RM. O questionário de segurança específico foi preenchido para a checagem de informações relacionadas à segurança em ambiente magnético (presença de metais no corpo, próteses, dispositivos eletrônicos). Em seguida, a participante trocou de roupa para evitar que qualquer objeto metálico externo entre no ambiente mais forte de campo (área 4).

2.3.1 Protocolo de imagem

Todos os exames foram realizados no mesmo equipamento de 3.0 tesla (GE MR750W – General Electric – Milwaukee, EUA) com bobina específica de cabeça de 32 canais, localizado no departamento de Medicina Diagnóstica e Ambulatorial do HIAE. Foi acoplada a bobina um sistema de projeção binocular independente através de tela (Nordic NeuroLab, Noruega), pois na mesma seção foram feitas diferentes aquisições de imagem.

A sessão dentro do equipamento de RM obteve as séries contempladas no protocolo do projeto maior (sequência de estado de repouso e duas de RM funcional), que não são objetivo desta tese. Fizem parte das análises o protocolo abaixo:

- Localizador em três planos: série gradiente eco para verificação de posicionamento da cabeça e planejamento inicial;

- Localizador sagital: três imagens para localização das comissuras anterior e posterior. Essas marcas anatômicas são utilizadas para determinação da angulação dos cortes axial seguintes;

- Sequência de difusão: aquisição do deslocamento das moléculas de água utilizou b valor de 750mm/s^2 , 50 direções. Outros parâmetros foram: matriz de 80×80 espessura = 3mm, gerando voxels isotrópicos de 3mm^3 . Tempo ao eco (TE) = 80ms, tempo de repetição (TR) = 8000ms, tempo de aquisição: 6:10 minutos;

- Sequência estrutural: aquisição volumétrica de alta resolução, para identificação de achados incidentais ou lesões secundárias a doença de base, também utilizada para segmentação, volumetria e medidas de espessura cortical cerebral. Parâmetros principais: matriz: 256×256 , espessura = 1mm com 124 níveis, TE = mínimo, TR = 20s, tempo de inversão (TI) = 800ms, FOV 256mm, ângulo de inversão = 7°. Tempo de aquisição de 6:20 minutos.

O tempo médio em que as participantes permaneceram dentro da máquina foi de 35 minutos.

Os dados das participantes na imagem foram de-identificados, seguindo as 18 categorias de identificadores conforme as normas de privacidade da *Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996* (HIPAA).⁽¹⁰⁹⁾ Apenas um código foi deixado para rastreamento de informação (no caso de auditorias ou necessidade médica). A informação que liga este código a participante é de guarda exclusiva das enfermeiras de pesquisa responsáveis.

Após a aquisição, as imagens foram transferidas para o servidor do HIAE. Neste local, não é possível realizar o rastreamento, conferindo anonimidade a imagem deste ponto em diante.

Esses cuidados estão de acordo com a Lei de Geral de Proteção de dados que entrou em vigor no Brasil em novembro de 2020.

2.3.2 Processamento de dados de tensores de difusão

As imagens no servidor foram transformadas do formato digital usado pelas fabricantes de equipamentos (Digital Imaging and Communications in Medicine – DICOM) para o formato utilizado nas ferramentas científicas denominado *Network Interface to File Transfer* (NIFTI). Esta transformação extraiu do arquivo raiz de imagens

da difusão, os arquivos de texto contendo as direções dos gradientes aplicados (*bvecs*) o valor dos gradientes (*bvals*).

A partir desta etapa, utilizamos as ferramentas da FMRIB Software Library (FSL) versão 6.1 (FMRIB, Oxford, UK)⁽¹¹⁰⁾ tanto para as análises individuais quanto as de grupo.

2.3.2.1 Processamento do dado: nível individual

Antes do processamento, as imagens foram checadas visualmente em relação a movimentação extrema ou outros artefatos que poderiam influenciar a análise. Em seguida, utilizamos o *Brain Extraction Tool* (BET)⁽¹¹¹⁾ para remoção de tecidos não cerebrais da imagem e para a criação da máscara binarizadas de separação entre tecidos de cérebro e não cérebro. Nesta fase, realizamos nova checagem visual, pois a ferramenta automatizada pode extrair além do necessário.

A primeira etapa do processamento do FMRIB's Diffusion Toolbox, (FDT) consiste na correção das distorções causadas por *eddy currents*. A etapa é realizada pelo comando *eddy* que, nesta versão do *software*, também permite correção de movimento das imagens. Para ela são necessários dois arquivos de texto com informações sobre a aquisição. São eles:

- *acqparams.txt*: ele informa em quais direções as distorções são mais prováveis de acontecerem. É formado por três colunas que especificam qual é a direção de leitura de fase e qual a direção implica maior frequência. O quarto elemento em cada fila é o tempo em segundos entre ler o centro do primeiro eco e ler o centro do último eco. Este dado, também chamado de "*dwell time*", multiplicado pelo número de passos do *phase encoding* e subtraindo-se 1, é recíproco ao parâmetro *phase encoding bandwidth/pixel*;

- *index*: arquivo que diz ao programa quais linhas do *acqparams.txt* são relevantes para o processamento. No caso de todos os volumes serem adquiridos de forma igual, a primeira linha do *acqparams.txt* é a relevante e deve ser copiada tantas vezes o número de direções da existente na sequência. Neste caso, 50.

Estes arquivos são utilizados para o mais avançado tipo de correção de distorção do programa, chamado de *topup*. Para sua aplicação, é necessária à coleta de uma serie extra, com os mesmos parâmetros da sequência de difusão, porém com a

leitura de direção de fase invertida. Esta série é utilizada para modelagem da correção. No caso do nosso estudo, esta aquisição em particular não foi realizada. Mesmo assim, este arquivo ainda foi necessário para as demais operações. Seguindo as orientações do manual do FSL, definimos o arquivo com uma linha apenas (somente uma direção adquirida) na direção anterior-posterior (AP), que é identificada como 0 -1 0, e com o valor de *dweel time* de 0.095. Agora é possível avançar com o comando *eddy*.⁽¹¹²⁾ O detalhamento do comando está no apêndice 1.

Esta linha de comando foi executada para cada participante do estudo. Seu resultado foi um novo volume, com o dado corrigido. Neste dado vamos aplicar o modelo de tensores de difusão a cada *voxel*, no FSL chamado de DTIFIT. Os dados necessários, além do volume corrigido, foram a máscara binária e os arquivos de *bvalue* e *bvecs*.

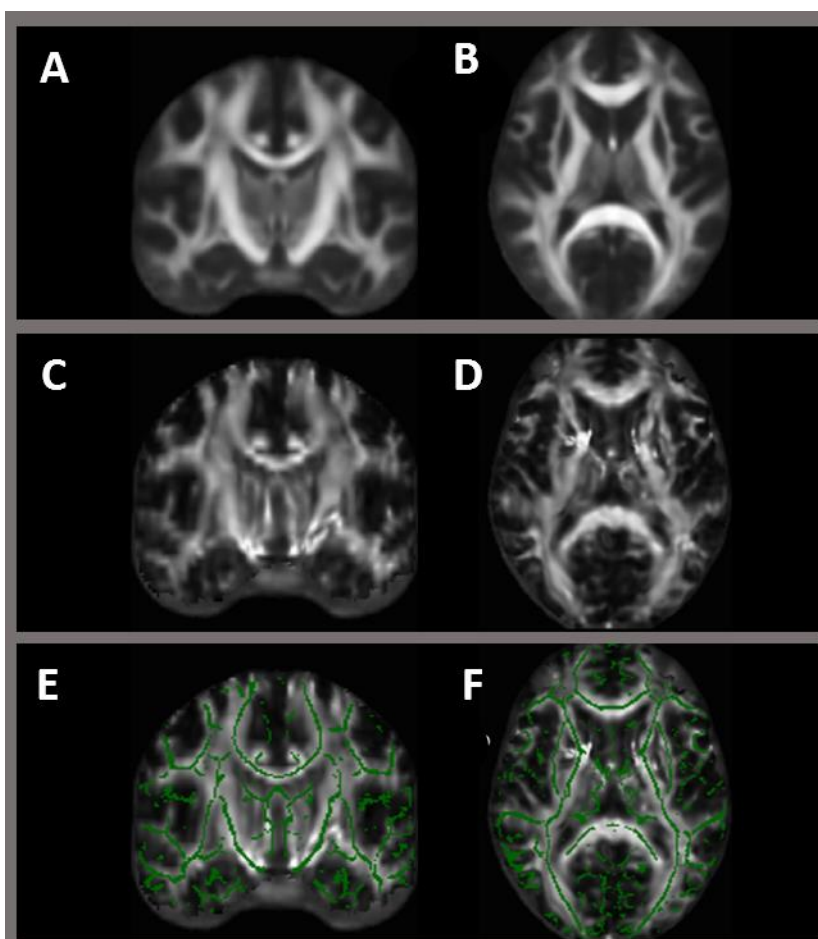
A aplicação da modelagem gerou volumes de imagens resultantes para cada medida possível, sendo os de interesse neste estudo: 1º. 2º e 3º *eigenvectors* (V1, V2, V3), 1º. 2º e 3º *eigenvalues* (L1, L2, L3), MD e FA.

Neste momento realizamos a checagem da aplicação do modelo, para avaliação das direções das coordenadas espaciais corretamente associadas as cores determinadas, seguindo a escala RGB. Utilizamos o visualizador FSLeyes para esta etapa.

2.3.2.2 Processamento de dados: nível grupo

Definidos os volumes individualmente, o próximo passo foi realizar as análises de grupo para obtenção de mapas estatísticos das diferenças. Para isso, usamos o *Tract-Based Spatial Statistics* (TBSS). Trata-se da análise estatística *voxel a voxel*⁽¹¹³⁾ onde todos os dados dos mapas de FA dos participantes são alinhados em um espaço comum, a partir da ferramenta de registro não linear FNIRT.⁽¹¹⁴⁾ Ela usa uma representação do tipo *b-sline* do registro de deformação do campo.⁽¹¹⁵⁾ Em seguida, uma imagem média de FA é criada e diluída para criar um esqueleto médio de FAs, que representa os centros de todos os tratos comuns ao grupo. O dado de FA de cada sujeito alinhado é então projetado para dentro desse esqueleto, e o dado resultante alimenta a estatística *voxel a voxel* entre os sujeitos.

Os passos para esta análise estão descritos no apêndice 2. A figura 4 demonstra graficamente a criação do modelo de esqueleto, o *skeletonised* pronto para o teste estatístico.



A (plano coronal) e B (plano axial): resultado do alinhamento de todos os sujeitos da amostra. C (plano coronal) e D (plano axial): projeção da média dos mapas de FA sobre o modelo alinhado. E (plano coronal) e F (plano axial): resultado do esqueleto médio de FA (em verde), marcando o centro dos tratos. Imagens apresentadas em convenção radiológica.

Figura 4. Passos do processamento pelo TBSS

Para as análises de MD, RD e L1, utilizamos a mesma estratégia de alinhamento de imagens aplicada ao FA e, criando diretórios específicos com os dados de cada uma das medidas, aplicamos o comando `tbss_non_FA` seguido do nome do dado (MD, por exemplo). Isso aplica o registro não linear ao novo dado, junta as deformações no arquivo 4D e o projeta sobre o original esqueleto médio do FA, resultando no novo esqueleto geral de dados (`all_MD_skeletonizes`, por exemplo).

Para a formação do dado de RD, utilizamos o comando `fslmaths` que utiliza os mapas de L2 e L3 de cada indivíduo para realizar computacionalmente a média, formando mapas de RD. Depois, aplicamos o mesmo processo do `tbss_non_FA` no novo conjunto de dados. Assim, o `randomize` pode ser aplicado para todas as medidas de interesse do estudo.

Com os dados construídos nos passos acima descritos, iniciamos o teste estatístico *voxel a voxel*. Construímos a matriz do desenho de comparação com o modelo de *General Linear Model* (GLM). Informamos o número de participantes no Grupo Controle e o no grupo de pacientes seguindo a ordem alfabética que determina a posição dos arquivos na pasta.

Com o desenho de comparação pronto, utilizamos a ferramenta *randomise* do FSL, que realiza inferência de permutação não paramétrica em dados de neuroimagem.⁽¹¹⁶⁾ Este método é usado em mapas estatísticos quando a distribuição nula não é conhecida. Neste estudo isso ocorre porque o ruído do dado não segue uma distribuição simples, como também estatísticas não-padrão são usadas para resumir os dados. O *randomise* permite modelagem e inferência usando configuração de projeto GLM padrão.

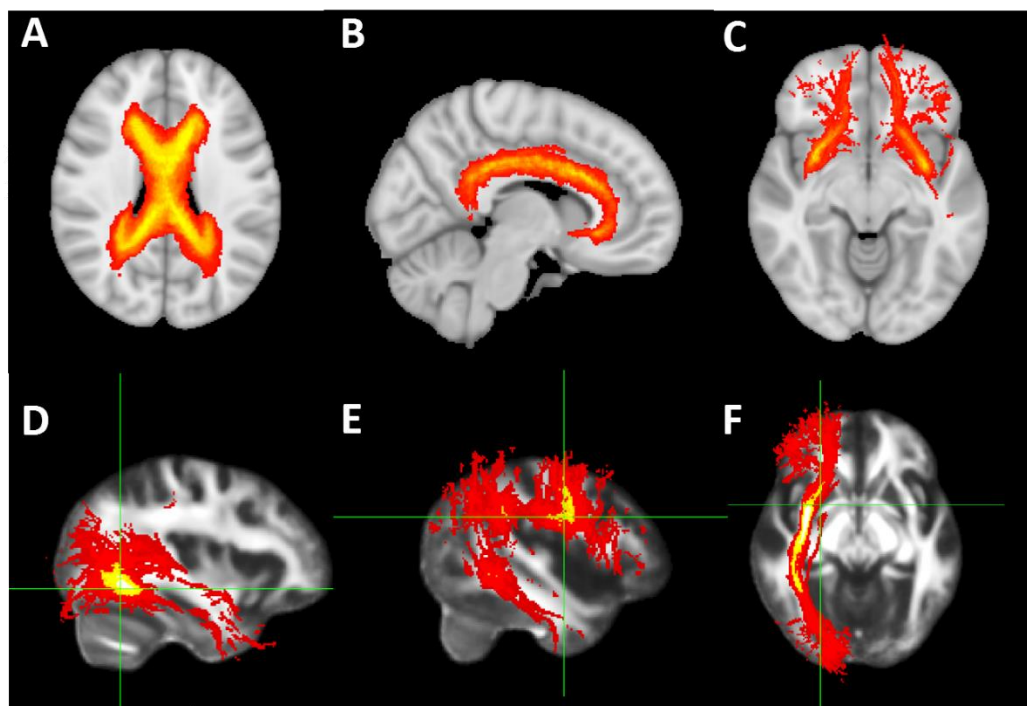
Dentre as possibilidades de resultado do `randomize`, utilizamos como padrão a baseada em *Threshold-Free Cluster Enhancement* (TFCE), que otimiza a busca por sinais difusos e de baixa amplitude em um processamento não linear.⁽¹¹⁷⁾ O teste estatístico é o “*1 - FWE-Corrected P*”, que significa que a probabilidade de erro tipo I é controlada. Aceitamos valores-p menores que 0,05, ou seja, a chance de falsos positivos acontecerem em todo o espaço de até 5%. Do mesmo modo, há 95% de confiança que não há falsos positivos na imagem.

O modelo do `randomize` aponta *voxels* que na comparação apresentam-se diferentes entre os grupos. Foi necessário extrair a variável quantitativa referente a medida para determinado *voxel* ou região. Para isso, aplicamos a estratégia de extrair os valores referentes aos *voxels* significativamente diferentes entre os grupos e realizar um teste t e de correlação com os confundidores escolhidos.

Um comando extrai da localização dos *voxels* centrais dos *clusters* que obtiveram diferença significativa entre os grupos o valor da medida de cada um dos participantes. Ele está descrito no item c do apêndice 1.

Para testar as hipóteses relacionadas a diferenças em tratos específicos, utilizamos o modelo de máscaras do atlas de SB da *Johns Hopkins*

University (JHU-*white matter*), que delimitam os tratos escolhidos como região de interesse para análise estatística. Desta maneira, os valores médios dos parâmetros de difusão de cada trato em um indivíduo são extraídos para realização de testes estatísticos. A figura 5 demonstra as máscaras dos tratos incluídos em nossas hipóteses.



A: corpo caloso. B: fascículo do cíngulo. C: fascículo uncinado. D: fascículo longitudinal inferior. E: fascículo longitudinal superior. F: fascículo fronto-occipital inferior.

Figura 5. Sobreposição das máscaras geradas com o atlas JHU-*white matter* sobre modelo padrão de cérebro MNI-1mm-152

2.4 Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi usado para checagem da distribuição das amostras. Para avaliar diferenças nos resultados dos testes neuropsicológicos entre os grupos, usamos o teste de *Wilcoxon* para duas amostras (*rank sum*) ou teste t pareado em caso de distribuição normal. Utilizamos média, mediana e desvio padrão para descrever os dados demográficos dos grupos. Usamos o modelo de regressão linear para avaliar a relação entre as pontuações dos testes neuropsicológicos e as medidas de difusão entre os grupos. Usamos o *Box-plot* para representar os resultados das medidas de difusão. O nível de significância (alfa) foi determinado em 0,05. O método de Bonferroni foi usado quando necessário na correção para comparações múltiplas.

3 RESULTADOS

Nas subseções seguintes foram apresentados os resultados referentes a amostra, questionários e testes neuropsicológicos, e das análises de imagens por tensores de difusão.

3.1 Participantes

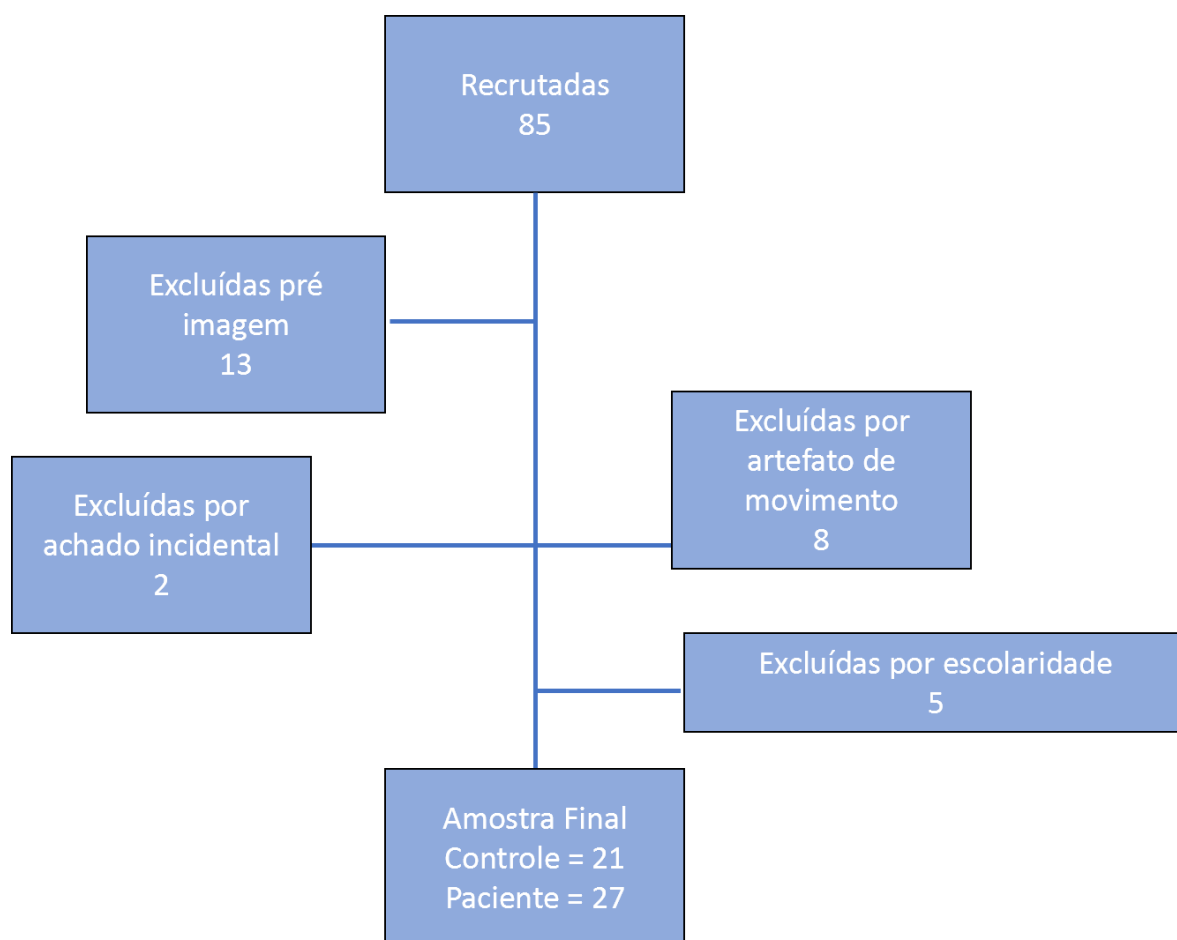
O projeto recrutou participantes entre agosto de 2015 e março de 2020. No total, 85 mulheres foram convidadas a participar do estudo (32 no Grupo Controle, 47 no Grupo Paciente e 6 no Grupo Paciente sem queixa). A necessidade de recrutamento de voluntárias para o Grupo Paciente sem queixa foi frustrada devido as restrições sanitárias. Durante a disseminação da COVID-19 (2019-2021) estabeleceu-se o decreto de calamidade pública.⁽¹¹⁸⁾ Com este determinante, era impossível continuar a coleta de dados. Desta maneira, para seguir as regras de prazo estabelecido para confecção da tese, encerramos o processo de recrutamento. Em consequência, por contarmos com número insuficiente de dados no grupo Paciente sem queixa, apenas os grupos Controle e Paciente foram analisados.

Algumas voluntárias foram excluídas do estudo após a assinatura do TCLE pelos seguintes motivos: presença de expansor mamário não seguro para ambiente de RM (1), recidiva de câncer de mama (1), impossibilidade de comparecer ao hospital (5 Grupo Controle, 4 Grupo Paciente), claustrofobia (1), artefatos metálicos na imagem de RM (1). Duas participantes foram excluídas após a realização das imagens de RM devido a achado incidental (1 provável lesão secundária, 1 cisto aracnoide).

Na inspeção visual dos dados de difusão, 4 participantes do Grupo Controle e 4 do Grupo Paciente foram excluídas da análise devido a artefatos de movimentação cefálica.

Na avaliação de anos de estudo, a comparação entre os grupos apresentou diferença ($p=0,01$). Para que os grupos pudessem ser comparáveis em termos cognitivos e execução de testes, consideramos participantes com 8 ou mais anos de estudo formal. Assim, foram excluídas 1 participante do Grupo Controle e 4 participantes do Grupo Paciente.

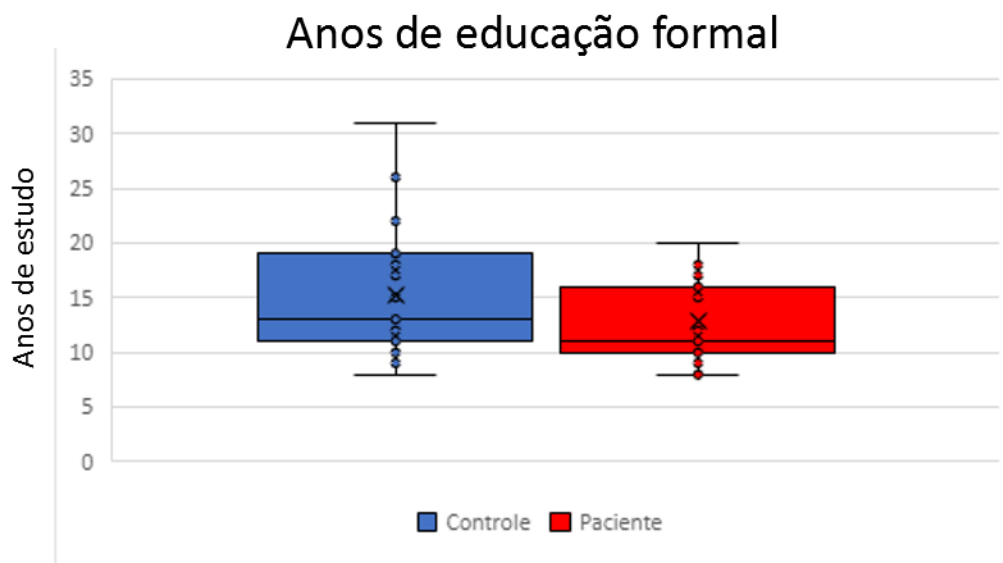
A amostra final (Figura 6) foi composta por 48 participantes, dos quais 27 no Grupo Paciente e 21 estão no Grupo Controle.



Período: entre 2015 e 2020.

Figura 6. Resultado do recrutamento e seleção de participantes para o estudo

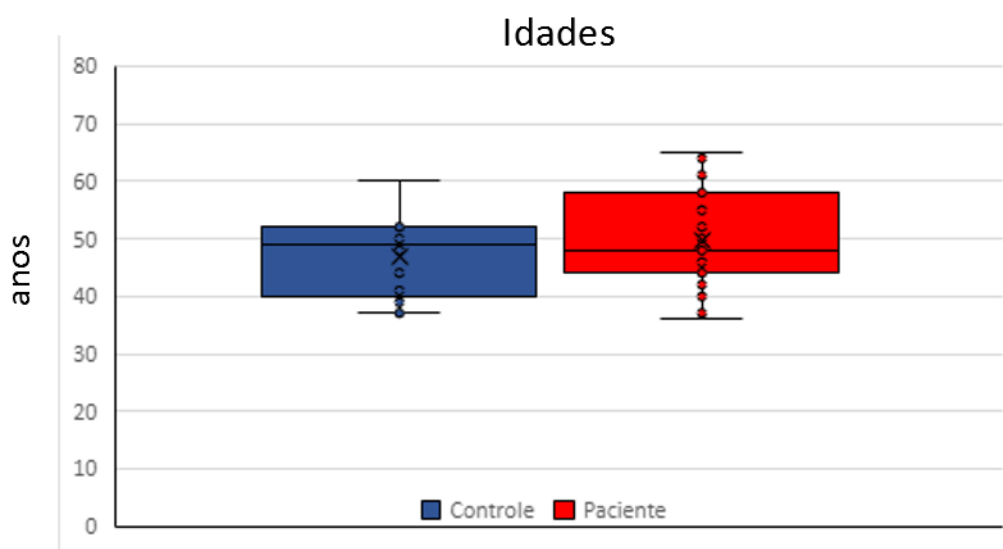
O Grupo Controle foi composto por mulheres com média de $15,23 \pm 6,09$ anos de estudo. A mediana foi de 13 anos [8; 31]. O Grupo Paciente foi composto por mulheres com média de $12,7 \pm 3,7$ anos de estudo. A mediana foi de 11 anos [8; 20]. A figura 7 demonstra graficamente estes dados. Não observamos diferença entre as médias dos grupos (valor- $p=0,091$; valor $t=1,72$).



Controle (em azul) e paciente (em vermelho). X representa o valor médio e a linha vertical, a mediana de cada grupo.

Figura 7. Distribuição de número de anos de estudo formal das participantes dos grupos

Em relação a idade, o Grupo Controle foi composto por mulheres com média de $47,0 \pm 6,6$ anos. A mediana foi de 49 anos [37; 60]. O Grupo Paciente foi composto por mulheres com média de $49,8 \pm 6,6$ anos. A mediana foi de 48 anos [36; 75]. A figura 8 demonstra graficamente estes dados. Não foi observada diferença entre as médias dos dois grupos (valor- $p=0,229$; valor $t=-1,21$).



Controle (em azul) e Paciente (em vermelho). X representa o valor médio e a linha vertical, a mediana de cada grupo.

Figura 8. Distribuição de idade das participantes dos grupos

No questionário de triagem para queixas cognitivas, observamos uma pontuação média de $10,9 \pm 2,7$ pontos (mediana = 11) em 16 possíveis, entre as participantes com antecedente de QT por câncer de mama.

As características ligadas ao tratamento do câncer, portanto somente do Grupo Paciente, estão em tabela no apêndice 3. Vinte participantes (74%) utilizavam hormônio no momento das imagens, sendo a maioria (16) o tamoxifeno. O tempo médio entre o término da QT e a imagem foi de $35,7 \pm 15,6$ meses (mediana = 38 meses). As figuras 9 e 10 demonstram graficamente estes dados.

Distribuição de uso hormonal

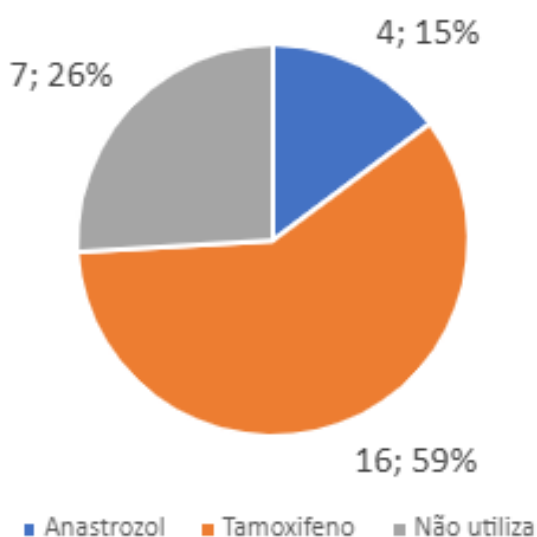


Figura 9. Distribuição do uso de hormônios pelas participantes do Grupo Paciente

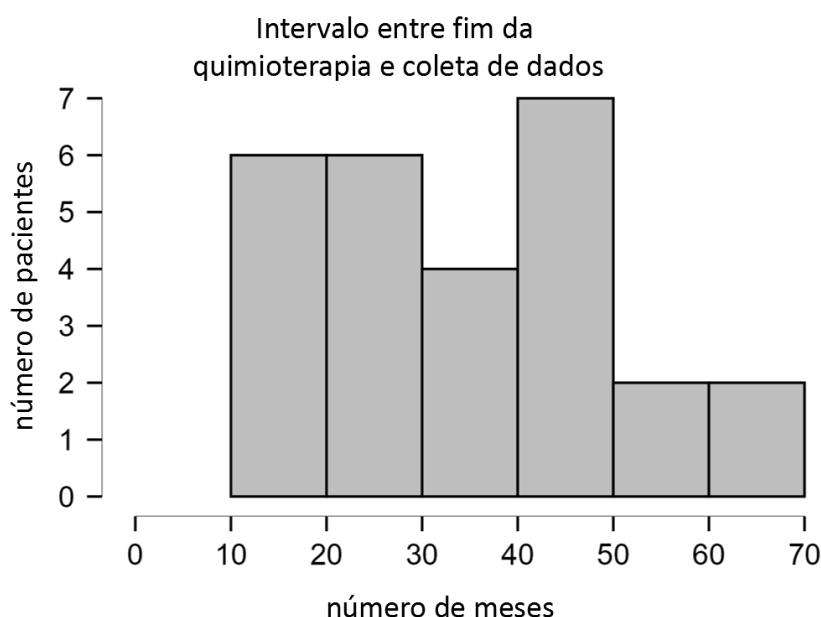


Figura 10. Distribuição do intervalo de meses entre o término da quimioterapia e a coleta dos dados do Grupo Paciente

As participantes do Grupo Paciente responderam um questionário a respeito dos tratamentos a que foram submetidas (Apêndice 4). A partir destas informações, sabemos que 20 mulheres (74%) realizaram cirurgia, radioterapia local e QT; cinco (18%) realizaram cirurgia e QT; e duas (7%), realizaram radioterapia e QT. 73% das cirurgias relatadas foram mastectomia (19, 6 lumpectomias e 1 quadrantectomia). Em relação ao estágio da doença no diagnóstico, cinco mulheres relataram estágio 1, 11 estágio 2 e 8, estágio 3. Duas mulheres não responderam a estas questões.

3.2 Testes neuropsicológicos

Os dados descritivos e comparativos, relativos aos resultados de cada teste aplicado na bateria para cada grupo estão no apêndice 5.

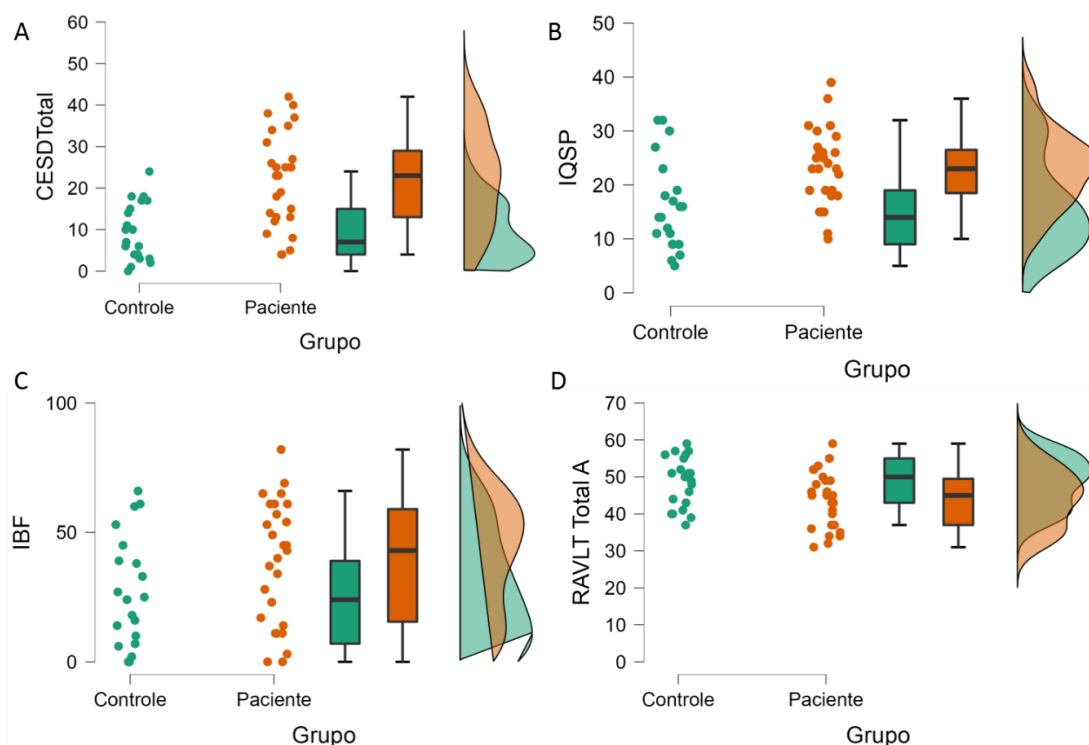
Não observamos diferenças na comparação entre os grupos, exceto para os questionários CESD (valor- $p < 0,001$), IQSP (valor- $p = 0,003$) e IBF (valor- $p = 0,041$), que avaliam sinais de depressão, qualidade do sono e fadiga, respectivamente. O Grupo Paciente apresentou maior média de pontuação nos três questionários, em relação à média do Grupo Controle (Tabela 1).

Observamos diferença também nas parciais do teste RAVLT: A3, A4, total A e RAVLT B. Porém, na pontuação final, tanto de recordação para a lista A, quanto para recordação da lista distratora B, não observamos diferença entre os grupos. A figura 11 demonstra graficamente estes dados.

Tabela 1. Resultados de média, desvio padrão, erro padrão, valor-t e valor-p entre médias, na comparação entre grupos Controle e Paciente

Questionário	Grupo	Média	Desvio padrão	Erro padrão	Valor t	Valor-p
CES-D	Controle	9,23	6,87	1,49	-4,47	*<0,001
	Paciente	21,85	11,41	2,19		
IQSP	Controle	16,48	8,41	1,83	-3,18	*0,003
	Paciente	23,14	7,05	1,35		
BFI	Controle	25,90	21,6	4,70	-2,11	*0,041
	Paciente	40,30	23,4	4,80		
RAVLT A3	Controle	10,52	1,96	0,42	2,03	*0,047
	Paciente	9,33	2,03	0,39		
RAVLT A4	Controle	11,19	1,91	0,41	2,07	*0,044
	Paciente	10,03	1,91	0,36		
RAVLT Total A	Controle	48,66	6,7	1,48	2,10	*0,040
	Paciente	44,14	7,77	1,49		
RAVLT B	Controle	5,19	2,20	0,48	2,11	*0,040
	Paciente	4,07	1,43	0,27		
RAVLT A7 (Tardia)	Controle	9,81	2,77	0,60	1,56	0,126
	Paciente	8,52	2,90	0,56		
RAVLT Recon A	Controle	13,19	1,63	0,36	0,80	0,428
	Paciente	12,67	2,63	0,51		
RAVLT Recon B	Controle	6,95	3,67	0,80	1,02	0,311
	Paciente	5,96	3,03	0,58		
	Paciente	2,96	3,77	0,76		

*Demonstra diferença significativa entre os grupos ($p<0,05$). CES-D: Escala de Depressão; IQSP: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh; BFI: *Brief Fatigue Inventory*; RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; A3: tentativa 3; A4: tentativa 4; A7: tentativa 7. Recon: reconhecimento.



CES-D: Escala de Depressão; IQSP: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh; IBF: Inventário breve de fadiga; RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey.

Figura 11. Pontuações para os testes CESD total (A), IQSP(B), IBF (C) e RAVLT total A (D) na comparação entre Grupo Controle e Grupo Paciente

Os questionários FACT-Cog e FACT-B foram aplicados somente ao Grupo Paciente por conterem perguntas formuladas para população com câncer. Tratando-se de medida única sem possível comparação, calculamos a média do total de pontos possíveis para cada subescala. Subtraindo a média do grupo do estudo, verificamos se o comportamento foi acima ou abaixo deste corte, onde valores mais altos indicam melhor QOL.

Observamos pontuações médias maiores das participantes nas subescalas do FACT-Cog comprometimento cognitivo percebido (PCI – *perceived cognitive impairment*) e comprometimento de habilidades percebido (PCA – *perceived cognitive abilities*), quando comparadas com a média de pontos possíveis naquele teste. Na subescala relativa ao impacto da PCI na QOL observamos que as respostas das participantes estão próximas a média do questionário. Em relação ao FACT-B, observamos apenas na subescala do câncer de mama (BCS – *breast cancer scale*) pontuação média maior das participantes em relação à média do teste. Em todas as demais subescalas e nas pontuações totais do FACT-B, as participantes do Grupo Paciente tiveram médias de pontuação abaixo da média possível para a escala. A tabela 2 demonstra os valores médios para cada subescala e a análise estatística.

Tabela 2. Dados descritivos dos questionários FACT-Cog e FACT-B e a comparação com a média dos pontos possíveis para cada teste

Questionário	Média do Grupo Paciente (A)	Desvio padrão	Mediana	Máximo	Mínimo	Média do total de pontos possíveis (B)	A-B
FACTCogPCI	29,85	14,99	27	61	11	36	-6,15
FACTCogQOL	7,74	3,32	8	14	1	8	-0,26
FACTCogOth	11,11	3,80	12	16	4	8	3,11*
FACTCogPCA	10,89	4,14	11	21	3	14	-3,11
FACTB-PWB	18,81	5,17	19	28	8	14	4,81*
FACTB-SWB	19,41	6,82	21	28	5	14	5,41*
FACTB-EWB	16,22	3,51	16	22	9	12	4,22*
FACTB-FWB	18,07	4,59	19	27	10	14	4,07*
FACTB-BCS	18,37	4,59	19	30	10	20	-1,63
FACTB_Total	90,89	16,22	90	128	69	74	16,89

O * marca os testes em que o valor médio do Grupo Paciente foi maior que o valor médio possível do questionário. PCI: *Perceived Cognitive Impairment*; QOL: qualidade de vida (*quality of life*); Oth: *comments from others*; PCA: *Perceived Cognitive Abilities*; PWB: *Physical Well-Being*; SWB: *Social Well-Being*; EWb: *emotional Well-Being*; FWB: *functional Well-Being*; BCS: *breast cancer subscale*.

3.3 Análise de dados de tensores de difusão

Na comparação das medidas de difusão entre os grupos, controlados para as variáveis pontuação do teste questionários CESD, IQSP e IBF, que avaliam sinais de depressão, qualidade do sono e fadiga, respectivamente, não observamos diferenças nas comparações Grupo Controle > Grupo Paciente e Grupo Controle < Grupo Paciente.

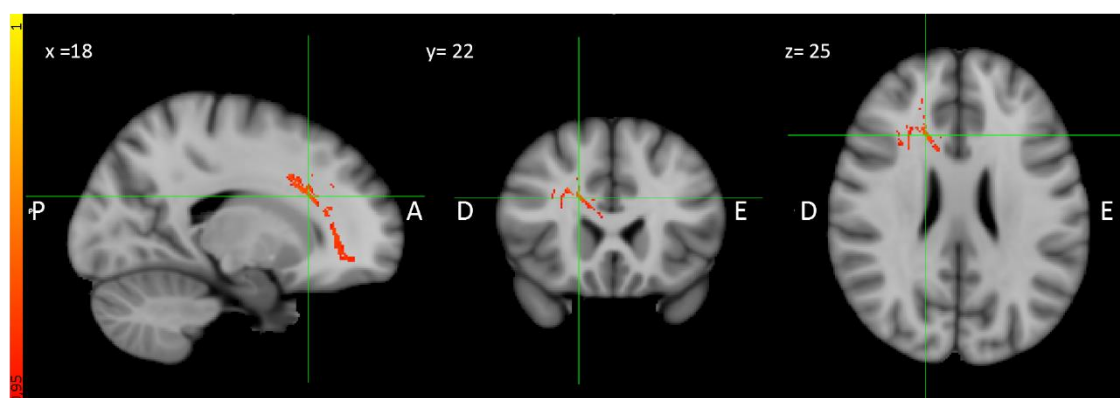
Observamos diferenças na comparação Grupo Controle > Grupo Paciente nas medidas de MD e AD (com correção para comparações múltiplas) em análise sem controle por variáveis (Tabela 3). Não observamos diferenças nesta comparação nas medidas de FA e RD. Não observamos diferenças em nenhuma das medidas na comparação Grupo Controle < Grupo Paciente.

Tabela 3. Medidas com diferenças significantes ($p < 0,05$) na comparação Grupo Controle > Grupo Paciente

Medida	Cluster	N voxels	Valor-p	Coordenadas MNI		
				x	y	z
MD	1	1670	0,969	18	22	25
	1	9	0,95	-31	-38	38
	2	14	0,95	-31	-60	32
AD	3	57	0,951	-28	-30	41
	4	117	0,955	17	20	26
	5	246	0,955	-25	-23	36
	6	438	0,966	27	34	6
	7	557	0,964	-33	-62	21

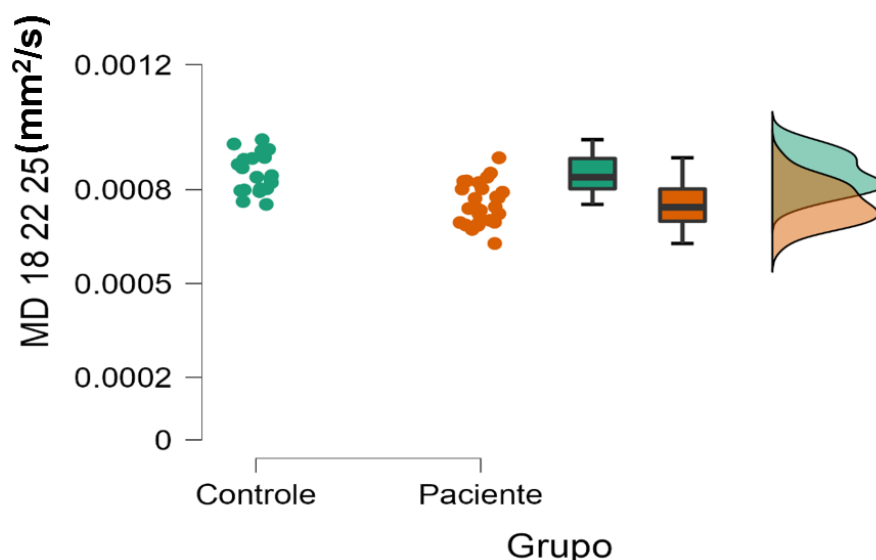
MD: difusividade média; AD: difusividade axial; MNI: *Montreal Neurological Institute*.

Na medida de MD, observamos um *cluster* de 1670 *voxels*, que segue o fascículo fronto-occipital inferior direito, desde a região mais anterior do lobo frontal, seguindo pelo fascículo uncinado, e a parte anterior da *corona radiata*, próximo ao ramo anterior da capsula interna. Nesta região, os *voxels* se distribuem no corpo caloso sem ultrapassar a linha média e terminam na região de transição fronto-parietal. O apêndice 6 demonstra esta extensão em imagens coronais do cérebro. A figura 12 demonstra a distribuição dos *voxels* na altura da diferença máxima entre os grupos (cruzamento das linhas verdes). Anatomicamente, localiza-se sobre a corona radiata anterior direita, giro do cíngulo e *forceps minor*. A figura 13 demonstra a distribuição dos valores individuais para cada grupo nesta localização.



Coordenadas do voxel máxima: $x=18$, $y=22$, $z=25$. Visualização nos planos (da direita para a esquerda) sagital, coronal e axial. A: anterior. P = posterior. D = direito. E = esquerdo.

Figura 12. Mapa estatístico do TBSS mostrando as diferenças para a comparação Grupo Controle > Grupo Paciente na medida MD ($p < 0,05$ corrigido)

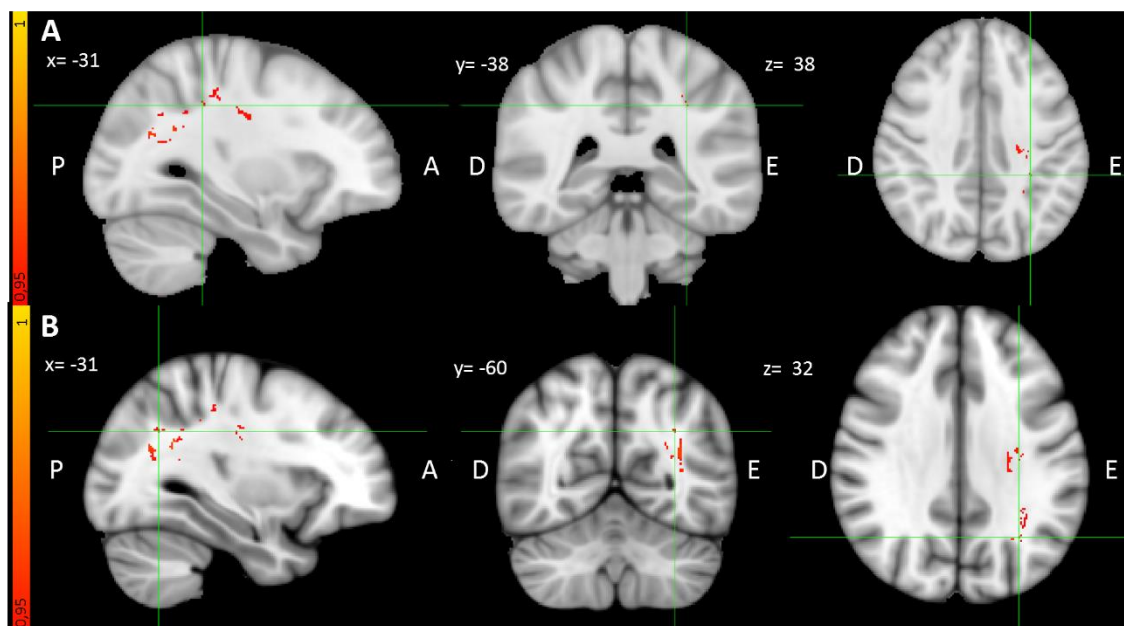


MD: difusividade média. coordenadas $x=18$, $y=22$, $z=25$.

Figura 13. Comparação de valores individuais de difusividade média (mm^2/s) entre os grupos Controle e Paciente

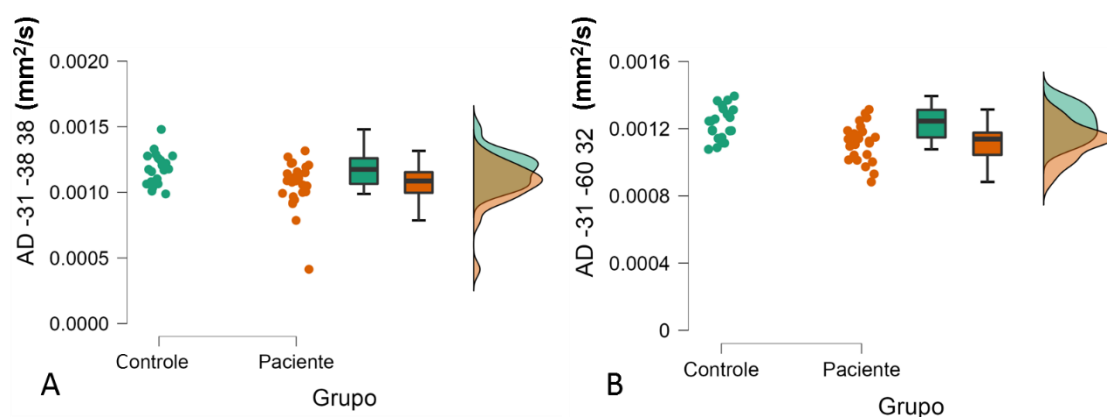
Na medida de AD, observamos 7 *clusters*, que compreendem entre 9 e 557 *voxels*. As figuras 14 a 21 mostram a localização anatômica destes *clusters*, sobrepostos a imagens anatômicas de alta resolução. O cruzamento das linhas verdes determina o local de pico máximo do *cluster*, na coordenada MNI.

Na figura 14, em A, o *voxel* com a maior diferença entre os grupos no *cluster 1* está nas coordenadas $x=-31$; $y=-38$, $z=38$, sobre o SLF esquerdo. Em B, o *voxel* com a maior diferença entre os grupos no *cluster 2* está na coordenada $x=-31$; $y=-60$, $z=32$, sobre o SLF esquerdo (posterior). A figura 15 mostra os valores individuais desta diferença.



Em A, *cluster 1*; em B, *cluster 2*. Visualização nos planos (da direita para a esquerda) sagital, coronal e axial. A = anterior. P = posterior. D = direito. E = esquerdo.

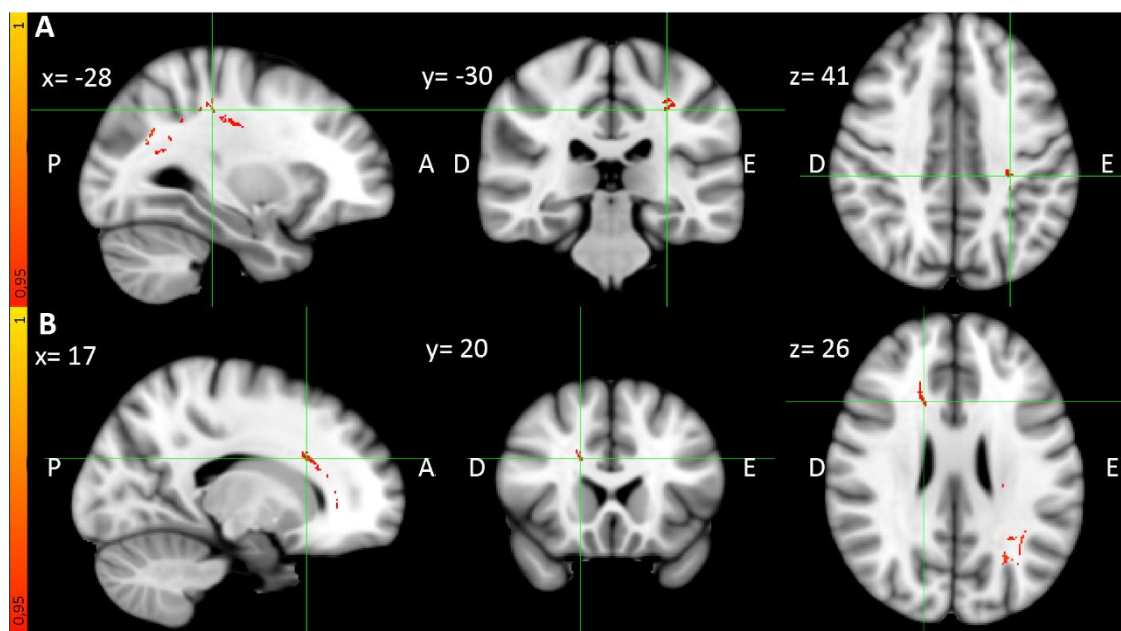
Figura 14. Mapa estatístico do TBSS mostrando as diferenças para a comparação Grupo Controle > Grupo Paciente na medida de difusividade axial ($p < 0,05$ corrigido)



AD: difusividade axial. Coordenadas $x=-31$; $y=-38$, $z=38$ (A) e $x=-31$; $y=-60$, $z=32$ (B).

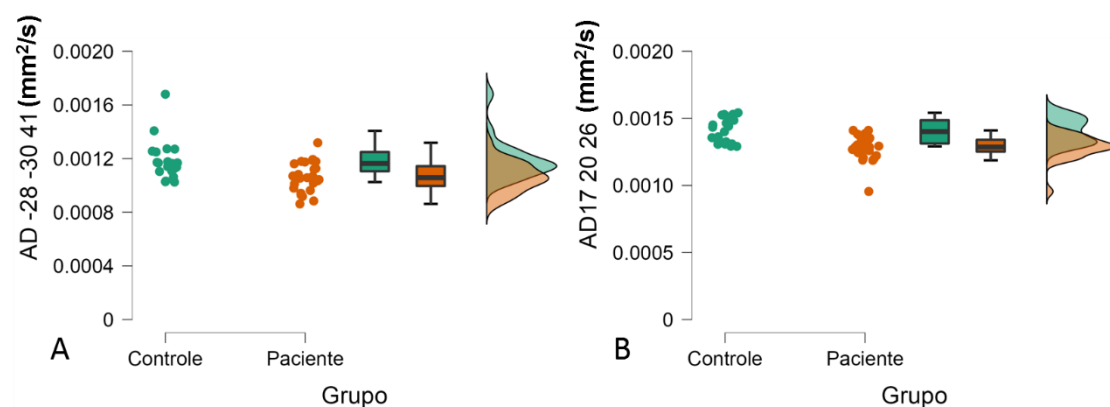
Figura 15. Comparação de valores individuais de difusividade axial (mm^2/s) entre os grupos Controle e Paciente nos *clusters* 1 (a) e 2 (B)

A figura 16 A, mostra o *voxel* com a maior diferença entre os grupos no *cluster 3*, localizado nas coordenadas $x=-28$; $y=-30$, $z=41$, sobre o SLF esquerdo (terço médio). Em B, mostra o *voxel* com a maior diferença entre os grupos no *cluster 4*, que está na coordenada $x=17$; $y=20$, $z=26$, localizado na corona radiata anterior direita, giro do cíngulo, *forceps minor*. A figura 17 mostra os valores individuais desta diferença.



Em A *cluster* 3 e em B, *cluster* 4. Visualização nos planos (da direita para a esquerda) sagital, coronal e axial A = anterior. P = posterior. D = direito. E = esquerdo.

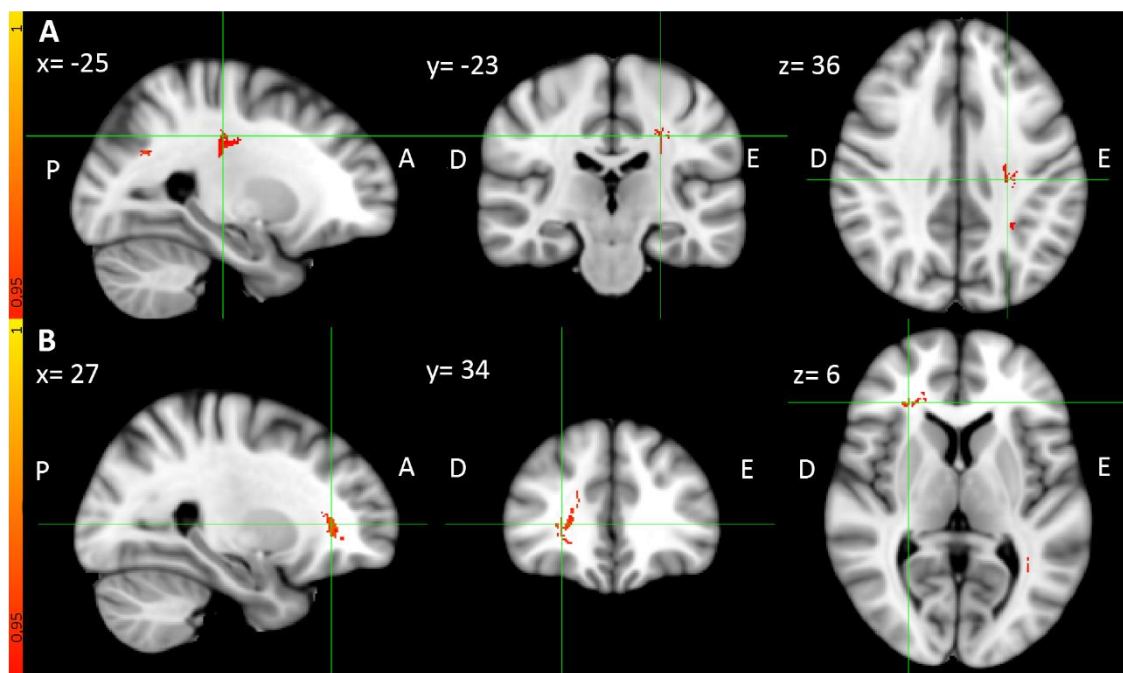
Figura 16. Mapa estatístico do TBSS mostrando as diferenças para a comparação Grupo Controle > Grupo Paciente na medida difusividade axial ($p < 0,05$ corrigido)



AD: difusividade axial. Coordenadas $x=-28$; $y=-30$, $z=41$ (A) e $x=17$; $y=20$, $z=26$ (B).

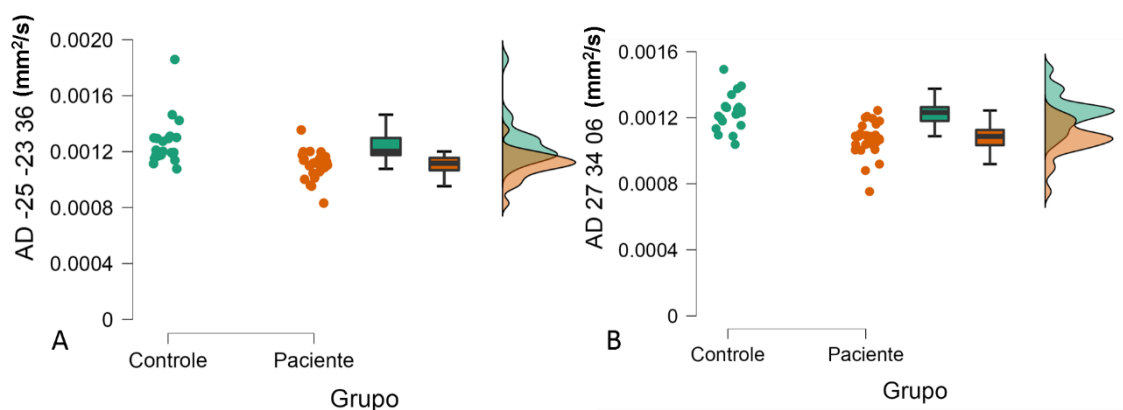
Figura 17. Comparação de valores individuais de difusividade axial (mm^2/s) entre os grupos Controle e Paciente nos *clusters* 3 (A) e 4 (B)

A figura 18 mostra em A, o *voxel* com a maior diferença entre os grupos no *cluster* 5, localizado na coordenada $x=-25$; $y=-23$, $z=36$, sobre o trato córtico espinal esquerdo. Em B, mostra o *voxel* com a maior diferença entre os grupos no *cluster* 6 localizado na coordenada $x=27$; $y=34$, $z=6$, sobre o IFOF direito, uncinado e radiação talâmica também a direita. A figura 19 mostra os valores individuais desta diferença.



Visualização nos planos (da direita para a esquerda) sagital, coronal e axial A = anterior. P = posterior. D = direito. E = esquerdo.

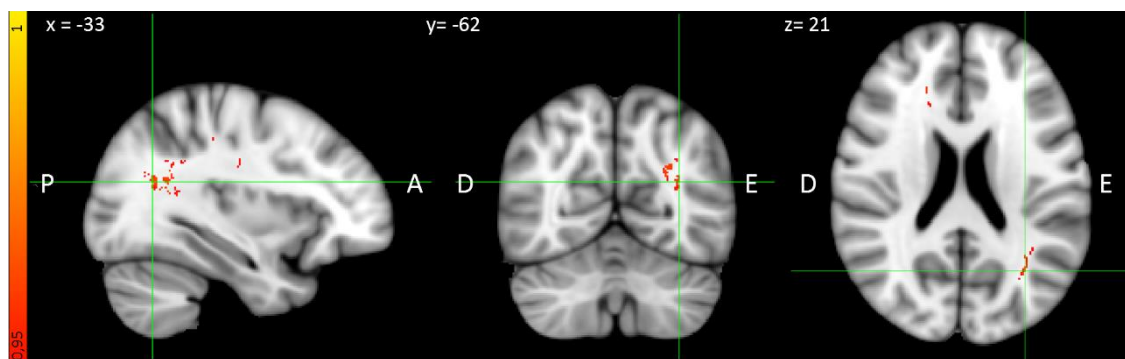
Figura 18. Mapa estatístico do TBSS mostrando as diferenças para a comparação Grupo Controle > Grupo Paciente na medida difusividade axial ($p < 0,05$ corrigido). Em A, *cluster* 5, em B, *cluster* 6



AD: difusividade axial. Coordenadas x=-25; y=-23, z=36 (A) e x=27; y=34, z=6 (B).

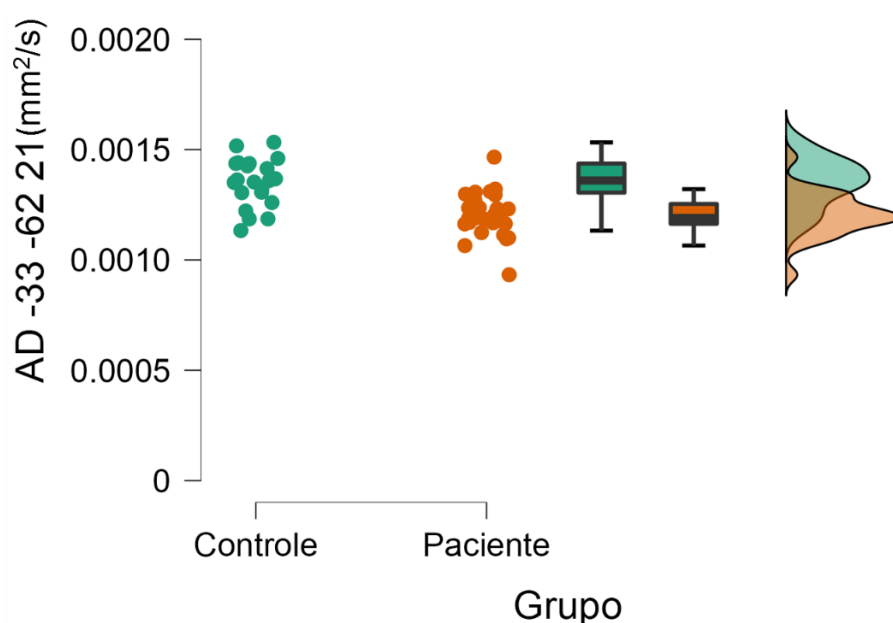
Figura 19. Comparação de valores individuais de difusividade axial (mm^2/s) entre os grupos Controle e Paciente nos *clusters* 5 (A) e 6 (B)

Finalmente, a figura 20 mostra o *voxel* com a maior diferença entre os grupos no *cluster* 7, localizado na coordenada x=-33; y=-62, z=21, sobre o *ILF* e o *IFOF* direitos. A figura 21 mostra os valores individuais desta diferença.



Visualização nos planos (da direita para a esquerda) sagital, coronal e axial A = anterior. P = posterior. D = direito. E = esquerdo.

Figura 20. Mapa estatístico do TBSS mostrando as diferenças para a comparação Grupo controle > Grupo paciente na medida difusividade axial ($p < 0,05$, corrigido) no *cluster 7*



AD: difusividade axial coordenadas $x = -33$; $y = -62$, $z = 21$.

Figura 21. Comparação de valores individuais de difusividade axial (mm^2/s) entre os grupos Controle e Paciente no *cluster 7*

Na comparação das medidas de difusão entre os grupos por tratos relevantes às hipóteses anatômicas do trabalho, com análise controlada pelas variáveis pontuação do teste questionários CESD, IQSP e IBF, que avaliam sinais de depressão, qualidade do sono e fadiga, respectivamente, não observamos diferenças nas comparações Grupo Controle > Grupo Paciente e Grupo Controle < Grupo Paciente.

Em análise exploratória, encontramos diferenças entre os grupos nas medidas e localizações listadas na tabela 4. O resultado de todos os tratos analisados encontra-se no apêndice 7. Em todos os casos, o Grupo Controle apresentou valores maiores que o Grupo Paciente.

Tabela 4. Estatística dos tratos que atingiram a significância de $p > 0,05$, nas comparações entre médias do Grupo Controle e Paciente

Trato	Medida	Valor-p	Cohen's d
UNC-E	AD	0,033	0,640
UNC-E	RD	0,032	0,643
CC	MD	0,024	0,677
CING-D	AD	0,037	0,627
CING-D	RD	0,047	0,593
IFOF-D	AD	0,014	0,743
IFOF-E	AD	0,010	0,787
IFOF-E	MD	0,048	0,591
ILF-E	AD	0,006	0,845
ILF-E	MD	0,015	0,738
SLF-E	AD	0,042	0,609

UNC-E: uncinado esquerdo; CC: corpo caloso; CING-D: cingulado direito; IFOF-D: *inferior fronto-occipital fascicle* direito; IFOF-E: *inferior fronto-occipital fascicle* esquerdo; ILF-E: *inferior longitudinal fascicle* esquerdo; SLF-E: *superior longitudinal fascicle* esquerdo; AD: *axial diffusivity*; RD: *radial diffusivity*; MD: *mean diffusivity*.

Os testes de regressão linear entre as pontuações dos questionários e as medidas da difusão para cada indivíduo não apresentaram nenhuma relação diferente entre os grupos Controle e Paciente. Os resultados da estatística e os gráficos estão no apêndice 8.

3.4 Análise relacionada a outros tratos

Além dos resultados acima descritos, durante a análise pelo TBSS, observamos diferenças entre os grupos nos tratos *Forceps minor* e uncinado. Na análise destes tratos isolados, encontramos diferença em todas as medidas de difusividade no trato *Forceps minor*, conforme tabela 5.

Tabela 5. Estatísticas que atingiram a significância de $p > 0,05$, nas comparações entre médias do Grupo Controle e Paciente no trato do *forceps minor*

Trato	Medida	Valor-p	Cohen's d
<i>Forceps minor</i>	AD	0,031	0,649
	FA	0,039	-0,619
	MD	0,016	0,727
	RD	0,016	0,727

AD: *axial diffusivity*; FA: *fractional anisotropy*; MD: *mean diffusivity*; RD: *radial diffusivity*.

Outro trato com medidas diferentes entre os grupos na análise do TBSS foi o córtico-espinhal esquerdo. Na análise de sua estrutura, verificamos diferenças entre os grupos na medida RD, com valor- $p=0,049$ e Cohen's $d=0,589$.

Em ambos os casos, quando a análise foi controlada pelas variáveis pontuação do teste questionários CESD, IQSP e IBF, que avaliam sinais de depressão, qualidade do sono e fadiga, respectivamente, não observamos diferenças nas comparações Grupo Controle > Grupo Paciente e Grupo Controle < Grupo Paciente.

4 DISCUSSÃO

4.1 Participantes

A população alvo deste estudo foi de mulheres adultas com histórico de QT por câncer de mama e que apresentavam queixa cognitiva persistente após o período agudo da ação quimioterápica. Em nossa amostra final, o tempo médio entre o término do tratamento e o estudo foi de 35 meses (mediana de 38 meses), ou seja, cerca de 3 anos. Para a comparação, foram incluídas mulheres sem queixas cognitivas e sem histórico de câncer.

Os efeitos neuro-tóxicos da QT são conhecidos e comumente persistem por até 6 meses após o fim do tratamento.⁽¹⁷⁾ Os estudos realizados neste período mostram diferenças em integridade de SB,^(91,119) além de queixas⁽¹²⁾ e dificuldades cognitivas.⁽⁷⁵⁾ Porém, estes achados mudam quando estudados os efeitos de longo prazo, em que as avaliações são feitas a partir de um ano do término do tratamento. Koppelmans et al.^(78,84,120) compararam um grupo de mulheres após 20 anos do término do tratamento com QT com um grupo de mulheres da mesma idade sem histórico de câncer. Os resultados mostraram pior performance das mulheres tratadas com QT nos testes de memória, velocidade de processamento, função executiva e velocidade motora, além de menor volume cerebral total e menor volume de SC, sem nenhuma diferença em SB. Já Billiet et al.⁽⁸²⁾ compararam resultados de DTI na substância branca em mulheres com e sem QT, 3-4 meses e após 3-4 anos do fim do tratamento, além de um grupo de mulheres saudáveis. Os resultados mostraram que, após queda dos valores de FA no primeiro período houve uma recuperação para os valores de base após 3 a 4 anos, na comparação com mulheres saudáveis. Estes dados corroboram que o tempo após o tratamento é fator fundamental na investigação do CRCI, e na busca pela compreensão dos mecanismos que levam algumas mulheres a persistirem com queixas e déficits por longo tempo. Assim, nosso trabalho contribui com os estudos desta janela de longo prazo, retirando os efeitos agudos da QT da equação e associando dados de testes objetivos e subjetivos relacionados a cognição a dados de DTI.

Nossa amostra foi composta apenas por mulheres destros. As médias de idade e anos de estudo formal não apresentaram diferenças entre os grupos ($p=0,229$

e 0,091 respectivamente). A média de idade foi de 47 anos no Grupo Controle e 49 no Grupo Paciente. A média de anos de estudo foi de 15,8 anos para o Grupo Controle 11,54 anos para o Grupo Paciente. Com medianas de 13 e 11 anos de estudo, os grupos remetem ao ensino médio completo em ambos os casos. Idade e escolaridade são fatores que podem influenciar o desenvolvimento do déficit cognitivo relacionado ao câncer.⁽⁴¹⁾ Essas variáveis podem influenciar menores pontuações em testes de queixa subjetiva (FACT-Cog) antes mesmo do início do tratamento quimioterápico em comparação com controles saudáveis.⁽¹²⁾ Ahles et al.⁽³²⁾ estudaram o impacto da idade e reserva cognitiva nos domínios de velocidade de processamento e habilidades verbais, comparando mulheres tratadas com e sem QT e controles saudáveis. Os resultados mostraram que mulheres de maior idade e menor reserva cognitiva antes do tratamento e posteriormente tratadas com QT, tem pior performance em velocidade de processamento em relação as mulheres em outros tratamentos e mulheres sadias. Principalmente para o tratamento com QT, idade maior e menor índice escolaridade parecem ser fatores de risco ao declínio cognitivo.⁽⁹⁰⁾ Em nosso estudo, composto por mulheres com média de idade de aproximadamente 50 anos em ambos os grupos, acreditamos que o efeito do envelhecimento cerebral natural seja menos pronunciado. Nossos resultados também podem indicar parâmetros para ajudar a elaboração de políticas no manejo do envelhecimento da população sobrevivente de câncer, um movimento recente da sociedade médica.⁽¹²¹⁾

Em relação a escolaridade (média de anos de estudo), as amostras de nosso estudo apresentaram médias próximas da média brasileira, que é de 9,4 anos para pessoas acima de 25 anos.⁽¹²²⁾ Assim, pode-se considerar que tenham potencial para que sejam generalizados para nossa população. Em relação à resultados de outros considerando que a literatura de CRCI está concentrada em países do hemisfério norte, estes estudos apresentam médias de escolaridade maiores, frequentemente atingindo ensino superior completo.⁽³⁵⁾ Por outro lado, estudos realizados na Ásia, como em Singapura,⁽³⁸⁾ China^(92,123,124) e Taiwan⁽¹²⁵⁾ apresentaram coorte similar a nossa em escolaridade (e idade). Desta maneira, os resultados com características sociodemográficas mais diversificadas em relação a literatura atual, contribuem para demonstrar esse efeito em uma população ainda não estudadas. Além disso, esperamos incentivar autores para publicações referentes a diferentes regiões, em especial aqueles de renda per capita baixa. Como exemplo, encontramos apenas 2 publicações com

estudos sobre o CRCI em pacientes com câncer de mama realizadas do continente africano.^(126,127)

4.2 Testes neuropsicológicos

Nosso trabalho realizou uma bateria de teste e escalas para avaliar a função cognitiva das participantes, além de aspectos que podem interferir nestas funções como ansiedade, fadiga, qualidade de sono e sintomas depressivos. Não encontramos diferenças na comparação entre os resultados de testes neuropsicológicos objetivos dos grupos Controle e Paciente, o que é contrário à nossa hipótese inicial, de que mulheres com queixas cognitivas após maior intervalo do fim da QT, teriam performance pior em comparação ao Grupo Controle.

As nossas observações, por outro lado, estão de acordo com alguns dos resultados já publicados na literatura, relacionados à efeitos não agudos da QT. Ahles et al. em 2010⁽³²⁾ compararam longitudinalmente mulheres tratadas com e sem QT e um grupo de mulheres sadias. Este estudo revelou que, após 18 meses do término do tratamento, não houve diferença entre os grupos nos domínios de memória verbal, visual e de trabalho, nem em velocidade de processamento. Miao et al.⁽¹²⁸⁾ não encontraram diferença no *Montreal Cognitive Assessment* (MoCa), teste para rastreio cognitivo, sensível para detecção de leves comprometimentos,⁽¹²⁹⁾ entre mulheres após três anos do tratamento com QT e controle sadias.

Existe grande variabilidade entre a composição de bateria de testes neuropsicológicos aplicados nos estudos de CRCI,⁽¹³⁰⁾ o que pode ser a causa da inconsistência entre os resultados.⁽⁴¹⁾ A revisão sistemática de Sousa et al.⁽³⁵⁾ identificou 20 diferentes medidas aplicadas na investigação de 9 domínios cognitivos em estudos longitudinais de imagem investigando CRCI. Outra variável importante é quando o teste é aplicado. A revisão de Dijkshoorn et al.⁽¹³¹⁾ sobre a prevalência de déficit cognitivo em sobreviventes do câncer de mama mostrou que há grande variação nos resultados no decorrer do tempo da doença e do tratamento. Interessantemente, esta revisão aponta para o fato de que uma em cada quatro mulheres com câncer de mama demonstravam algum déficit cognitivo antes mesmo do início do tratamento. Já no curso de maior prazo, os resultados desta revisão mostram desfechos de estudos com resultados dispares,

sendo reportados tanto redução quanto aumento de pontuação de desempenho em testes cognitivos em relação a pontuação observada antes do tratamento.

A nossa análise de componentes do questionário RAVLT demonstrou diferença significativa entre os grupos nas tentativas 3 e 4, além da lista distratora, onde as pacientes levaram mais tempo para recordar as palavras. Porém, essas diferenças não aparecem na continuação da avaliação, ou seja, quando a paciente é solicitada a recordar a lista completa de palavras, sua performance final é semelhante ao Grupo Controle. E neste sentido, encontramos na literatura relatos que o domínio de memória verbal pode ser o mais atingido nas mulheres tratadas por câncer de mama. A metanálise realizada por Underwood et al.⁽¹³²⁾ demonstrou que este é o domínio de pior performance em mulheres tratadas com THA em comparação com controles saudáveis e mulheres tratadas com QT. Já em seu trabalho com mulheres acima de 60 anos, observando um grupo que fora tratado apenas com THA entre o início do tratamento e após 1 ano,⁽¹³³⁾ este mesmo grupo encontrou diferença significativa no RAVLT, com piora no decorrer do tempo. Este estudo também observou que o desempenho não estava correlacionado com idade, mas sim com o índice de depressão, o qual também aumentou significativamente neste mesmo período. Nossa observação, por sua natureza transversal, permite apenas especular se esta diferença pode ser um indício inicial de um déficit efetivo relacionado as queixas das pacientes.

Em 2011, a ICCTF publicou o guia de recomendações para harmonização de estudos em CRCI,⁽⁸⁷⁾ e em 2018, estas recomendações incluíram o uso de neuroimagem.⁽⁸⁸⁾ Este esforço visa uma padronização entre os estudos para que os resultados possam ser mais bem comparados. Nas considerações relacionadas ao rastreio cognitivo, a incorporação de baterias de testes neuropsicológicos nos domínios de atenção, memória e função executiva é fortemente recomendada. Nosso estudo incluiu, na série de testes neuropsicológicos, as versões traduzidas e validadas dos testes recomendados pela ICCTF, estando de acordo e contribuindo para a força tarefa.

Na bateria de testes aplicados em nosso estudo, o CESD, instrumento para a avaliação de sintomas de depressão, apresentou diferença entre os grupos Controle e Paciente. Neste questionário, o Grupo Paciente marcou média de 21 pontos, ficando acima da nota de corte,⁽¹⁶⁾ e acima da pontuação média do Grupo Controle (9; valor-p=0,001).

A depressão é a terceira causa não fatal de perda de saúde em ambos os sexos, em ascensão nos últimos 30 anos.⁽¹³⁴⁾ Na população sobrevivente de câncer

de mama, chega a 50% de incidência no primeiro ano após o diagnóstico.⁽¹³⁵⁾ No entanto, a maioria dos estudos em CRCI não apresentam diferença entre os grupos estudados em relação a sintomas depressivos. A revisão sistemática de Sousa et al.,⁽³⁵⁾ que abordou estudos longitudinais de neuroimagem em CRCI, identificou 13 estudos que acessaram o domínio de depressão nas participantes. Destes, apenas dois relatam diferença neste quesito entre os grupos estudados. A pesquisa conduzida por Carreira et al.⁽¹³⁶⁾ com mais de 55 mil mulheres no Reino Unido, buscou associação entre a sobrevivência de mulheres com câncer de mama e saúde mental, em comparação com mulheres pareadas por idade e sem histórico de câncer. Os resultados mostraram que, após o tratamento de câncer, existe maior risco para depressão, fadiga e alterações do sono (além de ansiedade, dor, necessidade de opioides e disfunção sexual). O risco de depressão segue alto até 4 anos após o diagnóstico. Já o risco para fadiga e alterações do sono continua elevado ao menos até 5-10 anos após o diagnóstico.

Não incluir participantes com sintomas depressivos nos estudos de CRCI pode representar um viés de seleção, na tentativa de retirar este fator confundidor,⁽¹³⁶⁾ dado que há associação entre piores sintomas depressivos com pior performance cognitiva.⁽¹³⁷⁾ Em nossa amostra também observamos maior pontuação no questionário CESD, corroborando a observação de que as sobreviventes do câncer de mama apresentam, de fato, componente emocional distinto da população normal. Nosso trabalho contribui neste sentido, com grupos diferentes nos sintomas de depressão. Além disso, nossa amostra saudável (Grupo Controle) não apresentou pontuação basal no CESD teve média não próxima a zero, provavelmente refletindo a prevalência dessa condição mental na população.

Em relação ao IQSP, índice que avalia a qualidade de sono no último mês, o Grupo Controle obteve pontuação maior que o Grupo Paciente (médias de 21,8 e de 16,4, $p=0,003$, respectivamente) que significa quanto maior o valor obtido, melhor a qualidade do sono. O estudo longitudinal de Ng et al.⁽³⁸⁾ com mulheres diagnosticadas com câncer de mama em Singapura, mostrou que a insônia é pior no período de tratamento quimioterápico, melhorando após o término e no seguimento de 15 meses. Porém, Carreira et al.⁽¹³⁶⁾ demonstraram em sua coorte que os transtornos do sono podem permanecer até 10 anos após o diagnóstico do câncer de mama. Há também grande associação dos distúrbios do sono com queixas subjetivas das pacientes com câncer de mama,⁽¹³⁸⁾ porém não encontramos associação descrita com testes cognitivos objetivos e/ou de neuroimagem na investigação do CRCI. Assim, acreditamos que este

é um fator que precisa ser levado em conta dada sua prevalência e a sua extensão durante a sobrevida das pacientes, sendo um fator de significativa associação com a CRCI.⁽¹³⁹⁾ Além disso, a qualidade do sono é uma característica modificável, podendo ser alvo de intervenções para bem estar desta população. De maneira interessante, há indícios de que a relação entre a qualidade do sono e o câncer de mama inicia-se antes mesmo do desenvolvimento da doença. O estudo publicado em 2021 por Liu et al.⁽¹⁴⁰⁾ avaliou mais de 200 mil mulheres com câncer de mama de uma coorte em Taiwan. Estes autores observaram que a insônia está associada com aumento do risco de câncer de mama, e que a incidência deste câncer é maior nas pessoas que usam medicação para o sono.⁽¹⁴⁰⁾ Um estudo anterior, com 22 mil mulheres, apontou para um detalhe interessante em relação à esta observação: que a insônia e não o uso de medicação para dormir está associada ao maior risco de câncer de mama.⁽¹⁴¹⁾

Os resultados da aplicação do teste BFI, inventário para avaliação de intensidade e impacto da fadiga nas últimas 24 horas, apresentou diferença entre os grupos: o Grupo Controle apresentou menor índice de fadiga que o Grupo Paciente (médias de 25,9 x 40,3, $p=0,041$, onde maior pontuação refere-se a maior índice de fadiga). A fadiga relacionada ao câncer é uma condição multidimensional.⁽⁴⁰⁾ É a queixa reportada como mais preocupante pelas mulheres com câncer de mama.⁽¹⁴²⁾ Askren et al.⁽¹⁴³⁾ compararam mulheres tratadas com e sem QT, e um grupo de mulheres saudáveis, em relação a rede executiva frontal obtida por RMf. Os resultados mostraram que, no grupo tratado com QT, os níveis auto-reportados de fadiga eram maiores e a eficiência na rede executiva frontal era reduzida na comparação com os outros grupos, antes mesmo do tratamento iniciar. Além disso, estes autores observaram que a redução da eficiência nesta rede era o melhor preditor de queixas de fadiga pós-tratamento que a própria QT. Outros estudos também apontam para o fato de que mudanças funcionais do córtex fronto-parietal são contribuidores importantes da fadiga relacionada ao câncer.⁽¹⁴⁴⁾

Menning et al.⁽¹⁴⁵⁾ observaram que quando os índices de fadiga eram adicionados aos modelos estatísticos de imagem estrutural e funcional do cérebro, as diferenças entre os grupos estudados deixavam de ser significantes (estes achados, bastante semelhantes as nossas observações, são discutidos mais a frente em um tópico dedicado). Sabe-se que há pouca associação entre os índices de fadiga e a performance em testes neuropsicológicos,⁽¹⁴⁶⁾ porém é mais comum observar a associação de fadiga com queixas subjetivas autorreferenciadas.⁽¹⁴⁷⁾ Considerando que os questionários para

investigação de fadiga sejam, como as demais queixas subjetivas, intrinsecamente autorreferenciados, as hipóteses neurobiológicas da fadiga associada ao câncer e do CRCI podem estar sobrepostas. Assim a relação causa-efeito ou de origem desta condição precisa de mais estudos para ser elucidada. Acreditamos que nosso trabalho contribui para demonstrar a importância da inclusão da medida de fadiga na investigação de CRCI e seu impacto quando da comparação de variáveis biológicas.

O construto desta tese foi baseado na presença de queixas cognitivas persistentes que algumas mulheres apresentam após tratamento com QT para câncer de mama. Realizamos a quantificação destas queixas por meio dos instrumentos FACT-Cog e FACT-B e consideramos questionários relacionados à depressão, qualidade de sono e de fadiga. A associação entre estes questionários também com as pontuações dos testes neuropsicológicos está discutida no artigo com os resultados desta tese (Sanches et al., submetido).

Boscher et al.⁽¹⁴⁸⁾ estudaram a associação do FACT-Cog com outros fatores psicológicos e sociais. A análise das respostas de 1.393 sobreviventes de câncer de mama da França mostrou que 47% das respondentes tinham queixas cognitivas após uma média de 2,58 anos do fim do tratamento. Essas mulheres eram mais jovens, em licença médica, e que também reportavam mais sintomas de ansiedade, depressão, fadiga e sinais de transtorno de estresse pós-traumático. Há forte associação das queixas com a realização de tratamento quimioterápico, dentre os tratamentos citados. O trabalho de Syarif, et al.,⁽¹⁴⁹⁾ corrobora com a associação da QT e queixas cognitivas. Eles compararam o FACT-Cog entre três grupos: mulheres pós-câncer de mama com e sem tratamento por QT, e um grupo sem histórico de câncer. Os resultados mostraram que as mulheres que fizeram QT apresentavam menores pontuações que as mulheres não submetidas a QT. Assim, uma vez que utilizamos a mesma escala é possível comparar as médias das participantes em nosso estudo (Grupo Paciente) com as reportadas por estes autores relativas ao grupo tratadas com QT (grupo I).

As quatro sub-escalas do FACT-Cog, apresentaram médias menores das participantes do Grupo Paciente de nosso estudo em relação as médias do grupo semelhante da publicação de Boscher et al.⁽¹⁴⁸⁾ Em déficits cognitivos percebidos, foram 29,8 pontos em média de nossas participantes contra 48,1 da publicação. Sobre o impacto dos déficits cognitivos percebidos na QOL, foram 7,14 pontos em média de nossas participantes contra 8,8 na publicação. Sobre comentários de outros, foram 14,1 pontos em média de nossas participantes contra 14,4 da publicação. Em habilidades

cognitivas percebidas, foram 10,8 pontos em média de nossas participantes contra 15,6 da publicação. O estudo contou com sobreviventes com mediana de 2,58 anos de tempo pós-tratamento curativo de câncer (0,08 a 33 anos). Mesmo considerando o grande intervalo incluído no trabalho (fases aguda e tardia), as participantes do nosso estudo tiveram percepção pior de seu quadro, de forma que nos parece que estes distúrbios possam ser persistentes.

Um dado importante foi divulgado por Janelins et al.⁽¹²⁾ Este estudo longitudinal utilizou dados do FACT-Cog em um grupo de mulheres com câncer de mama, antes e após a realização da QT e realizou a comparação com mulheres sem câncer, nestes mesmos intervalos. O resultado mostrou que a pontuação no FACT-Cog pré-QT era mais baixa para as pacientes que para os controles. Houve forte associação entre os resultados do FACT-Cog e a pontuação em questionários de depressão ansiedade, além dos fatores idade, reserva cognitiva e raça. Este dado mostra que a percepção da piora cognitiva acontece de maneira associada à percepção de sintomas relacionados a depressão e/ou ansiedade em pacientes com diagnóstico do câncer.

Os direcionamentos para pesquisas em CRCI apresentados pela ICCTF⁽⁸⁸⁾ não mencionam utilização de instrumento específico para avaliação de autopercepção de queixas cognitivas. Sem um padrão estabelecido para esta avaliação, a diversidade nos instrumentos utilizados e como a medida é reportada dificulta a comparação entre os estudos.⁽⁸⁸⁾ Cheung et al.⁽¹⁵⁰⁾ realizaram trabalho relataram como diferença mínima clinicamente importante a diferença de 6,9 a 10,6 pontos em medidas longitudinais do FACT-Cog, como piora dos sintomas cognitivos.

Tem-se realçado a importância da realização de bateria de testes que avaliem a performance objetiva da cognição juntamente com avaliações emocionais e de auto-percepção de sintomas.^(151,152) A pouca associação entre testes objetivos e subjetivos sugere que os testes-padrão de avaliação cognitiva não reproduzem situações do dia a dia vividas pelas pacientes, onde as dificuldades impactam a QOL destas mulheres.^(36,41) É possível que as queixas reportadas sejam⁽³⁶⁾ indicadores de estresse psicológico e não de déficit cognitivo.⁽¹²⁶⁾ Nossos dados, ainda que de amostra transversal, adicionam a literatura resultados de medidas objetivas e incluem as queixas subjetivas de declínio cognitivo, além de associar fatores que impactam fortemente este último (depressão, qualidade do sono e fadiga) e seu impacto em imagem de difusão cerebral por RM. Acreditamos que essa abordagem global, somada a medidas longitudinais, esteja consoante ao indicado para os estudos do CRCI.

É valido mencionar que relatos de queixas cognitivas, sintomas de fadiga, alteração de sono e depressão também são observados no período de menopausa, embora a literatura sobre associação entre idade da mulher quando cessada a menarca e performance cognitiva apresente resultados contraditórios.⁽¹⁵³⁾ Já em mulheres em que a menopausa foi causada pela QT, o estudo de Vega et al.⁽¹⁵⁴⁾ concluiu que os sintomas da menopausa podem contribuir para a maior queixa cognitiva após QT por câncer de mama, mas não com o déficit cognitivo persistente. Em nossa amostra, 23 mulheres do Grupo Paciente (N total=27) relataram estar em menopausa. Não possuímos o *status* das mulheres do Grupo Controle. Considerando o tempo médio pós-QT de 3 anos, acreditamos que os efeitos da menopausa não influenciaram nos resultados deste grupo.

4.3 Dados de tensores de difusão

Na análise comparativa entre os grupos Controle e Paciente não encontramos diferenças. Portanto, estes resultados não confirmam nossa hipótese sobre as diferenças entre os grupos nas medidas de MD e FA.

Na literatura, os trabalhos em CRCI utilizando DTI referem medidas de MD maiores nesta comparação, geralmente acompanhados de menor medida de FA. Isto ocorreu em estudos comparando paciente pós-QT e controles saudáveis,^(124,155) em estudos com a inclusão de Grupo Paciente não tratado com QT^(89,91,145) e em estudos longitudinais.^(82,83,89,92,119) Em nosso estudo, não encontramos diferenças entre os grupos na medida de FA, considerando na análise estatística as pontuações dos questionários CESD, IQSP e BFI como fatores de confusão.

Poucos trabalhos de imagem avaliam a fadiga e qualidade de sono das participantes e as consideram na comparação entre grupos de pacientes e controles. Uma exceção a ser considerada é o estudo de Menning et al.,⁽¹⁴⁵⁾ que obtiveram resultado similar ao nosso, quando controlaram sua análise de DTI pela pontuação do BFI, relacionado a fadiga: embora o desenho experimental deste estudo tenha sido diferente. Aqueles autores realizaram exames de imagem e testes neuropsicológicos em mulheres após a cirurgia para câncer de mama e antes de qualquer tratamento, além de um grupo de mulheres sadias. As diferenças em FA (diminuído) e MD (aumentado) observadas na comparação entre pacientes e controles não sobreviveram quando a

pontuação no questionário de queixas de fadiga foi levada em consideração. Em nosso trabalho, além de reproduzir este achado em linhas gerais, adiciona mais um fator importante: que essa observação também ocorre após 3 anos do término do tratamento e em mulheres com escolaridade menor. Gullett et al.⁽¹⁵⁶⁾ mostram que, em um seguimento de mulheres tratadas com QT por 2 anos, a pior performance cognitiva das participantes foi associada a maior severidade da fadiga. O ápice desta severidade ocorre durante o tratamento e até o sexto mês posterior, voltando aos índices pré-tratamento em um ano. Este cenário mostra que há uma relação funcional entre fadiga e cognição, e que a QT por si só parece não produzir fadiga persistente. Assim, acreditamos que medidas de fadiga são variáveis vitais para modulação de resultados em estudos e devam ser consideradas nas análises por imagem do CRCI.

Com relação a depressão, observamos que, na literatura de CRCI investigada por imagem, os desenhos de estudo geralmente não apresentam diferenças em relação a estes sintomas entre os grupos. Assim, esta variável tem sido excluída do modelo de análise. A publicação de Tong et al.⁽⁹²⁾ é um exemplo. Comparando um grupo de mulheres com câncer de mama com e sem tratamento por QT longitudinalmente, estes autores verificaram piora no FACT-Cog, no teste de RAVLT e queda do FA apenas no grupo tratado por QT, após 6 meses do fim do tratamento, em comparação com o momento antes da QT. Na discussão do artigo, porém, os autores atentam para o fato dos grupos serem semelhantes em sintomas de depressão, e por isso, o fator não foi utilizado como covariável. Vardy et al.⁽¹⁵⁷⁾ realizaram estudo com RM funcional e utilizaram o FACT-Cog para dividir o grupo tratado com QT em com e sem queixas, além de um grupo sem QT. Embora os grupos tenham apresentado diferenças entre si em relação a fadiga e em sintomas de depressão e ansiedade, e os autores destacarem a importância de acessar essas medidas em mulheres com queixas cognitivas após QT, não realizaram a análise com essa covariável, apontando este fato como uma das limitações do trabalho. Neste cenário, acreditamos que a não inclusão de variáveis comuns na população oncológica pode influenciar resultados como o de De Ruiter et al.⁽⁸⁹⁾ que comparou mulheres tratadas sem QT com mulheres submetidas a um tratamento específico de QT. As imagens adquiridas 9,5 anos após o término do tratamento, mostraram diferenças em MD e AD (maiores) e FA (menor) nas mulheres tratadas com QT do que nas tratadas sem QT. Os grupos não eram diferentes em sintomas de depressão, ansiedade e queixas subjetivas, que por isso, não foram considerados como covariáveis no modelo de análise da difusão. É importante entender

que a seleção de mulheres pode ser diferente da adotada atualmente na definição de CRCI, o que explicaria o perfil daquela amostra de pacientes sem sinais de depressão. Outra possibilidade são fatores de contexto cultural que podem implicar em interpretações diferentes das questões nos questionários aplicados.

Neste trabalho também realizamos a análise exploratória de dados, sem controlar pelos questionários, para investigar qual seria o impacto das variáveis de controle utilizadas para responder aos objetivos da tese. Nesta exploração, encontramos diferenças entre os grupos, onde as medidas de MD e AD foram menores no Grupo Paciente principalmente nas regiões de frontais e temporais, bilateralmente. As regiões de diferença na medida de MD, menores no Grupo Paciente, incluem o fascículo fronto-occipital inferior direito, desde a região mais anterior do lobo frontal, seguindo pelo fascículo uncinado, e a parte anterior da corona radiata, próximo ao ramo anterior da capsula interna. Nesta região, os *voxels* se distribuem no corpo caloso sem ultrapassar a linha média e terminam na região de transição fronto-parietal. Embora estas áreas sejam coerentes com nossa hipótese anatômica, a diferença não persistiu na análise controlada. Estes resultados exploratórios permitem especular se a razão de observações semelhantes reportadas na literatura não teriam sido fruto, justamente, da decisão de não controlar estatisticamente grupos de pacientes e controles – ou de diferenças na interpretação de questionários subjetivos autorreferidos. E assim poderia ser estas as possibilidades para entender como, na literatura, estas mesmas áreas também tenham apresentado diferenças com medidas de MD maiores para as amostras de pacientes analisadas.^(83,91)

Outra possível explicação para a discordância entre nossos resultados e a literatura é o tempo entre o término da QT e o momento da aquisição das imagens. Parte dos estudos realizou a aquisição das imagens no período de até 6 meses após o término da QT.^(83,91,92,119,145,155) Assim, os dados podem na verdade refletir um estado inflamatório ainda resultante da ação da QT, já que a medida de FA possui caráter não específico, apesar de altamente sensível.⁽⁵⁸⁾ Em nossa amostra, a média entre o fim da QT e a aquisição da imagem foi de três anos. O trabalho de Billiet et al.⁽⁸²⁾ acompanhou as pacientes por imagem e questionários na fase aguda⁽⁸³⁾ e posteriormente, em média 3-4 anos após o tratamento. Em comparação com um grupo não tratado com QT e um grupo de mulheres sem câncer, observaram aumento nos valores de FA em relação as medidas obtidas em na fase aguda, com interação do fator tempo. Já na comparação transversal entre os três grupos após 3-4 anos, não houve

diferença em nenhuma das medidas de difusividade, semelhante ao nosso resultado controlado.

Chamamos atenção ao fato que, na coorte de Billiet et al., os grupos não eram diferentes em relação as queixas cognitivas. Em nossa interpretação, o estudo incluiu mulheres que se recuperaram completamente dos sintomas da fase aguda, o que refletiu no resultado sem diferença entre os grupos. Com isso, podemos especular que as diferenças reportadas em nosso trabalho na medida de MD (não controlada), reflitam mais especificamente as queixas persistentes do que os efeitos mais agudos da QT: sem diferenças entre os grupos no FA, porém com aumento da difusividade média nas regiões anatômico funcionais relacionadas a cognição, função executiva e memória.

Ainda a análise exploratória, sem controlar pelos questionários, os resultados da medida de AD foram menores no Grupo Paciente em relação ao Grupo Controle. Sem a inclusão dos fatores de controle adequados, teríamos um resultado que confirmaria a nossa hipótese a priori, assim como a ausência de diferença da medida RD entre os grupos. Em duas publicações do grupo de Deprez et al.^(83,91) foi observado aumento de RD no grupo de pacientes. Este resultado pode estar ligado, assim como discutido anteriormente, ao pouco tempo da realização da imagem após o término da QT. A medida de RD parece refletir diferenças na estrutura mielínica no entorno dos axônios. Assim, danos desta estrutura aumentam o trânsito de moléculas no sentido perpendicular ao trato, influenciando também as medidas de FA e MD. Neste mesmo sentido, quando Zhang et al.⁽¹²⁴⁾ investigaram mulheres com câncer de mama tratadas com regime específico de QT e com média de um ano e meio após o término do tratamento, em comparação com um grupo de mulheres sadias, encontraram valores menores de AD no grupo de pacientes, além menores valores de FA e maiores valores de RD. Observando estes achados, a hipótese de plasticidade ou recuperação apresentada por Billiet et al.⁽⁸²⁾ ainda se aplica: a janela de um ano e meio após QT não foi suficiente para recuperação da mielina (refletindo no RD maior nas pacientes), porém, o processo inflamatório resultante do tratamento está em declínio, contando ainda com proteínas, interleucinas e micróglia no entorno dos axônios, influenciando no valor menor de AD. Interessantemente, Lepage et al.⁽⁷⁵⁾ encontraram em sua coorte longitudinal, diminuição de volume de SC após 6 meses da QT. Após um ano e meio, verificou a recuperação de 50% deste volume. Embora não tenha encontrado diferença no volume de SB entre pacientes e controles sadias, e não ter estudado sua microestrutura, esta

recuperação no período similar ao trabalho de Zhang et al.⁽¹²⁴⁾ talvez justifique os menores valores de AD, com maior atividade ocorrendo no peri-espaço neuronal.

Não encontramos correlação entre as medidas de difusividade e os testes neuropsicológicos. Com isso, não confirmamos nossa hipótese de que haveria associação e a possível relação direta da alteração microestrutural com as queixas apresentadas pelas pacientes, na correlação entre variáveis biológicas e comportamentais.

Este resultado também foi observado no estudo longitudinal de Menning et al. de 2018,⁽¹¹⁹⁾ que fez a comparação entre mulheres tratadas com e sem QT, e mulheres saudáveis. Eles realizaram imagens antes do início do tratamento e após 6,5 meses do término deste. Os resultados mostraram queda de FA no SLF no grupo com QT comparado com o grupo sem QT. Não foram encontradas diferenças entre os grupos na observação do cérebro todo. Também não houve correlação entre os questionários neuropsicológicos e de autopercepção, com as medidas de difusividade.

Até aqui seguimos a discussão de nossos achados frente às observações da literatura que reportaram metodologias semelhantes às utilizadas nesta tese. Cabe comentar a literatura que trata de bases biológicas de alterações comportamentais, tendo em vista ampliar o entendimento do mecanismo que possa estar subjacente à CRCI.

Uma teoria aponta que as citocinas pró-inflamatórias são as responsáveis pelo quadro de CRCI.^(23,25) No cérebro, a resposta ao insulto vem principalmente das células da glia, entre elas o oligodendrócito, responsável pela mielinização dos axônios do SNC. Em um evento de inflamação persistente, fatores mediadores da inflamação podem levar a danos no neurônio e glia⁽¹⁵⁸⁾ e com isso, influenciar as medidas de difusão. Este efeito já foi descrito em animais, com a neuro inflamação deflagrada com uma frequente combinação de quimioterápicos,⁽¹⁵⁸⁾ e nas proximidades de lesões de esclerose múltipla.^(159,160) Assim, a modulação deste processo inflamatório desde a instalação do câncer até o fim do tratamento pode explicar os diferentes resultados de difusividade, principalmente até o sexto mês após o término da QT. Após este período, a maioria das mulheres recupera-se, tanto cognitivamente quanto inflamativamente, levando a medidas de difusividade semelhantes a mulheres de mesma idade e características. É possível que a falha no mecanismo de recuperação da resposta inflamatória possa ser responsável pela manutenção das queixas cognitivas em algumas mulheres, dada a variabilidade da resposta inflamatória entre os indivíduos –

esta inclusive é a nossa crença. Recentemente, pesquisadores associaram altos índices de inflamação periférica com queda em índices de difusividade no cérebro de pacientes com depressão maior em áreas cortico-límbicas,⁽¹⁶¹⁾ corroborando com o relatado aumento de sintomas depressivos durante inflamação.⁽¹⁶²⁾ Este também é um mecanismo biológico explorado para entender o quadro de fadiga relacionada ao câncer,⁽⁴⁰⁾ com a ação inflamatória por via do eixo hipotálamo-adrenal, ou por sua influência no sistema imune. A sobreposição de redes de função executiva e memória, geralmente nas porções parieto-frontais, e áreas ligadas a autopercepção e emoções, como o cíngulo anterior e posterior.

Ainda neste contexto, o trabalho de van der Willik et al.⁽¹⁶³⁾ comparou 166 sobreviventes de câncer de mama após em média 20 anos do tratamento quimioterápico com mulheres sem câncer, em testes neuropsicológicos e marcadores inflamatórios. Seus achados foram de associação de um menor índice de cognição global com marcadores inflamatórios mais altos no grupo de mulheres pós-câncer. Em termos de neuroimagem, Koppelmans et al.⁽⁸⁴⁾ estudaram um contexto muito semelhante em termos de grupo e tempo pós-QT. Os resultados foram a significativa diminuição do volume cerebral total e do volume de SC no grupo de mulheres pós-câncer (que também tinham pior desempenho cognitivo,⁽¹²⁰⁾ chegando a um efeito de 4 anos no volume deste ano. Interessantemente, van der Millik relatou um efeito cognitivo de 3,6 anos em seu artigo.

A diminuição de volume de SC pode vir de uma supressão da neurogênese, causando falha na reposição de células degeneradas,⁽⁴¹⁾ ou por desregulação do sistema imune, como sugerido.⁽¹⁶³⁾ Em ambos os casos, há processo inflamatório ativo, assim como discutido anteriormente, sendo o fator responsável pela manutenção das queixas cognitivas em um grupo de mulheres após o câncer de mama. Este processo neuro inflamatório é conhecido como contribuidor de patogênese e progressão na doença de Alzheimer, na demência fronto-temporal, degeneração córtico-basal,⁽¹⁶⁴⁾ todas com progressivo comprometimento cognitivo.

As células gliais também devem ser consideradas neste cenário, já que formam o primeiro combate a entrada de substâncias estranhas ao SNC, além de secretarem diversos fatores que influenciam na sobrevivência do neurônio (pró-inflamatórios, quimiotáteis e neurotóxicos, por exemplo).⁽¹⁶⁵⁾ A micróglia tem dinamismo em sua gênese e substituições, importante para modular atividades neuronais,⁽¹⁶⁶⁾ além de ser mediadora da neurotoxicidade dopaminérgica. No CRCI, também se investiga o

comprometimento da chegada da dopamina ao lobo frontal. Em nosso meio, Vitor et al.⁽¹⁶⁷⁾ estudaram parte de nossa amostra populacional, utilizando técnica de imagem nuclear com radio-traçador para transportador de dopamina seletivo (TRODAT). O resultado mostrou que as mulheres do Grupo Paciente tinham menor captação do rádio fármaco em núcleos estriados em comparação com as mulheres do Grupo Controle.

Por fim, considerando que não observamos diferenças entre os grupos em parâmetros de DTI, cabe comentar a respeito do poder estatístico para afirmar se a ausência do efeito observado aqui é generalizável para a população de mulheres com CRCI. As nossas amostras foram formadas por um Grupo Controle com 21 mulheres e um Grupo Paciente com 27 mulheres. Este número é considerado suficiente para que a aplicação de tratamento estatístico atenda as premissas de generalização. A literatura referente a estudos de pacientes com CRCI utilizando métodos de imagem consultada para esta tese incluiu estudos com número de participantes variando entre $N=9^{(155)}$ até $N=52^{(157)}$ em estudos transversais e $N=30$ em estudos longitudinais.⁽³⁵⁾ Números maiores de participantes, portanto, são pouco frequentes possivelmente por não serem viáveis considerando critérios de seleção e restrições, como por exemplo acesso de pacientes. Neste sentido é importante sabermos qual é o N amostral suficientes para garantir poder estatístico em estudos de DTI. O trabalho de Fan et al.⁽¹⁶⁸⁾ estudou o tamanho de amostra necessário para detectar diferenças entre dois grupos na medida de FA, considerando um tamanho de efeito de 10% e um valor- $p=0,05$. Seu resultado mostrou que 15 pessoas por grupo são suficientes para que as diferenças encontradas sejam generalizáveis para a população. Este resultado é similar ao de outro estudo que avaliou a média de tamanho de amostra em trabalhos envolvendo difusão (entre outras técnicas), publicados em revista especializada de RM entre 2017 e 2019.⁽¹⁶⁹⁾ A maior parte dos trabalhos está entre um e dez participantes, e em difusão a maior amostra foi de 20 pessoas. Acreditamos que, com o devido controle de variáveis como equipamento, protocolo e processamento, nossa amostra tem as características desejadas para poder estatístico suficiente. Desta maneira, o fato de que as diferenças de DTI não tenham atingido a significância estatística escolhida (5%) deve ser considerado como uma evidência para que sejam buscadas outras hipóteses para explicar as diferenças entre os grupos de pacientes e controles. Interessante notar – conforme já mencionado – que a ausência de efeito é apenas observada na comparação de grupos controlando-se pelas variáveis relacionadas às queixas. A nossa análise

exploratória resultou em observações semelhantes à reportada pela literatura que fez análises sem variáveis de controle na comparação.

E como sugestão a partir de nossa experiência durante a realização desta tese, acreditamos que o CRCI requer maior valorização no seguimento do câncer de mama. A persistência do quadro afeta a QOL das pacientes, suas atividades diárias e sua retomada profissional. Embora não ser possível estabelecer biomarcadores que indiquem objetivamente a extensão deste quadro, a avaliação multiprofissional antes da QT parece ser o caminho. A detecção de sinais de depressão, distúrbios do sono e fadiga são importantes preditores da persistência das queixas cognitivas. A intervenção precoce nestes fatores pode ser fundamental para minimizar o quadro, enquanto buscam-se mais respostas sobre o complexo mecanismo envolvido no CRCI.

4.4 Limitações

Nosso trabalho apresenta algumas limitações. Devido a pandemia de COVID-19, não conseguimos recrutar o número suficiente de mulheres para compor o Grupo Paciente sem queixas. Existem poucos estudos comparando os grupos com e sem queixas persistentes, nesta janela de 3 anos após a QT. Acreditamos que a comparação de dados de DTI a respeito da microestrutura cerebral entre mulheres com a mesma doença de base, submetidas ao mesmo tratamento – porém com diferentes desfechos – pode trazer novas informações a respeito da persistência do CRCI.

O caráter transversal de nosso estudo não permitiu acessar características das participantes em momentos importantes como no momento do diagnóstico do câncer e no pós-tratamento imediato. Estudos longitudinais são incentivados pela força tarefa internacional para estudo do CRCI.⁽⁸⁸⁾ Alguns trabalhos mostram que mulheres com câncer de mama apresentam menor integridade de SB antes de iniciar o tratamento, em comparação com controles sadios,⁽¹⁴⁵⁾ além de índices de depressão e percepção de funções executivas piores. Existem dúvidas se os procedimentos da cirurgia para retirada do tumor podem ser desencadeadores ou fatores relevantes para desenvolvimento do CRCI, a depender dos fatores de risco da mulher. Estes fatores numa construção longitudinal podem trazer informações relevantes na predição de declínio cognitivo e ou sua persistência após o tratamento oncológico.

Não obtivemos acesso ao prontuário retrospectivo das mulheres do Grupo Paciente. Por isso, não pudemos acessar duas informações relevantes: o tipo histológico do tumor e o regime de QT que cada uma foi submetida. Esta limitação também é observada em parte dos estudos que utilizam neuroimagem para investigar CRCI. A prescrição da QT é de caráter individualizado, baseado principalmente no tipo de receptor expresso pelo tumor. A grande revolução nos regimes quimioterápicos ocorreu nos anos de 1990, com a introdução dos taxanos. Embora os dois centros de onde as mulheres do Grupo Paciente foram recrutados utilizem as diretrizes do Ministério da Saúde brasileiro em relação as terapias para o câncer de mama, não podemos afirmar se e quantas mulheres foram submetidas a tratamentos mais modernos como o trastuzumab (imunoterapia contra domínio extracelular dos tumores tipo HER2).

Nosso Grupo Paciente apresentou diferentes regimes hormonais pós-QT. Não foi possível a separação do grupo por tipos de hormonioterapia. Entretanto, em análise *post hoc* verificamos que não havia diferença entre as medias de queixas das mulheres em tratamento com tamoxifeno e das mulheres que não usam THA (dado não publicado). A ação ambígua do tamoxifeno, comportando-se como antagonista na presença de estradiol endógeno e agonista na ausência deste, pode interferir no contexto cognitivo.⁽¹³²⁾ O estudo TAILORx⁽¹⁷⁰⁾ mostrou que a THA tem efeito na cognição de forma semelhante ao da QT, apenas sendo a percepção deste de forma mais gradual. O estudo de Underwood et al.⁽¹³³⁾ por outro lado, com pacientes idosas tratadas apenas com THA, mostrou efeito deletério do tratamento no domínio cognitivo da memória verbal, após um ano. Assim, outra questão a ser investigada é se existe diferença entre os principais agentes de THA, tamoxifeno e inibidores de aromatase (IA), em suas ações no cérebro. Os estudos pré-clínicos nesta área apresentam resultados ambíguos⁽¹⁷¹⁾ e os estudos em pacientes ainda não obtiveram sucesso em separar grupos de pacientes por estes dois tratamentos de forma randomizada. Avaliações preliminares indicam que não há diferença em domínios cognitivos entre os tratamentos,⁽¹³²⁾ porém, o aumento das prescrições destas medicações faz com que o acompanhamento a longo prazo das pacientes seja necessário para a definição deste prognóstico.

4.5 Desenvolvimentos futuros

A partir dos resultados desta tese e considerando a literatura recente, acreditamos que os seguintes caminhos podem ser interessantes para trazer maior conhecimento a respeito de efeitos da CRCI no cérebro.

A abordagem multiparamétrica: é citada na literatura como evolução necessária para entendimento dos mecanismos cerebrais da CRCI.⁽¹⁷²⁾ A observação conjunta de volume cerebral, função e microestrutura podem levar a novos horizontes na busca dos mecanismos da doença. O trabalho de Wang et al.⁽¹⁷³⁾ por exemplo, mostrou redução da atividade frontal durante tarefa de memória (*n-back*) no grupo de pacientes em comparação com mulheres sem câncer. As áreas reportadas na RM funcional se sobrepõem as que apresentam diminuição da difusividade média e axial, podendo implicar em correlação estrutural e funcional.

O estudo da conectividade funcional, por meio de medidas obtidas por imagens de RM em estado de repouso. Kardan et al.⁽¹⁷⁴⁾ utilizaram esta sequência para testar quanto o tratamento quimioterápico afetava os padrões de conectividade e como isto poderia estar ligado aos testes cognitivos objetivos e subjetivos. Os resultados mostraram uma diminuição da conectividade funcional da rede parieto-frontal que acompanha a evolução do tratamento, sendo o impacto maior em quem recebe QT, porém também ocorrendo em nas mulheres que receberam outro tipo de tratamento. Existe uma recuperação após 7 meses do término do tratamento. Com a análise mediada, concluíram que a redução da conectividade é um sintoma separado da diminuição da capacidade cognitiva medida pelos testes. Phillips et al.⁽¹⁷⁵⁾ encontraram em seu trabalho de conectividade, que várias conexões da rede padrão de conexão são atingidas pela QT, com retomada ineficiente ou lenificada de suas funções. Neste cenário, as medidas de conectividade parecem refletir melhor a base biológica do CRCI do que os testes neuropsicológicos. Dado o caráter multidimensional do CRCI, a abordagem de conectividade funcional pode ser interessante para identificação ou geração de hipóteses.

A adição de algoritmos de aprendizado de máquina e inteligência artificial no estudo da CRCI é um desenvolvimento possível de se aplicar com diferentes dados. Em recente publicação, de Ruiter et al.,⁽¹⁷⁶⁾ realizaram testes neuropsicológicos e difusão em pacientes tratadas com e sem QT, e um grupo de mulheres sadias. As

medidas foram feitas antes e após 6 meses e 3 anos de tratamento. O grupo utilizou os valores de FA prévios ao tratamento como preditor das queixas, controlando por idade, fadiga, queixas cognitivas e quociente de inteligência. O resultado mostrou que o FA pré-tratamento prediz as queixas cognitivas no 6º mês e no seguimento de 3 anos, no grupo tratado com QT. Isto mostra que baixos valores de FA podem ser fator de risco para declínio cognitivo em mulheres tratadas com QT. Este é um passo importante no desenho do cuidado centrado no paciente, nas intervenções rápidas e até na escolha do regime quimioterápico ideal.⁽¹⁷⁶⁾ Já Kesler et al.⁽¹⁷⁷⁾ utilizaram algoritmos de aprendizado de máquina para determinar diferentes biotipos de performance cognitiva em testes objetivos, avaliando o conectoma cerebral regional. O estudo de Zhou et al.⁽¹⁷⁸⁾ testou modelos de regressão de aprendizado de máquina para tentar prever o risco de CRCI em uma população tratada com QT por câncer de cólon. Seu resultado mostrou que o modelo utilizando 14 preditores (idade, índice de massa corpórea, realização de colostomia, complicações, CRA, depressão, diabetes, pontuação de QLC-30, exercício, hipercolesterolemia, dieta, *status* de relacionamento afetivo, nível educacional e estágio da doença) podia prever 100% dos casos de CRCI. Interessantemente, o modelo utilizando 28 preditores teve performance pior. Assim, observamos que se trata de utilizar os preditores corretos, e não a quantidade aleatória deles. Esta informação é valiosa no desenho de estudos futuros.

Questões ambientais e sociais também devem ser analisadas para entendimento do CRCI. Kesler et al.⁽⁷⁹⁾ sugeriram em 2011 que mulheres expostas a fatos que declinam a reserva cognitiva, como educação, idade e ambiente são mais suscetíveis aos efeitos da QT nas funções executivas. Temos como exemplo o estudo conduzido na Dinamarca, que relatou ausência de queixas cognitivas após 7-9 anos de QT em pacientes idosas que, em sua maioria, possuía entre 11 e 17 anos de estudo formal.⁽¹⁷⁹⁾ A porcentagem de queixas encontradas na coorte é similar a população em geral. um outro estudo no mesmo país, coletou dados antes do início da QT e após 6 meses⁽¹⁸⁰⁾ e não encontrou indícios de perda cognitiva neste intervalo. Porém, as diferenças sociais entre Dinamarca e Brasil são profundas. Segundo relatório da *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD), 79% da população dinamarquesa tem o ensino médio completo contra 49 no Brasil. Noventa e cinco por cento dos dinamarqueses estão satisfeitos com a qualidade da água e a renda média per capita é de US\$ 29.606 por ano. No Brasil, a satisfação com a qualidade de água cai abaixo da média estipulada pela OECD (73%), assim como a renda per capita (US\$

33.604). Acreditamos que estes fatores podem contribuir para que as mulheres que realizam QT e vivem em países com menor QOL, tenham índices de depressão e ansiedade maiores e isto irá impactar na recuperação de seu processo cognitivo após o término do tratamento oncológico. Finalmente, conforme já mencionado, o estudo de Vitor et al.⁽¹⁶⁷⁾ utilizando técnica de imagem nuclear com radio-traçador para transportador de dopamina seletivo (TRODAT) foi realizado em amostra da mesma população que a nossa. Esperamos associar os dados obtidos para identificar possíveis associações entre esta queda de transportador de dopamina e a SB entre núcleos da base e lobo frontal.

Nosso trabalho sofreu com as restrições impostas pela pandemia de COVID-19. A infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2, foi sendo decifrada com o passar do tempo. Primeiramente vista como uma doença pulmonar, logo foi classificada como sistêmica. Estudos *post-mortem* encontraram vírus em tecido cerebral,⁽¹⁸¹⁾ mostrando que ele invade o SNC. Após 2 anos de pandemia, os relatos de sequela cognitiva pós-infecção estão cada vez mais comuns. Eles variam de intensidade conforme a gravidade da doença, mas aparecem mesmo em casos leves.⁽¹⁸²⁾ A descrição dos sintomas é extremamente parecida com a feita pelas mulheres de nosso estudo. Pela perspectiva da ativação da tempestade imunológica, é possível que os estudos a respeito da queixa cognitiva em pacientes após infecção de COVID-19, tragam resultados importantes para as mulheres que ainda sofrem da CRCI.

5 CONCLUSÕES

1. Não houve diferença na pontuação dos testes neuropsicológicos entre o grupo de pacientes com queixas cognitivas persistentes e o Grupo Controle;
2. Não houve diferença nas medidas de anisotropia fracionada e de difusividade média na comparação entre Grupo Paciente e Grupo Controle;
3. Não houve diferença nas medidas de difusividade axial e de difusividade radial na comparação entre Grupo Paciente e Grupo Controle;
4. Não verificamos correlação entre as medidas de difusividade e as pontuações dos testes neuropsicológicos, considerando em conjunto os grupos Paciente e Controle.

6 REFERENCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estatísticas de câncer. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021 Jun 10 [citado 2022 Mar 3]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
2. Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes: early detection. Geneva: World Health Organization; 2007 [cited 2022 Apr 20]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43743/9241547338_eng.pdf?sequence=1%3E2018
3. Barbosa IR, Souza DL, Bernal MM, Costa ID. Cancer mortality in Brazil: temporal trends and predictions for the year 2030. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(16):e746.
4. Krauss K, Stickeler E. Endocrine therapy in early breast cancer. *Breast Care (Basel)*. 2020;15(4):337–46.
5. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al.; ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194–220.
6. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623–49.
7. Sapna F, Athwal PS, Kumar M, Randhawa S, Kahlon S. Therapeutic strategies for human epidermal receptor-2 positive metastatic breast cancer: a literature review. *Cureus*. 2020;12(8):e9522.
8. American Cancer Society. Chemotherapy for breast cancer. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2021 Oct 27 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/chemotherapy-for-breast-cancer>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 4, de 23 de janeiro de 2018. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas - carcinoma de mama. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*; 2018 Fev 1; Seção: 1:15-34.
10. Cheung YT, Tan EH, Chan A. An evaluation on the neuropsychological tests used in the assessment of postchemotherapy cognitive changes in breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2012;20(7):1361–75.
11. Bray VJ, Dhillon HM, Vardy JL. Systematic review of self-reported cognitive function in cancer patients following chemotherapy treatment. *J Cancer Surviv*. 2018;12(4):537–59.
12. Janelins MC, Heckler CE, Peppone LJ, Kamen C, Mustian KM, Mohile SG, et al. Cognitive complaints in survivors of breast cancer after chemotherapy compared with age-matched controls: an analysis from a nationwide, multicenter, prospective longitudinal study. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):506–14.
13. Galizia D, Milani A, Geuna E, Martinello R, Cagnazzo C, Foresto M, et al. Self-evaluation of duration of adjuvant chemotherapy side effects in breast cancer patients: a prospective study. *Cancer Med*. 2018;7(9):4339–44.
14. Sun Y, Shigaki CL, Armer JM. Return to work among breast cancer survivors: a literature review. *Support Care Cancer*. 2017;25(3):709–18.
15. Lange M, Licaj I, Clarisse B, Humbert X, Grellard JM, Tron L, et al. Cognitive complaints in cancer survivors and expectations for support: results from a web-based survey. *Cancer Med*. 2019;8(5):2654–63.

16. Hermelink K. Chemotherapy and cognitive function in breast cancer patients: the so-called chemo brain. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2015;2015(51):67–9.
17. Hodgson KD, Hutchinson AD, Wilson CJ, Nettelbeck T. A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(3):297–304.
18. Horowitz TS, Treviño M, Gooch IM, Duffy KA. Understanding the profile of cancer-related cognitive impairments: a critique of meta-analyses. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(10):1009–15.
19. Hurria A, Somlo G, Ahles T. Renaming “chemobrain”. *Cancer Invest.* 2007;25(6):373–7.
20. Tschernichovsky R, Philp L, Goodman A. Chemotherapy-induced cognitive decline: moving from the mechanistic debate towards prevention and treatment—a clinical review. *J Cancer Ther.* 2019;10(12):25.
21. Yoo KH, Tang JJ, Rashid MA, Cho CH, Corujo-Ramirez A, Choi J, et al. Nicotinamide mononucleotide prevents cisplatin-induced cognitive impairments. *Cancer Res.* 2021;81(13):3727–37.
22. Matsos A, Johnston IN. Chemotherapy-induced cognitive impairments: a systematic review of the animal literature. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;102:382–99.
23. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(3):192–201.
24. Ren X, Boriero D, Chaiswing L, Bondada S, St Clair DK, Butterfield DA. Plausible biochemical mechanisms of chemotherapy-induced cognitive impairment (“chemobrain”), a condition that significantly impairs the quality of life of many cancer survivors. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(6):1088–97.
25. Lv L, Mao S, Dong H, Hu P, Dong R. Pathogenesis, assessments, and management of chemotherapy-related cognitive impairment (CRCI): an updated literature review. *J Oncol.* 2020;2020:3942439.
26. Cheung YT, Ng T, Shwe M, Ho HK, Foo KM, Cham MT, et al. Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1446–51.
27. Henneghan A, Haley AP, Kesler S. Exploring relationships among peripheral amyloid beta, tau, cytokines, cognitive function, and psychosomatic symptoms in breast cancer survivors. *Biol Res Nurs.* 2020;22(1):126–38.
28. Ahles TA. Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. *Psychooncology.* 2012;21(11):1141–8.
29. Cavalier AN, Clayton ZS, Hutton DA, Wahl D, Lark DS, Reisz JA, et al. Accelerated aging of the brain transcriptome by the common chemotherapeutic doxorubicin. *Exp Gerontol.* 2021;152:111451.
30. Buskbjerg CD, Amidi A, Demontis D, Nissen ER, Zachariae R. Genetic risk factors for cancer-related cognitive impairment: a systematic review. *Acta Oncol.* 2019;58(5):537–47.
31. Van Dyk K, Ganz PA. Cancer-related cognitive impairment in patients with a history of breast cancer. *JAMA.* 2021;326(17):1736–7.
32. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Li Y, Furstenberg CT, Hanscom BS, et al. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol.* 2010;28(29):4434–40.
33. Winocur G, Berman H, Nguyen M, Binns MA, Henkelman M, van Eede M, et al. Neurobiological mechanisms of chemotherapy-induced cognitive impairment in a transgenic model of breast cancer. *Neuroscience.* 2018;369:51–65.

34. Isenberg-Grzeda E, Huband H, Lam H. A review of cognitive screening tools in cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2017;11(1):24–31.
35. Sousa H, Almeida S, Bessa J, Pereira MG. The developmental trajectory of cancer-related cognitive impairment in breast cancer patients: a systematic review of longitudinal neuroimaging studies. *Neuropsychol Rev*. 2020;30(3):287–309.
36. Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G, Mattiske JK, Wilson C. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(7):926–34.
37. Dhillon HM, Tannock IF, Pond GR, Renton C, Rourke SB, Vardy JL. Perceived cognitive impairment in people with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy. *J Cancer Surviv*. 2018;12(2):178–85.
38. Ng T, Dorajoo SR, Cheung YT, Lam YC, Yeo HL, Shwe M, et al. Distinct and heterogeneous trajectories of self-perceived cognitive impairment among Asian breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2018;27(4):1185–92.
39. Webster K, Cella D, Yost K. The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1(1):79.
40. Joly F, Lange M, Dos Santos M, Vaz-Luis I, Di Meglio A. Long-term fatigue and cognitive disorders in breast cancer survivors. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12):E1896.
41. Lange M, Joly F, Vardy J, Ahles T, Dubois M, Tron L, et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1925–40.
42. Treanor CJ, Li J, Donnelly M. Cognitive impairment among prostate cancer patients: an overview of reviews. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6):e12642.
43. 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(7):1815–23.
44. Sales MV, Suemoto CK, Apolinario D, Serrao V, Andrade CS, Conceição DM, et al. Effects of adjuvant chemotherapy on cognitive function of patients with early-stage colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(1):19–27.
45. McDonald BC. Structural neuroimaging findings related to adult non-CNS cancer and treatment: review, integration, and implications for treatment of cognitive dysfunction. *Neurotherapeutics*. 2021;18(2):792–810.
46. Castaneda CA, Castillo M, Bernabe LA, Sanchez J, Torres E, Suarez N, et al. A biomarker study in Peruvian males with breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2021;12(10):926–34.
47. Thuler LC, Bergmann A. Male breast cancer: clinical-epidemiological characteristics of 1189 Brazilian patients. *Aging Male*. 2015;18(2):118–23.
48. Cardoso F, Bartlett JM, Slaets L, van Deurzen CH, van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol*. 2018;29(2):405–17.
49. Humphries MP, Sundara Rajan S, Honarpisheh H, Cserni G, Dent J, Fulford L, et al. Characterisation of male breast cancer: a descriptive biomarker study from a large patient series. *Sci Rep*. 2017;7(1):45293.
50. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson WF, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2114–22.

51. Pedersen AD, Rossen P, Mehlsen MY, Pedersen CG, Zachariae R, von der Maase H. Long-term cognitive function following chemotherapy in patients with testicular cancer. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009;15(2):296–301.
52. Edelman RR. The history of MR imaging as seen through the pages of radiology. *Radiology.* 2014;273(2 Suppl):S181–200.
53. Dumoulin SO, Fracasso A, van der Zwaag W, Siero JC, Petridou N. Ultra-high field MRI: advancing systems neuroscience towards mesoscopic human brain function. *Neuroimage.* 2018;168:345–57.
54. Le Bihan D. Diffusion MRI: what water tells us about the brain. *EMBO Mol Med.* 2014;6(5):569–73.
55. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med.* 1990;14(2):330–46.
56. Assaf Y, Johansen-Berg H, Thiebaut de Schotten M. The role of diffusion MRI in neuroscience. *NMR Biomed.* 2019;32(4):e3762.
57. Jones DK, Knösche TR, Turner R. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage.* 2013;73:239–54.
58. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics.* 2007;4(3):316–29.
59. Jones DK, Simmons A, Williams SC, Horsfield MA. Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor MRI. *Magn Reson Med.* 1999;42(1):37–41.
60. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J.* 1994;66(1):259–67.
61. Mori S, Kaufmann WE, Pearlson GD, Crain BJ, Stieltjes B, Solaiyappan M, et al. In vivo visualization of human neural pathways by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 2000;47(3):412–4.
62. Le Bihan D, Johansen-Berg H. Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function. *Neuroimage.* 2012;61(2):324–41.
63. Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed.* 2002;15(7-8):456–67.
64. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed.* 2002;15(7-8):435–55.
65. Chang EH, Argyelan M, Aggarwal M, Chandon TS, Karlsgodt KH, Mori S, et al. The role of myelination in measures of white matter integrity: combination of diffusion tensor imaging and two-photon microscopy of CLARITY intact brains. *Neuroimage.* 2017;147:253–61.
66. Jones DK. Challenges and limitations of quantifying brain connectivity in vivo with diffusion MR. *Imaging Med.* 2010;2(3):341-55.
67. Tournier JD, Mori S, Leemans A. Diffusion tensor imaging and beyond. *Magn Reson Med.* 2011;65(6):1532–56.
68. Vos SB, Jones DK, Jeurissen B, Viergever MA, Leemans A. The influence of complex white matter architecture on the mean diffusivity in diffusion tensor MRI of the human brain. *Neuroimage.* 2012;59(3):2208–16.
69. Johansen-Berg H. Behavioural relevance of variation in white matter microstructure. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(4):351–8.
70. Pomykala KL, de Ruiter MB, Deprez S, McDonald BC, Silverman DH. Integrating imaging findings in evaluating the post-chemotherapy brain. *Brain Imaging Behav.* 2013;7(4):436–52.

71. de Ruiter MB, Schagen SB. Functional MRI studies in non-CNS cancers. *Brain Imaging Behav.* 2013;7(4):388–408.
72. Deprez S, Billiet T, Sunaert S, Leemans A. Diffusion tensor MRI of chemotherapy-induced cognitive impairment in non-CNS cancer patients: a review. *Brain Imaging Behav.* 2013;7(4):409–35.
73. McDonald BC, Saykin AJ. Alterations in brain structure related to breast cancer and its treatment: chemotherapy and other considerations. *Brain Imaging Behav.* 2013;7(4):374–87.
74. Yoshikawa E, Matsuoka Y, Inagaki M, Nakano T, Akechi T, Kobayakawa M, et al. No adverse effects of adjuvant chemotherapy on hippocampal volume in Japanese breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;92(1):81–4.
75. Lepage C, Smith AM, Moreau J, Barlow-Krelina E, Wallis N, Collins B, et al. A prospective study of grey matter and cognitive function alterations in chemotherapy-treated breast cancer patients. *Springerplus.* 2014;3(1):444.
76. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, West JD, Saykin AJ. Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123(3):819–28.
77. Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y, Sugawara Y, Nakano T, Akechi T, et al. Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2007;109(1):146–56.
78. Koppelmans V, de Ruiter MB, van der Lijn F, Boogerd W, Seynaeve C, van der Lugt A, et al. Global and focal brain volume in long-term breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):1099–106.
79. Kesler SR, Kent JS, O'Hara R. Prefrontal cortex and executive function impairments in primary breast cancer. *Arch Neurol.* 2011;68(11):1447–53.
80. Deprez S, Vandenbulcke M, Peeters R, Emsell L, Smeets A, Christiaens MR, et al. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced alterations in brain activation during multitasking and its relation with cognitive complaints. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2031–8.
81. Menning S, de Ruiter MB, Veltman DJ, Boogerd W, Oldenburg HS, Reneman L, et al. Changes in brain activation in breast cancer patients depend on cognitive domain and treatment type. *PLoS One.* 2017;12(3):e0171724.
82. Billiet T, Emsell L, Vandenbulcke M, Peeters R, Christiaens D, Leemans A, et al. Recovery from chemotherapy-induced white matter changes in young breast cancer survivors? *Brain Imaging Behav.* 2017:1–14.
83. Deprez S, Amant F, Smeets A, Peeters R, Leemans A, Van Hecke W, et al. 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.
84. Koppelmans V, de Groot M, de Ruiter MB, Boogerd W, Seynaeve C, Vernooij MW, et al. Global and focal white matter integrity in breast cancer survivors 20 years after adjuvant chemotherapy. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(3):889–99.
85. Amidi A, Wu LM. Structural brain alterations following adult non-CNS cancers: a systematic review of the neuroimaging literature. *Acta Oncol.* 2019;58(5):522–36.
86. Stouten-Kemperman MM, de Ruiter MB, Koppelmans V, Boogerd W, Reneman L, Schagen SB. Neurotoxicity in breast cancer survivors ≥10 years post-treatment is dependent on treatment type. *Brain Imaging Behav.* 2015;9(2):275–84.
87. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):703–8.

88. Deprez S, Kesler SR, Saykin AJ, Silverman DH, de Ruiter MB, McDonald BC. International Cognition and Cancer Task Force Recommendations for neuroimaging methods in the study of cognitive impairment in non-CNS cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(3):223–31.
89. de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, Veltman DJ, Caan M, Douaud G, et al. Late effects of high-dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: converging results from multimodal magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(12):2971–83.
90. Schrauwen W, Van de Cavey J, Vingerhoets G, Vanheule S, Van den Broecke R, Denys H. Heterogeneous response of chemotherapy-related cognitive decline in patients with breast cancer: a prospective study. *J Int Neuropsychol Soc.* 2020;26(8):806–14.
91. Deprez S, Amant F, Yigit R, Porke K, Verhoeven J, Van den Stock J, et al. Chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(3):480–93.
92. Tong T, Lu H, Zong J, Lv Q, Chu X. Chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer based on MRS and DTI analysis. *Breast Cancer.* 2020;27(5):893–902.
93. Wechsler D. WAIS-III Escala de inteligência Wechsler para adultos: manual para administração e avaliação. 3a ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004.
94. Partington JE, Leiter RG. Partington's pathway test. *Psychological Service Center Bulletin;* 1949;1:9–20.
95. Spreen O. Compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. 2nd ed. New York: Oxford University; 1998.
96. Montiel JM, Capovilla AG. Teste de trilhas – parte B. In: Capovilla AG, Capovilla FC. Teoria e pesquisa em avaliação neuropsicológica. São Paulo: Memnon; 2007. p. 94-5.
97. Golden CJ. Identification of brain disorders by the stroop color and word test. *J Clin Psychol.* 1976;32(3):654–8.
98. Capovilla AG, Montiel JM, Macedo EC, Charin S. Teste de Stroop computadorizado. Programa de computador. Itatiba: Universidade São Francisco; 2005.
99. Rey A. L' examen clinique en psychologie. Paris: Presses universitaires de France ; 1958.
100. Schmidt M. Rey auditory verbal learning test: a handbook. Los Angeles (CA): Western Psychological Services; 1996.
101. Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli LS, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Braz J Psychiatry.* 2007;29(4):324-9.
102. Machado TH, Fichman HC, Santos EL, Carvalho VA, Fialho PP, Koenig AM, et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. *Dement Neuropsychol.* 2009;3(1):55-60.
103. Batistoni SS, Néri AL, Cupertino AP. [Validity and reliability of the Brazilian version of the Center for Epidemiological Scale - Depression (CES-D) in Brazilian elderly]. *Psico-USF.* 2010;15(1):13-22. Portuguese.
104. Skapinakis P. Spielberger State-Trait Anxiety Inventory. In: Michalos AC, editor. Encyclopedia of quality of life and well-being research. Dordrecht: Springer; 2014. p. 6261–4.
105. Biaggio AM, Natalício L. Manual do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). Rio de Janeiro: Centro Editor de Psicologia Aplicada - CEPA; 1979.
106. Jean-Pierre P, Figueroa-Moseley CD, Kohli S, Fiscella K, Palesh OG, Morrow GR. Assessment of cancer-related fatigue: implications for clinical diagnosis and treatment. *Oncologist.* 2007;12(Suppl 1):11–21.

107. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12(1):70–5.
108. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193–213.
109. Freymann JB, Kirby JS, Perry JH, Clunie DA, Jaffe CC. Image data sharing for biomedical research—meeting HIPAA requirements for De-identification. *J Digit Imaging.* 2012;25(1):14–24.
110. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage.* 2012;62(2):782–90.
111. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp.* 2002;17(3):143–55.
112. Andersson JL, Sotiropoulos SN. Non-parametric representation and prediction of single- and multi-shell diffusion-weighted MRI data using Gaussian processes. *Neuroimage.* 2015;122:166–76.
113. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage.* 2006;31(4):1487–505.
114. Andersson JL, Jenkinson M, Smith S. Non-linear optimisation: FMRIB Technical Report TR07JA1. Oxford (UK); 2007 [cited 2022 Mar 3] Available from: <https://www.fmrib.ox.ac.uk/datasets/techrep/tr07ja1/tr07ja1.pdf>
115. Rueckert D, Sonoda LI, Hayes C, Hill DL, Leach MO, Hawkes DJ. Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Trans Med Imaging.* 1999;18(8):712–21.
116. Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage.* 2014;92(100):381–97.
117. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage.* 2009;44(1):83–98.
118. Brasil. Ministério da Saúde. Medida Provisória n. 927, de 22 de março de 2020. Dispõe sobre as medidas trabalhistas para enfrentamento do estado de calamidade pública reconhecido pelo Decreto Legislativo nº 6, de 20 de março de 2020, e da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus (covid-19), e dá outras providências. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF);* 2020 Mar 22; Seção: 1 Extra; p. 1.
119. Menning S, de Ruiter MB, Veltman DJ, Boogerd W, Oldenburg HS, Reneman L, et al. Changes in brain white matter integrity after systemic treatment for breast cancer: a prospective longitudinal study. *Brain Imaging Behav.* 2018;12(2):324–34.
120. Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W, Seynaeve C, Gundy C, Schagen SB. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1080–6.
121. Pergolotti M, Battisti NM, Padgett L, Sleight AG, Abdallah M, Newman R, et al. Embracing the complexity: older adults with cancer-related cognitive decline-A Young International Society of Geriatric Oncology position paper. *J Geriatr Oncol.* 2020;11(2):237–43.
122. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional por amostra de domicílios contínua. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2020 [citado 2022 Mar 3]. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101736>

123. Chen X, He X, Tao L, Li J, Wu J, Zhu C, et al. The working memory and dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity changes in long-term survival breast cancer patients treated with tamoxifen. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(5):374–82.
124. Zhang H, Li P, Liu T, Wang X, Feng W, Chen R, et al. Focal white matter microstructural alteration after anthracycline-based systemic treatment in long-term breast cancer survivors: a structural magnetic resonance imaging study. *Brain Imaging Behav.* 2022;16(2):843-54.
125. Shen CY, Chen VC, Yeh DC, Huang SL, Zhang XR, Chai JW, et al. Association of functional dorsal attention network alterations with breast cancer and chemotherapy. *Sci Rep.* 2019;9(1):104.
126. Keetile NM, Osuch E, Lentoor AG. Chemotherapy-related subjective cognitive impairment in breast cancer patients in semi-rural South Africa. *Health SA.* 2021;26(0):1605.
127. Abebe E, Tollesa T, Assefa M, Tilahun Z, Dinku Y, Abebaw S, et al. Cognitive functioning and its associated factors among breast cancer patients on chemotherapy at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa Ethiopia: an institution-based comparative cross-sectional study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1052.
128. Miao H, Li J, Hu S, He X, Partridge SC, Ren J, et al. Long-term cognitive impairment of breast cancer patients after chemotherapy: a functional MRI study. *Eur J Radiol.* 2016;85(6):1053–7.
129. Cesar KG, Yassuda MS, Porto FH, Brucki SM, Nitrini R. MoCA Test: normative and diagnostic accuracy data for seniors with heterogeneous educational levels in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019;77(11):775–81.
130. Lindner OC, Phillips B, McCabe MG, Mayes A, Wearden A, Varese F, et al. A meta-analysis of cognitive impairment following adult cancer chemotherapy. *Neuropsychology.* 2014;28(5):726–40.
131. Dijkshoorn AB, van Stralen HE, Sloots M, Schagen SB, Visser-Meily JM, Schepers VP. Prevalence of cognitive impairment and change in patients with breast cancer: a systematic review of longitudinal studies. *Psychooncology.* 2021;30(5):635–48.
132. Underwood EA, Rochon PA, Moineddin R, Lee PE, Wu W, Pritchard KI, et al. Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(2):299–310.
133. Underwood EA, Jerzak KJ, Lebovic G, Rochon PA, Elser C, Pritchard KI, et al. Cognitive effects of adjuvant endocrine therapy in older women treated for early-stage breast cancer: a 1-year longitudinal study. *Support Care Cancer.* 2019;27(8):3035–43.
134. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al.; GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789–858.
135. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *BMJ.* 2005;330(7493):702.
136. Carreira H, Williams R, Funston G, Stanway S, Bhaskaran K. Associations between breast cancer survivorship and adverse mental health outcomes: a matched population-based cohort study in the United Kingdom. *PLoS Med.* 2021;18(1):e1003504.
137. Di Iulio F, Cravello L, Shofany J, Paolucci S, Caltagirone C, Morone G. Neuropsychological disorders in non-central nervous system cancer: a review of objective cognitive impairment, depression, and related rehabilitation options. *Neurol Sci.* 2019;40(9):1759–74.

138. Liou KT, Ahles TA, Garland SN, Li QS, Bao T, Li Y, et al. The relationship between insomnia and cognitive impairment in breast cancer survivors. *JNCI Cancer Spectr*. 2019;3(3):pkz041.
139. Henneghan A. Modifiable factors and cognitive dysfunction in breast cancer survivors: a mixed-method systematic review. *Support Care Cancer*. 2016;24(1):481–97.
140. Liu HP, Wei JC, Yip HT, Yeh MH. Association of insomnia, depressive disorders, and mood disorders as risk factors with breast cancer: a nationwide population-based cohort study of 232,108 women in Taiwan. *Front Oncol*. 2021;11:757626.
141. Chiu HY, Huang CJ, Fan YC, Tsai PS. Insomnia but not hypnotics use associates with the risk of breast cancer: a population-based matched cohort study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(10):1250–6.
142. Berger AM, Gerber LH, Mayer DK. Cancer-related fatigue: implications for breast cancer survivors. *Cancer*. 2012;118(8 Suppl):2261–9.
143. Askren MK, Jung M, Berman MG, Zhang M, Therrien B, Peltier S, et al. Neuromarkers of fatigue and cognitive complaints following chemotherapy for breast cancer: a prospective fMRI investigation. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;147(2):445–55.
144. Arya N, Vaish A, Zhao K, Rao H. Neural mechanisms underlying breast cancer related fatigue: a systematic review of neuroimaging studies. *Front Neurosci*. 2021;15:735945.
145. Menning S, de Ruiter MB, Veltman DJ, Koppelmans V, Kirschbaum C, Boogerd W, et al. Multimodal MRI and cognitive function in patients with breast cancer prior to adjuvant treatment—the role of fatigue. *Neuroimage Clin*. 2015;7:547–54.
146. Wefel JS, Schagen SB. Chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12(3):267–75.
147. Gutenkunst SL, Vardy JL, Dhillon HM, Bell ML. Correlates of cognitive impairment in adult cancer survivors who have received chemotherapy and report cognitive problems. *Support Care Cancer*. 2021;29(3):1377–86.
148. Boscher C, Joly F, Clarisse B, Humbert X, Grellard JM, Binarelli G, et al. Perceived cognitive impairment in breast cancer survivors and its relationships with psychological factors. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):E3000.
149. Syarif H, Waluyo A, Afiyanti Y. Cognitive perception among post-chemotherapy, non-chemotherapy breast cancer survivors and non-cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021;22(6):1775–80.
150. Cheung YT, Foo YL, Shwe M, Tan YP, Fan G, Yong WS, et al. Minimal clinically important difference (MCID) for the functional assessment of cancer therapy: cognitive function (FACT-Cog) in breast cancer patients. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(7):811–20.
151. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):123–38.
152. Falletti MG, Sanfilippo A, Maruff P, Weih L, Phillips KA. The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: a meta-analysis of the current literature. *Brain Cogn*. 2005;59(1):60–70.
153. Peterson A, Tom SE. A lifecourse perspective on female sex-specific risk factors for later life cognition. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21(9):46.
154. Vega JN, Dumas J, Newhouse PA. Self-reported chemotherapy-related cognitive impairment compared with cognitive complaints following menopause. *Psychooncology*. 2018;27(9):2198–205.

155. 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.
156. Gullett JM, Cohen RA, Yang GS, Menzies VS, Fieo RA, Kelly DL, et al. Relationship of fatigue with cognitive performance in women with early-stage breast cancer over 2 years. *Psychooncology*. 2019;28(5):997–1003.
157. Vardy JL, Stouten-Kemperman MM, Pond G, Booth CM, Rourke SB, Dhillon HM, et al. A mechanistic cohort study evaluating cognitive impairment in women treated for breast cancer. *Brain Imaging Behav*. 2019;13(1):15–26.
158. Briones TL, Woods J. Dysregulation in myelination mediated by persistent neuroinflammation: possible mechanisms in chemotherapy-related cognitive impairment. *Brain Behav Immun*. 2014;35:23–32.
159. Tommasin S, Gianni C, De Giglio L, Pantano P. Neuroimaging techniques to assess inflammation in multiple sclerosis. *Neuroscience*. 2019;403:4–16.
160. Yi SY, Barnett BR, Torres-Velázquez M, Zhang Y, Hurley SA, Rowley PA, et al. Detecting microglial density with quantitative multi-compartment diffusion MRI. *Front Neurosci*. 2019;13:81.
161. Thomas M, Savitz J, Zhang Y, Burrows K, Smith R, Figueroa-Hall L, et al.; On Behalf Of Tulsa Investigators. Elevated systemic inflammation is associated with reduced corticolimbic white matter integrity in depression. *Life (Basel)*. 2021;12(1):43.
162. Manigault AW, Ganz PA, Irwin MR, Cole SW, Kuhlman KR, Bower JE. Moderators of inflammation-related depression: a prospective study of breast cancer survivors. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):615.
163. van der Willik KD, Koppelmans V, Hauptmann M, Compter A, Ikram MA, Schagen SB. Inflammation markers and cognitive performance in breast cancer survivors 20 years after completion of chemotherapy: a cohort study. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):135.
164. Guzman-Martinez L, Maccioni RB, Andrade V, Navarrete LP, Pastor MG, Ramos-Escobar N. Neuroinflammation as a common feature of neurodegenerative disorders. *Front Pharmacol*. 2019;10:1008.
165. Block ML, Hong JS. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism. *Prog Neurobiol*. 2005;76(2):77–98.
166. Walczak P, Janowski M. Chemobrain as a product of growing success in chemotherapy - focus on glia as both a victim and a cure. *Neuropsychiatry (London)*. 2019;9(1):2207–16.
167. Vitor T, Kozasa EH, Bressan RA, Lacerda SS, Campos Neto GC, Batista IR, et al. Impaired brain dopamine transporter in chemobrain patients submitted to brain SPECT imaging using the technetium-99m labeled tracer TRODAT-1. *Ann Nucl Med*. 2019;33(4):269–79.
168. Fan Q, Polackal MN, Tian Q, Ngamsombat C, Nummenmaa A, Witzel T, et al. Scan-rescan repeatability of axonal imaging metrics using high-gradient diffusion MRI and statistical implications for study design. *Neuroimage*. 2021;240:118323.
169. Hanspach J, Nagel AM, Hensel B, Uder M, Koros L, Laun FB. Sample size estimation: current practice and considerations for original investigations in MRI technical development studies. *Magn Reson Med*. 2021;85(4):2109–16.
170. Wagner LI, Gray RJ, Sparano JA, Whelan TJ, Garcia SF, Yanez B, et al. Patient-reported cognitive impairment among women with early breast cancer randomly assigned to endocrine therapy alone versus chemoendocrine therapy: results from TAILORx. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1875–86.

171. Buwalda B, Schagen SB. Is basic research providing answers if adjuvant anti-estrogen treatment of breast cancer can induce cognitive impairment? *Life Sci.* 2013;93(17):581–8.
172. Feng Y, Zhang XD, Zheng G, Zhang LJ. Chemotherapy-induced brain changes in breast cancer survivors: evaluation with multimodality magnetic resonance imaging. *Brain Imaging Behav.* 2019;13(6):1799–814.
173. Wang L, Apple AC, Schroeder MP, Ryals AJ, Voss JL, Gitelman D, et al. Reduced prefrontal activation during working and long-term memory tasks and impaired patient-reported cognition among cancer survivors postchemotherapy compared with healthy controls. *Cancer.* 2016;122(2):258–68.
174. Kardan O, Reuter-Lorenz PA, Peltier S, Churchill NW, Misic B, Askren MK, et al. Brain connectivity tracks effects of chemotherapy separately from behavioral measures. *Neuroimage Clin.* 2019;21:101654.
175. Phillips NS, Rao V, Kmetz L, Vela R, Medick S, Krull K, et al. Changes in brain functional and effective connectivity after treatment for breast cancer and implications for intervention targets. *Brain Connect.* 2021;brain.2021.0049.
176. de Ruiter MB, Reneman L, Kieffer JM, Oldenburg HS, Schagen SB. Brain white matter microstructure as a risk factor for cognitive decline after chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(35):3908–17.
177. Kesler SR, Petersen ML, Rao V, Harrison RA, Palesh O. Functional connectome biotypes of chemotherapy-related cognitive impairment. *J Cancer Surviv.* 2020;14(4):483–93.
178. Zhou SP, Fei SD, Han HH, Li JJ, Yang S, Zhao CY. A prediction model for cognitive impairment risk in colorectal cancer after chemotherapy treatment. *BioMed Res Int.* 2021;2021:6666453.
179. Amidi A, Christensen S, Mehlsen M, Jensen AB, Pedersen AD, Zachariae R. Long-term subjective cognitive functioning following adjuvant systemic treatment: 7-9 years follow-up of a nationwide cohort of women treated for primary breast cancer. *Br J Cancer.* 2015;113(5):794–801.
180. Debess J, Riis JO, Engebjerg MC, Ewertz M. Cognitive function after adjuvant treatment for early breast cancer: a population-based longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121(1):91–100.
181. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado AV, Skriabine S, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med.* 2021;218(3):e20202135.
182. Apple AC, Oddi A, Peluso MJ, Asken BM, Henrich TJ, Kelly JD, et al. Risk factors and abnormal cerebrospinal fluid associate with cognitive symptoms after mild COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(2):221–6.

Abstract

Introduction: Chemotherapy is an efficient treatment and, along with early diagnosis, it improves survival among women with breast cancer. However, systemic chemotherapy reaches the brain and causes side effects due to this treatment toxicity. These side effects may affect memory and may cause losses in focus and executive functions. Patients' complaints often disappear within six months after the end of treatment, however, some women present cognitive complaints for years. Despite the high impact in quality of life of patients, the current standardized neuropsychological tests do not reflect these women's complaints. The diffusion magnetic resonance imaging technique has been an option for cognition investigation because it provides information about microstructure of white matter in a non-invasive manner. These references can contribute to elucidate the biological mechanisms underlying cognitive deficit derived from breast cancer chemotherapy. **Purpose:** To investigate possible changes in brain's white matter related to the persistent cognitive complaints in women who underwent chemotherapy for the breast cancer treatment by using magnetic resonance diffusion images and neuropsychological tests. **Methods:** Measures of 27 women with breast cancer who were treated with chemotherapy and with persistent cognitive complaints after three years of treatment on average (patient group) were compared with measures of control group composed of 21 women without cancer history, and with no cognitive complaints. The groups were similar in terms of age and level of formal education. **Results:** Patients had higher score in questionnaires related to depression, fatigue, and sleep quality. No difference in diffusivity measures were found when the two groups were compared considering the questionnaires scores included in the statistical analysis. No difference in neuropsychological tests were found between the groups. **Conclusion:** Patients with cognitive complaints after three years of chemotherapy for breast cancer and with no changes in neuropsychological tests had brain diffusivity like healthy volunteers when depression, fatigue, and sleep quality were considered. These three factors seem to be responsible for complaints perceived by patients, and they also suggest that more complex mechanism is involved.

Keywords: Diffusion tensor imaging; Cognitive dysfunction; Breast neoplasms; Drug therapy; Depression

Apêndices

Apêndice 1. Comandos para realização de análise de grupo do TBSS

a. Commando eddy

```
eddy --imain=data --mask=CXX_brain_mask --acqp=acqparams.txt --  
index=index.txt --bvecs=bvecs --bvals=bvals --out=eddy_corrected_data
```

onde:

--imain= dado 4D em nifti

--mask = arquivo de máscara gerado pelo BET

--acqp = acqparams.txt

--index=index.txt

--bvecs= CXX.bvecs

--bvals= CXX.bvals

--out=eddy_corrected_data ou seja, o resultado do processamento daquele dado

b. comando para a análise estatística do tipo *randomise*.

```
randomize_parallel -i all_FA_skeletonised -o tbss -m mean_FA_skeleton_mask -d  
design.mat -t design.con -n 10000 --T2, onde:
```

--randomize_parallel: utiliza de múltiplos processadores em paralelo para dividir e otimizar o processo

-i all_FA_skeletonised: arquivo 4D Gerado pelos pré-processos do TBSS, contendo os dados de todos os sujeitos alinhados sobre o esqueleto médio de tratos.

-o tbss: o nome para resultados

-m mean_FA_skeleton_mask: a máscara binária dos esqueletos médios

-d design.mat e -t design.con: a matriz desenhado pelo modelo de comparação de grupos

-n 10000: número de permutações realizadas (neste estudo 10000)

--T2: utilizar o modelo de TFCE

c. extração de clusters e de valores individuais das medidas.

```
cluster -i tbss_tfce_corr_tstat1.nii.gz -t 0.95 --mm > cluster_t1_95.output, onde
```

-i tbss_tfce_corr_tstat1.nii.gz = é o resultado da comparação de grupos que queremos usar.

-t 0.95: é o valor de confiança que estipulamos para o resultado (a partir de 0.95)

-- mm: as coordenadas em milímetros

cluster_t1_95.output: o nome do resultado.

Com as coordenadas, utilizamos o comando

fslmeants -i all_L1_skeletonised.nii.gz -c <XX YY ZZ>, onde

<XX YY ZZ> é a coordenada do voxel a ser extraído o valor de todos os participantes a partir do volume 4D (all_L1_skeletonised).

Apêndice 2. Passo a passo para análise de grupo utilizando o TBSS

O primeiro passo é criar uma pasta contendo todos os mapas de FA das participantes, mantendo o código C e P. Neste conjunto de dados aplica-se o comando `tbss_1_preproc *.nii.gz`. Ele remove as imagens finais sem informação de imagem e causa pequena erosão. Cria também a subpasta FA com as imagens processadas e a pasta *origdata*, para onde irão os dados originais. O comando cria também uma webpage com uma visualização rápida de todos os sujeitos.

O segundo comando (`tbss_2_reg`) é acionado de dentro da pasta FA, e irá realizar o registro não linear das imagens a um espaço padrão. Neste estudo escolhemos o recomendado pelo pacote, FMRIB58_FA. Assim, para cada sujeito será calculada a deformação necessária para este se alinhar ao espaço padrão escolhido. Esta é a fase mais demorada do processo e foi alocada em computador master com processamento paralelo.

A terceira fase (`tbss_3_postreg -S`) então aplica as transformadas calculadas no passo anterior e cria um volume, chamado *all_FA*, alinhado ao padrão FMRIB58_FA. Optamos pelo argumento `-T` para evitar mais uma transformada para um novo espaço. Cria-se um subdiretório chamado *stats* e uma média de todas as imagens de FA chamado *mean_FA*, e este então alimenta o programa de “esqueletonização” para criar o *mean_FA_skeleton*, ou seja, o esqueleto médio de todos os mapas de FA. O script termina pedindo para aplicar um valor limite para todos os sujeitos alinhados em termos do esqueleto produzido de 0.2, e conferir se está adequado na visualização.

Se o limiar de 0.2 estiver adequado, ele será aplicado ao último comando (`tbss_4_prestats 0.2`) que cria uma máscara binária do esqueleto médio que definirá os voxels a serem processados, formando um arquivo 4D contendo o dado projetado de esqueletos de dados de FA (*all_FA_skeletonised*).

Apêndice 3. Dados pertinentes somente ao grupo de pacientes

Grupo paciente	Idade	Escolaridade	Hormônio	Delta T: QT- Imagem (meses)	Pontos na queixa percebida (0-16)	FACTCogPCI
1	61	8	Tamoxifeno	16	8	50
2	40	18	Nenhum	14	13	29
3	36	16	Nenhum	27	10	14
4	49	9	Nenhum	16	12	26
5	45	8	Tamoxifeno	26	9	31
6	50	10	Tamoxifeno	34	13	25
7	42	11	Tamoxifeno	46	9	12
8	58	15	Tamoxifeno	42	10	48
9	46	10	Tamoxifeno	39	15	61
10	61	16	Anastrozol	66	2	38
11	55	10	Tamoxifeno	45	7	22
12	48	10	Tamoxifeno	60	14	24
13	47	11	Anastrozol	56	10	51
14	40	11	Tamoxifeno	25	10	11
15	61	17	Nenhum	30	10	42
16	37	11	Nenhum	40	14	29
17	52	8	Tamoxifeno	64	13	59
18	64	8	Anastrozol	29	15	14
19	44	11	Tamoxifeno	42	5	12
20	62	17	Tamoxifeno	42	14	14
21	45	16	Tamoxifeno	13	16	19
22	50	11	Tamoxifeno	38	10	23
23	48	17	Anastrozol	15	12	28
24	44	17	Nenhum	29	8	14
25	65	16	Tamoxifeno	48	11	46
26	40	18	Nenhum	16	11	27
27	55	20	Tamoxifeno	48	9	37

Delta T-QT: intervalo de tempo entre o fim da QT e a imagem do estudo. FACTCog quanto menor, pior os sintomas cognitivos.

Apêndice 4. Formulário preenchido pelas participantes do Grupo Paciente

Formulário de pacientes com câncer

1. Você está disposto a vir ao Hospital Israelita Albert Einstein para sessões de meditação e avaliação?

Sim Não

2. Você fez quimioterapia de 6 a 60 meses atrás?

Sim Não

3. Você já foi diagnosticado com câncer de mama?

Sim Não

4. Atualmente você tem feito uso de terapia com hormônios?

Sim Não

5. Você já foi formalmente diagnosticado com psiquiátrico? (ex. Esquizofrenia, psicose, etc.)?

Sim Não

6. Você já sofreu algum tipo de traumatismo cerebral?

Sim Não

7. Você já foi diagnosticado com demência de Alzheimer, encefalopatia ou outro distúrbio que afete as funções cerebrais?

Sim Não

8. Você é destro ou canhoto?

Destro Canhoto

9. Você é daltônico ou alguém já disse que você é daltônico?

Sim Não

10. Alguém já disse que você não pode fazer ressonância magnética?

Sim Não

11. Por favor olhe os seguintes dispositivos. Você já usou algum destes?

Prováveis dispositivos de exclusão

Marcapasso ou Desfibrilador Outros tipos de eletrônicos

Implante de ouvido Estimulante da medula espinal

Clipe para aneurisma Implante de retina

Bomba de infusão Câmera endoscópica Implante metálico ocular

Expansor de pele

Potenciais dispositivos de exclusão

Aneurisma cerebral Traqueostomia definitiva Prótese de membro
Clipe cerebral Sonda vesical Prótese articular
Clipe aórtico Implantes intradérmicos Fragmentos de bala
Válvula cardíaca Cateter de quimio
Filtro de veia cava Telas ou adesivos Stent

Informações atualizadas de contato

Endereço: _____

Telefone: _____

E-mail: _____

Assinatura do pesquisador: _____ Data: _____

Formulário de Randomização

ID de Estudo: _____ Data do consentimento: ____ / ____ / ____

Fatores de randomização:

Estágio da doença:

() Estágio 0 () Estágio I () Estágio II () Estágio III

Data de nascimento: ____ / ____ / ____ Idade: ____

Data de início do tratamento de quimioterapia: ____ / ____ / ____

FACT-COG pontos: ____

Tipo de Hormônios utilizados:

() Tamoxifen

() Inibidor de Aromatase

() Não Sabe

Status da menopausa: () Sem Monopausa

() Pré-Menopausa

() Menopausa

() Não Sabe

Medicamentos para função cognitiva? () Sim () Não () Não Sabe

Status do receptor:

() Lumpectomia

() Mastectomia

() Mastectomia com reconstrução

() Não Sabe

Apêndice 5. Resultados da estatística comparativa entre grupos para cada questionário neuropsicológico aplicado

Questionário	Grupo	Média	Desvio padrão	Erro padrão	Teste t	Valor-p
CES-D	Controle	34,381	4,610	1,006	-3,817	*<0,001
	Paciente	43,815	10,550	2,030		
IDATEI total	Controle	42,333	5,190	1,132	-0,017	0,987
	Paciente	42,370	8,949	1,722		
IDATEII total	Controle	44,381	4,759	1,038	-0,541	0,591
	Paciente	45,222	5,760	1,109		
Códigos acerto total	Controle	64,048	22,130	4,829	1,244	0,220
	Paciente	57,407	14,781	2,845		
COWA C	Controle	14,714	6,190	1,351	1,300	0,200
	Paciente	12,852	3,666	0,706		
COWA F	Controle	12,429	5,861	1,279	-0,207	0,837
	Paciente	12,704	3,244	0,624		
COWA L	Controle	11,429	6,087	1,328	0,668	0,508
	Paciente	10,519	3,215	0,619		
COWA total	Controle	38,810	16,278	3,552	0,748	0,458
	Paciente	36,074	8,682	1,671		
Dígitos D pontos	Controle	7,762	2,022	0,441	0,525	0,602
	Paciente	7,444	2,118	0,408		
Dígitos I pontos	Controle	4,048	1,396	0,305	-0,940	0,352
	Paciente	4,481	1,718	0,331		
Dígitos total	Controle	11,810	3,027	0,661	-0,200	0,843
	Paciente	12,000	3,464	0,667		
Stroop palavra	Controle	87,952	17,255	3,765	1,105	0,275
	Paciente	82,630	16,003	3,080		
Stroop cor	Controle	66,476	15,677	3,421	1,610	0,114
	Paciente	60,037	12,046	2,318		
Stroop cor/palavra	Controle	37,714	11,477	2,504	0,987	0,329
	Paciente	34,593	10,386	1,999		
Trail making A tempo	Controle	33,619	12,706	2,773	-1,360	0,181
	Paciente	38,333	11,273	2,169		
Trail making B tempo	Controle	81,286	39,577	8,636	0,007	0,995
	Paciente	81,222	25,809	4,967		
RAVLT A1	Controle	6,095	1,261	0,275	1,324	0,192
	Paciente	5,593	1,338	0,257		
RAVLT A2	Controle	8,810	1,601	0,349	1,954	0,057
	Paciente	7,926	1,517	0,292		
RAVLT A3	Controle	10,524	1,965	0,429	2,039	*0,047

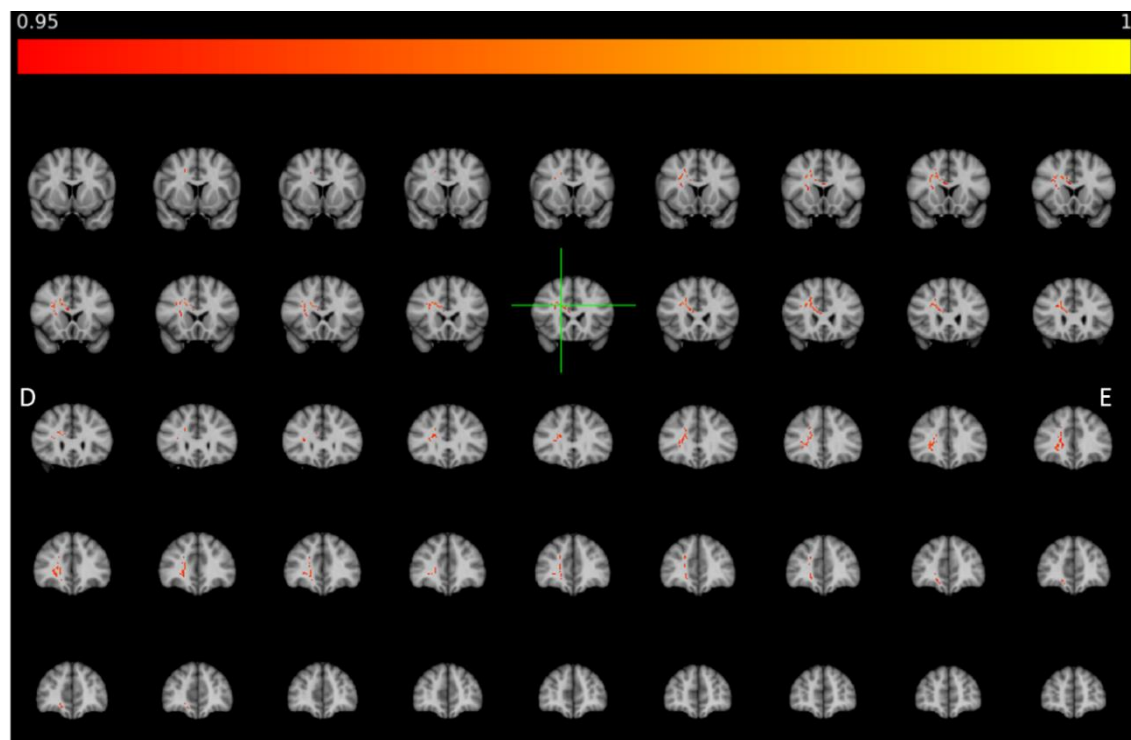
continua...

...continuação

	Paciente	9,333	2,038	0,392		
RAVLT A4	Controle	11,190	1,914	0,418	2,073	*0,044
	Paciente	10,037	1,911	0,368		
RAVLT A5	Controle	12,048	1,774	0,387	1,333	0,189
	Paciente	11,259	2,212	0,426		
RAVLT Total A	Controle	48,667	6,792	1,482	2,109	*0,040
	Paciente	44,148	7,774	1,496		
RAVLT B	Controle	5,190	2,205	0,481	2,117	*0,040
	Paciente	4,074	1,439	0,277		
RAVLT A6	Controle	9,714	2,305	0,503	1,121	0,268
	Paciente	8,852	2,878	0,554		
RAVLT A7 (tardia)	Controle	9,810	2,768	0,604	1,560	0,126
	Paciente	8,519	2,901	0,558		
RAVLT reconh. A	Controle	13,190	1,632	0,356	0,800	0,428
	Paciente	12,667	2,631	0,506		
RAVLT reconh. B	Controle	6,952	3,667	0,800	1,023	0,311
	Paciente	5,963	3,032	0,583		
RAVLT falso pós-reconh.	Controle	1,905	2,071	0,452	-1,157	0,253
	Paciente	2,963	3,767	0,725		

* Demonstra diferença significativa entre os grupos ($p < 0,05$). CES-D: Escala de Depressão; IDATE: Inventário de ansiedade traço-estado COWA: *Controlled oral word association test* IQSP: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh; BFI: *Brief Fatigue Inventory*; RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; A3: tentativa 3; A4: tentativa 4; A7: Tentativa 7; Recon: reconhecimento.

Apêndice 6. Disposição de imagens no plano coronal do *cluster* resultante da comparação Grupo Controle > Grupo Paciente na medida MD



Demonstra diferença significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

Apêndice 7. Resultado do teste de comparação entre médias dos grupos Controle e Paciente da análise exploratória de tratos

Trato	Medida	Valor-p	Cohen's d
CST-L	AD	0,092	0,500
	FA	0,056	-0,572
	MD	0,058	0,565
	RD	0,049*	0,589
<i>Forceps minor</i>	AD	0,031*	0,649
	FA	0,039*	-0,619
	MD	0,016*	0,727
	RD	0,016*	0,727
UNC-R	AD	0,059	0,563
	FA	0,167	-0,409
	MD	0,151	0,425
	RD	0,211	0,369
UNC-L	AD	0,033*	0,640
	FA	0,286	-0,314
	MD	0,068	0,543
	RD	0,032*	0,643
CC	AD	0,009	0,797
	FA	0,216	-0,365
	MD	0,024*	0,677
	RD	0,094	0,498
CING-R	AD	0,037	0,627
	FA	0,162	-0,413
	MD	0,679	-0,121
	RD	0,047*	0,593
CING-L	AD	0,229	0,355
	FA	0,235	-0,350
	MD	0,156	0,419
	RD	0,159	0,417
IFOF-R	AD	0,014*	0,743
	FA	0,380	-0,258
	MD	0,057	0,568
	RD	0,160	0,415
IFOF-L	AD	0,010*	0,787
	FA	0,454	-0,220
	MD	0,048*	0,591
	RD	0,339	0,281
ILF-R	AD	0,769	0,086
	FA	0,878	0,045
	MD	0,952	0,018

continua...

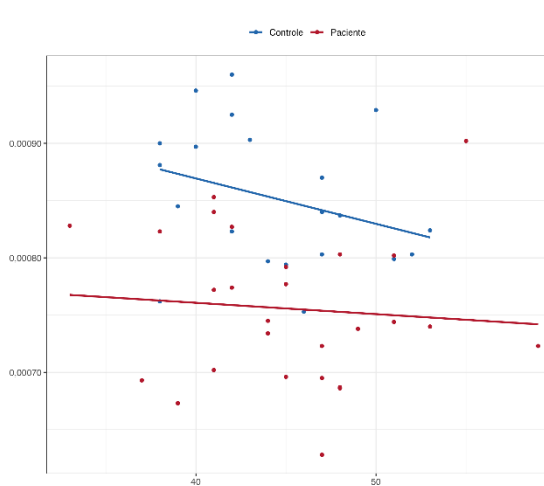
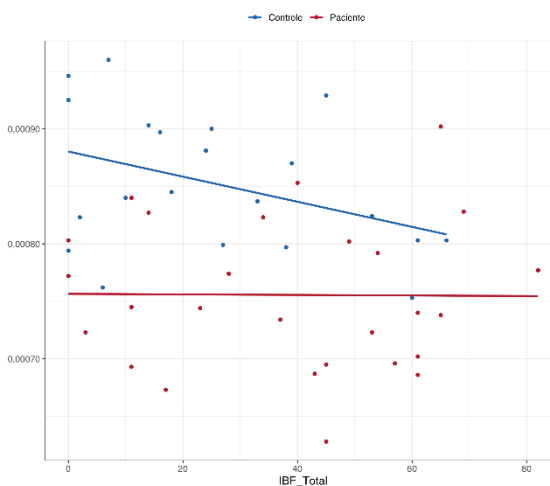
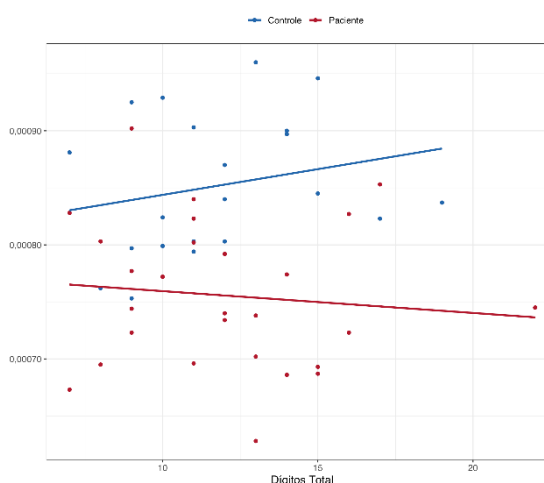
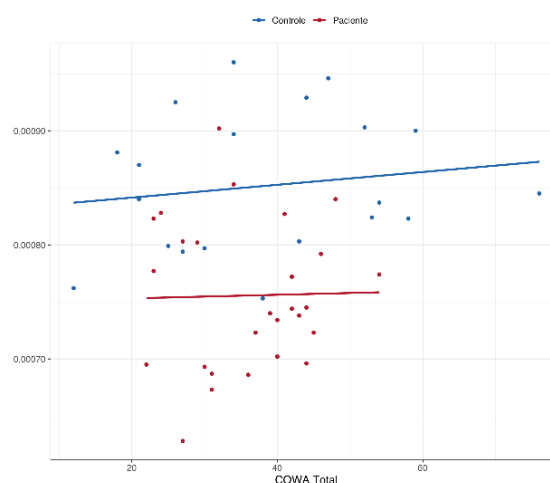
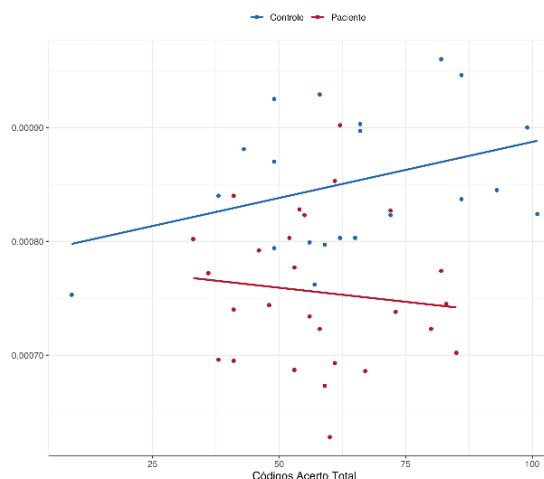
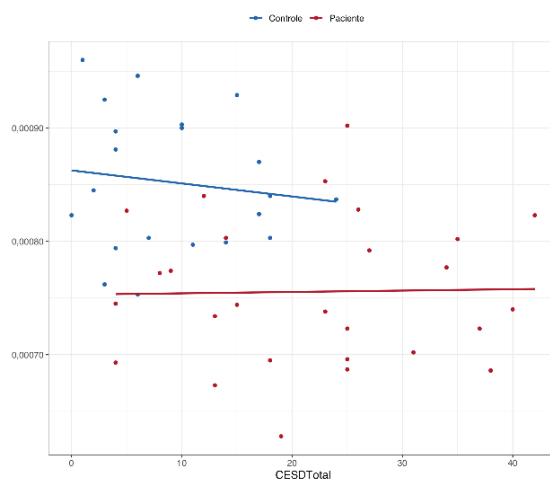
...continuação

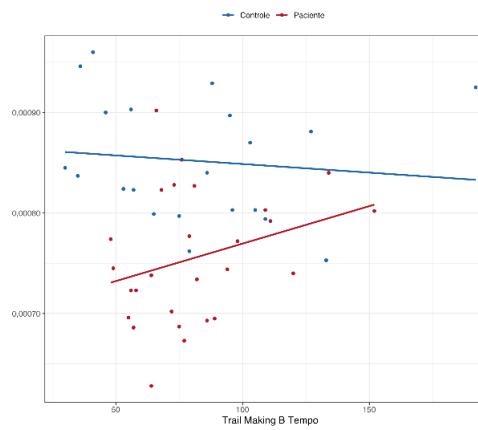
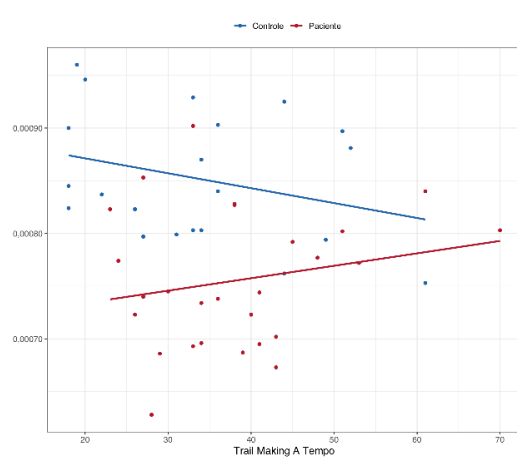
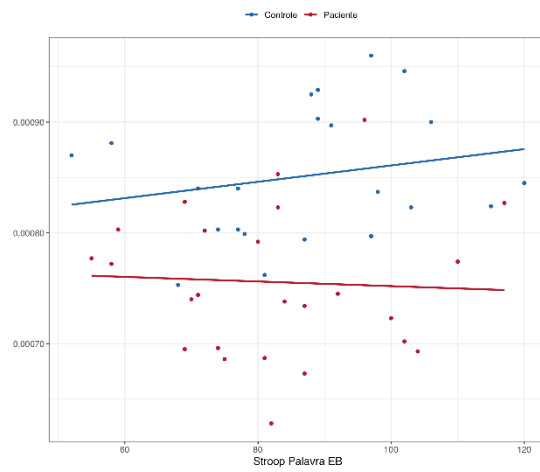
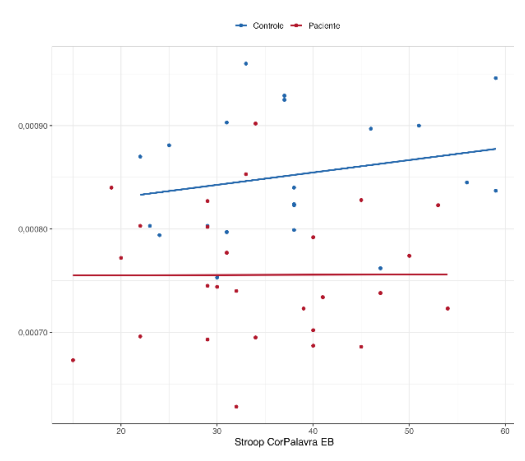
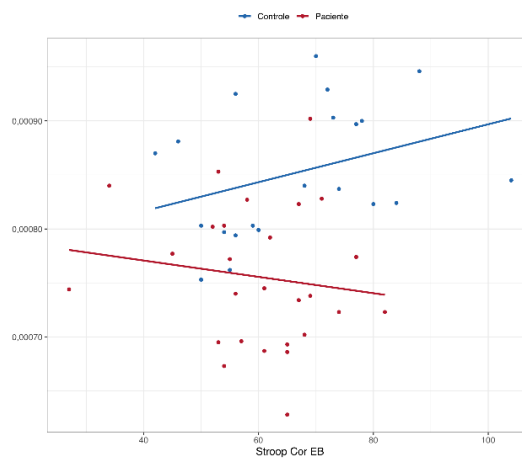
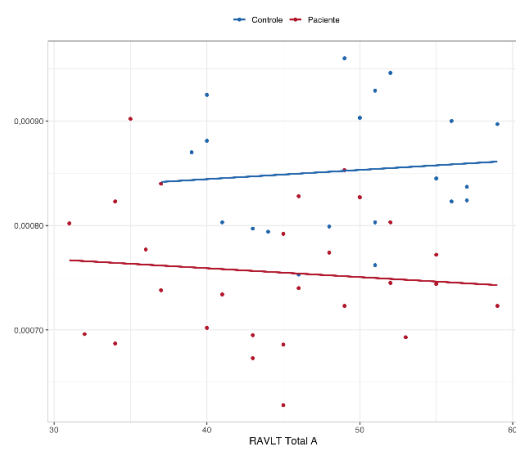
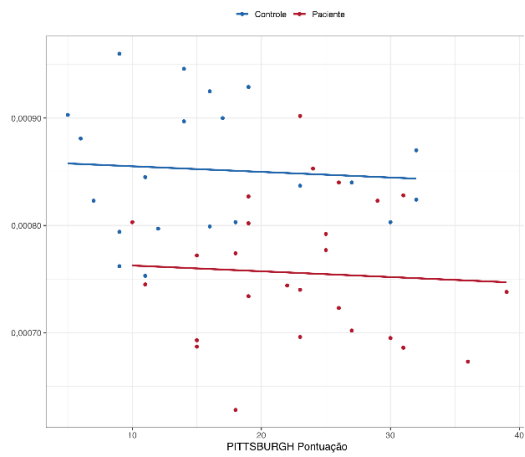
	RD	0,950	-0,018
ILF-L	AD	0,006*	0,845
	FA	0,277	-0,320
	MD	0,015*	0,738
	RD	0,375	0,261
	AD	0,958	0,015
SLF-R	FA	0,894	-0,039
	MD	0,450	-0,222
	RD	0,957	0,016
	AD	0,042*	0,609
SLF-L	FA	0,377	-0,259
	MD	0,102	0,486
	RD	0,096	0,495
	AD	0,042*	0,609

*Demonstra resultado significativo em $p > 0,05$. L: esquerdo; R: direito CST: trato córtico espinal; UNC: uncinado; CC: corpo caloso; CING: cíngulo; IFOF: fascículo fronto-occipital inferior; ILF: fascículo longitudinal inferior; SLF: fascículo longitudinal superior.

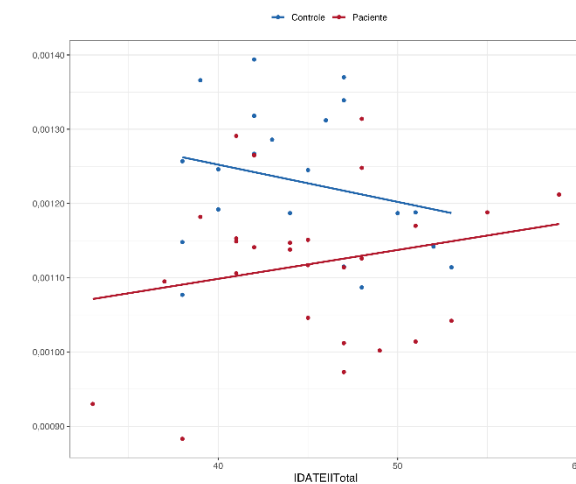
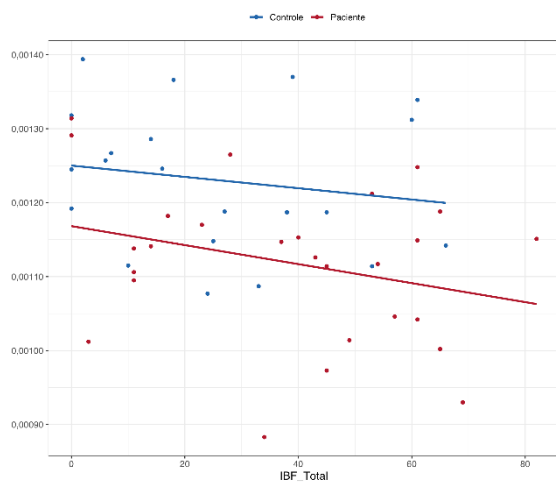
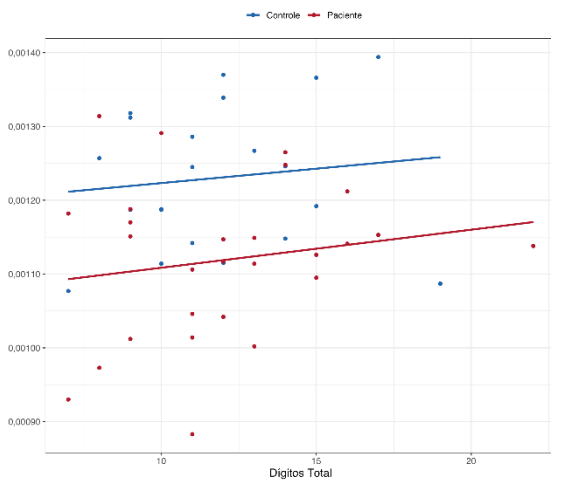
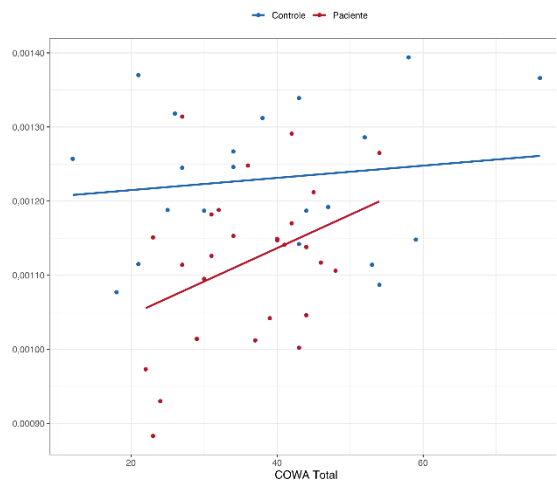
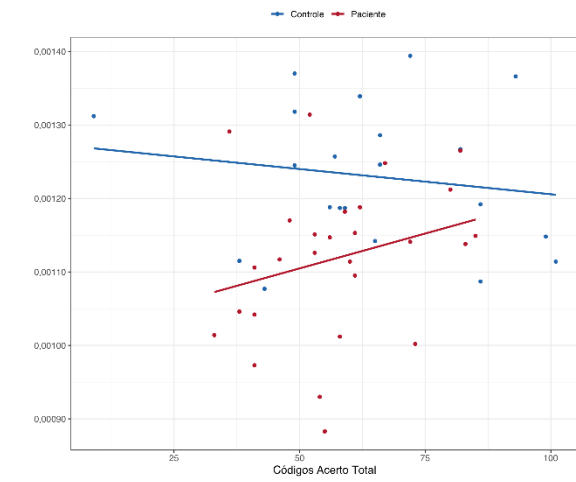
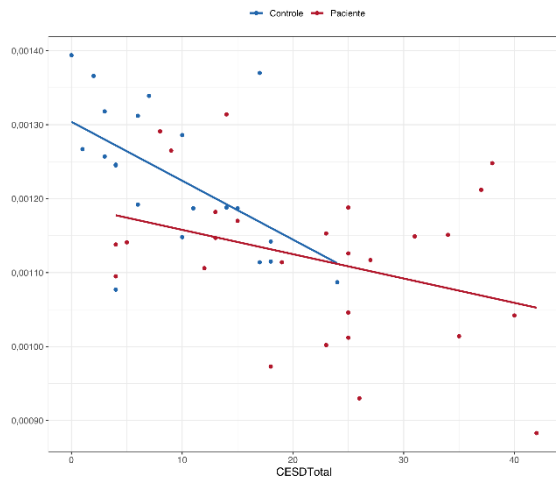
Apêndice 8. Resultados de regressões lineares relacionando os *clusters* de MD e AD com os questionários aplicados, na comparação entre grupos Controle e Paciente

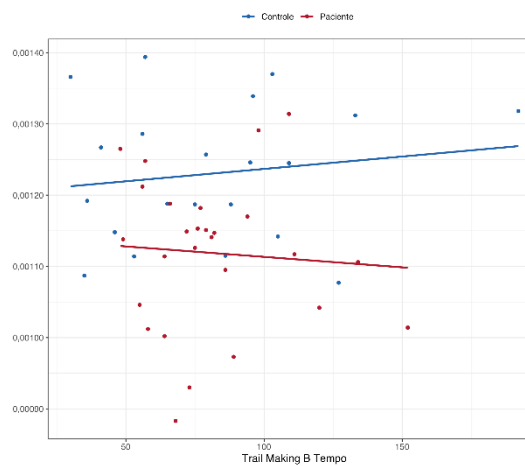
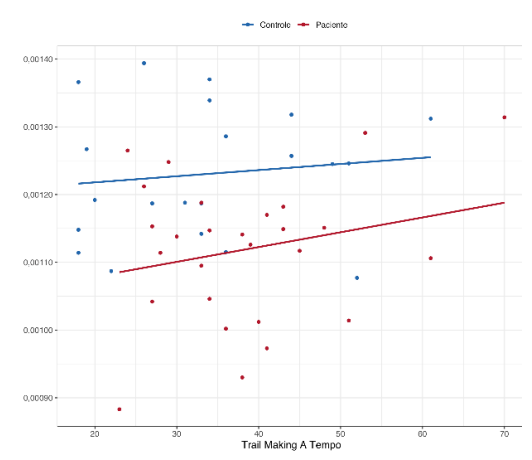
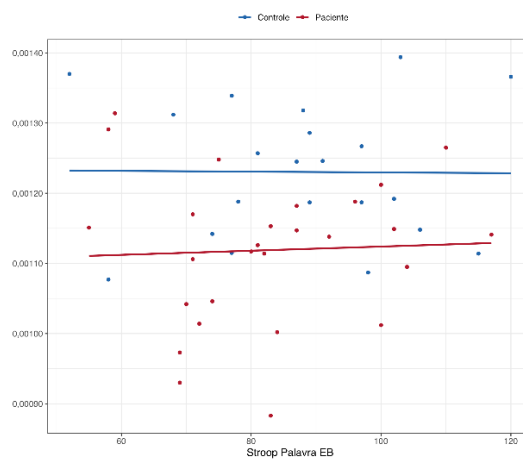
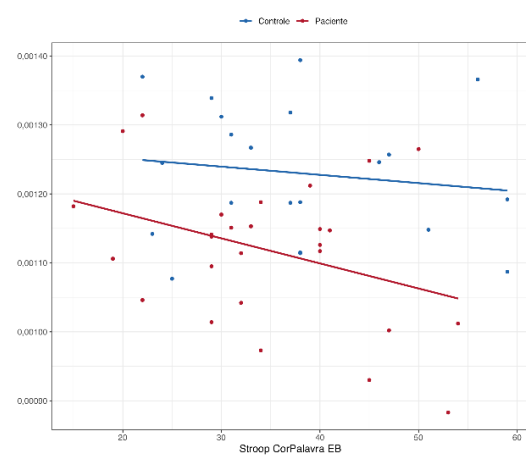
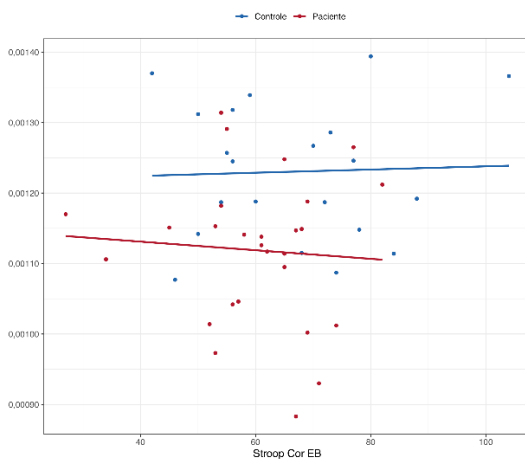
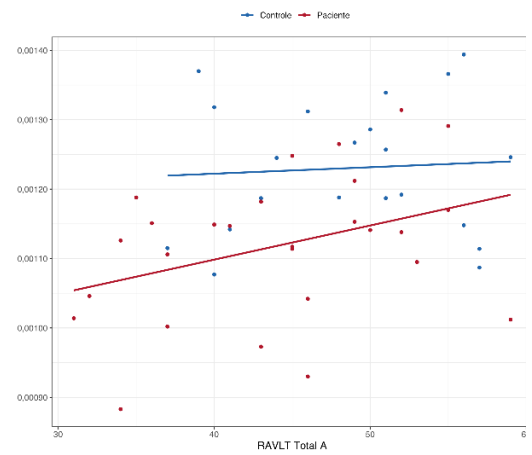
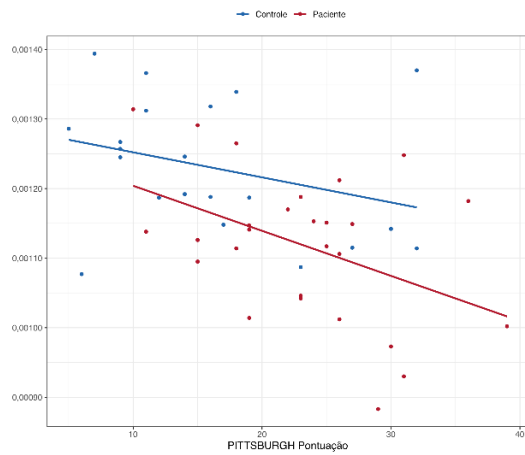
a. Cluster MD 18 22 25



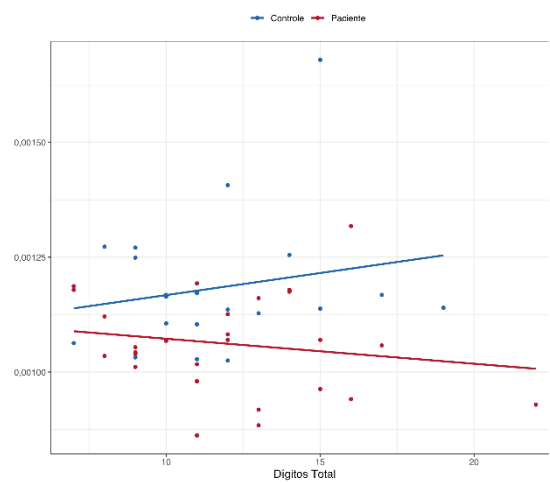
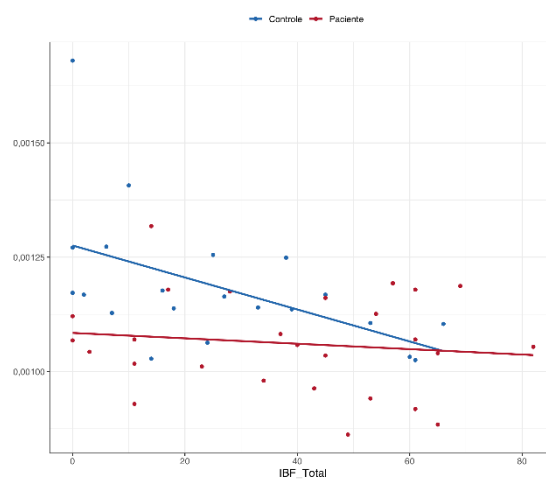
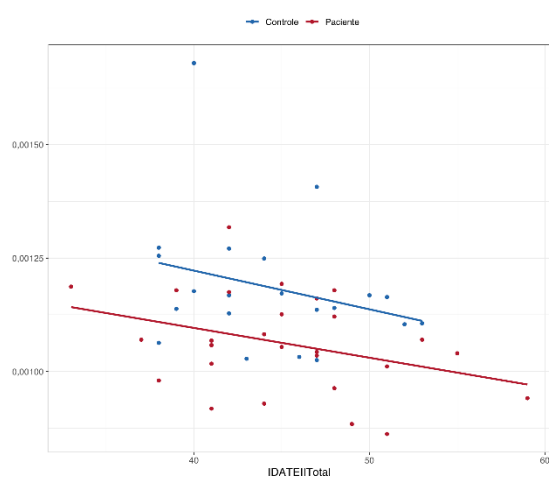
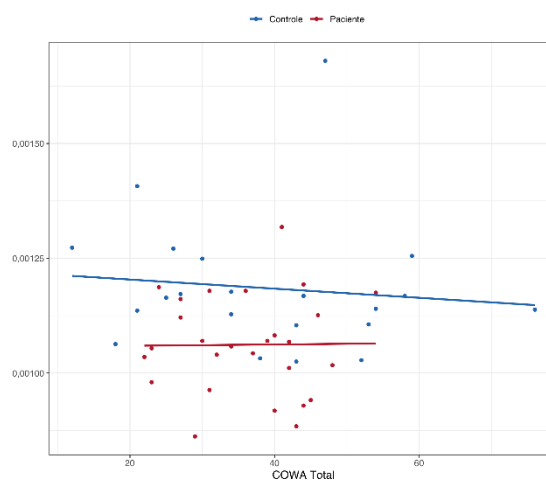
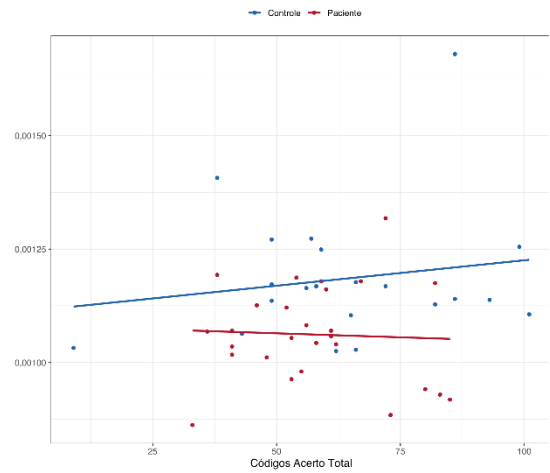
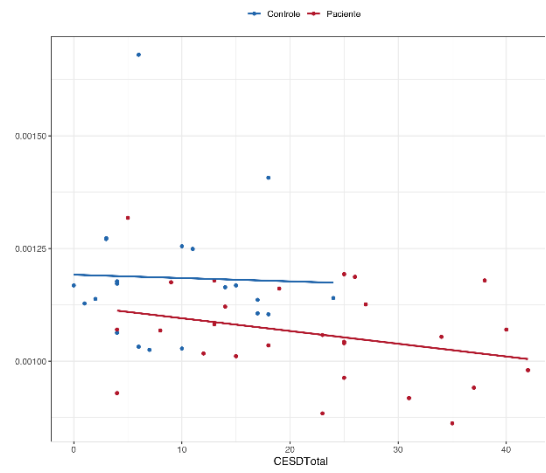


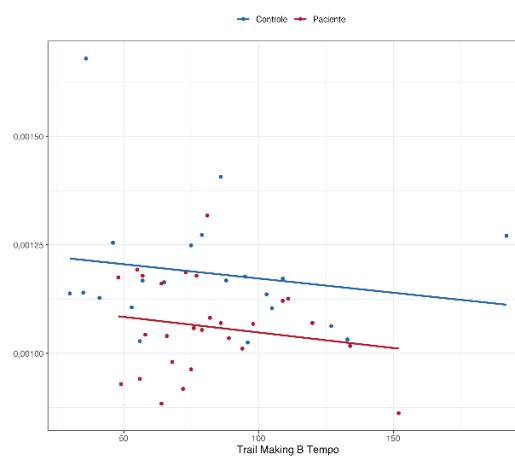
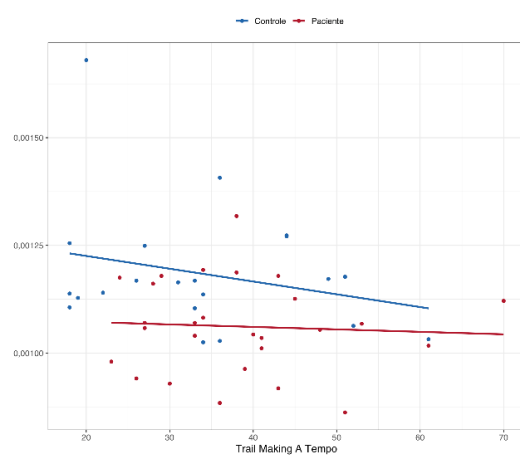
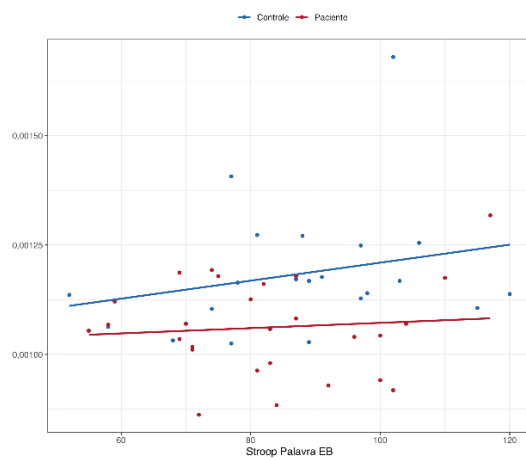
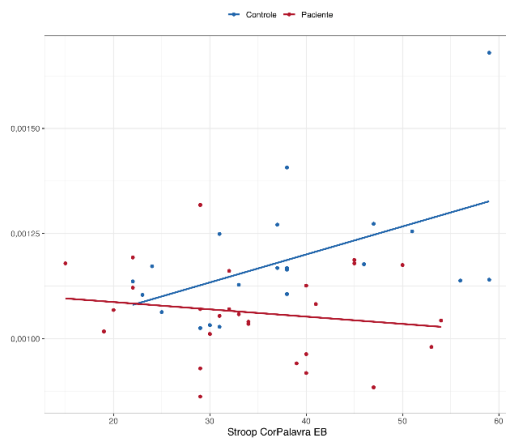
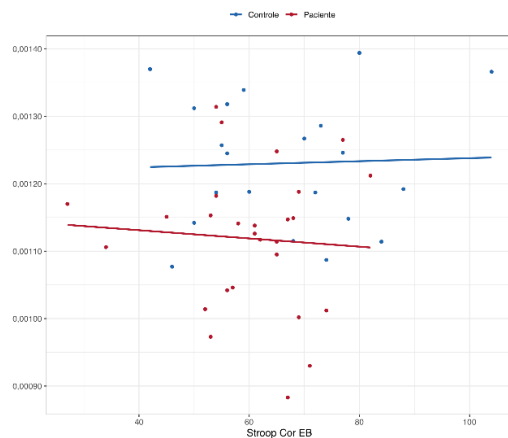
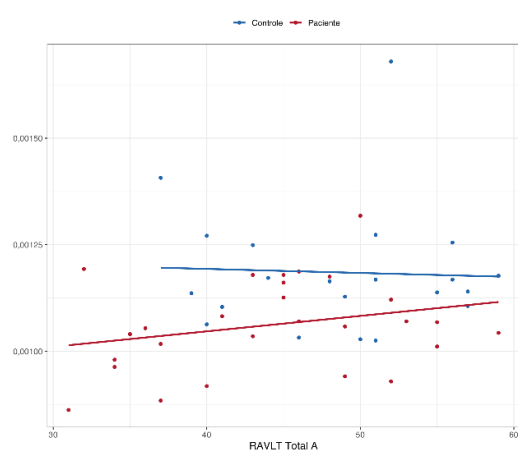
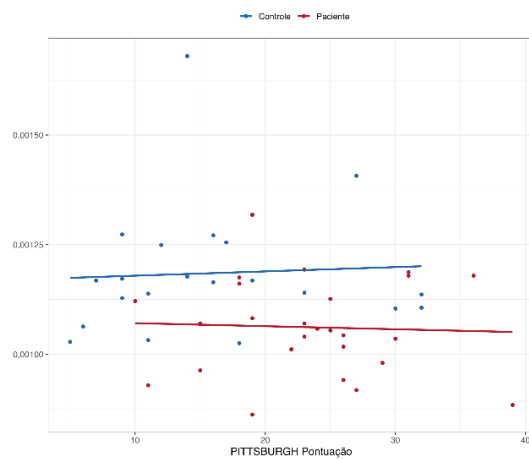
b. Cluster 2 – AD



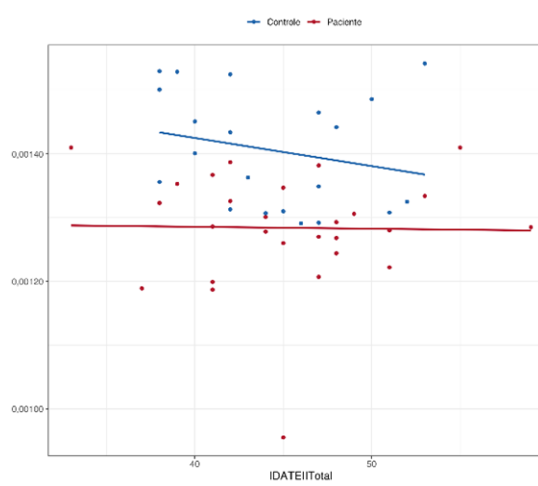
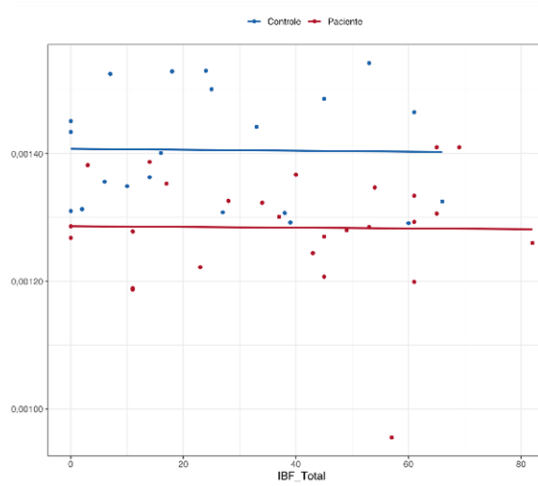
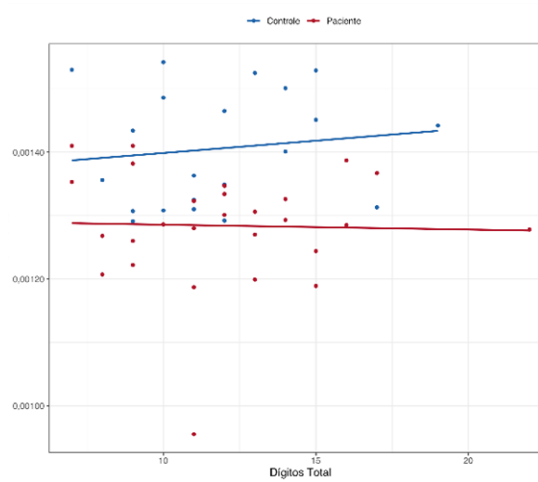
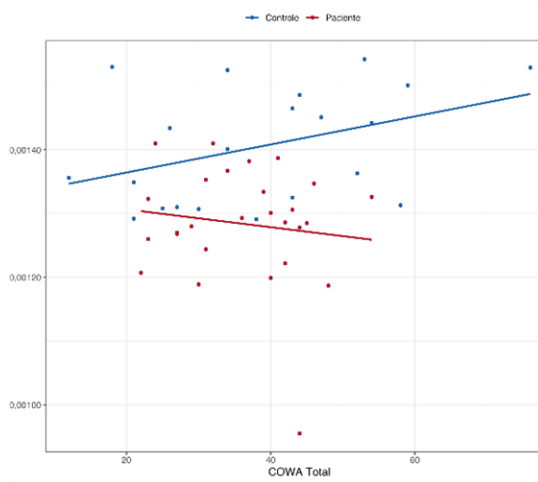
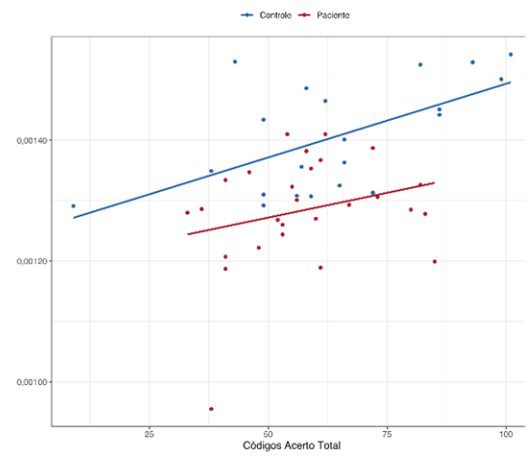
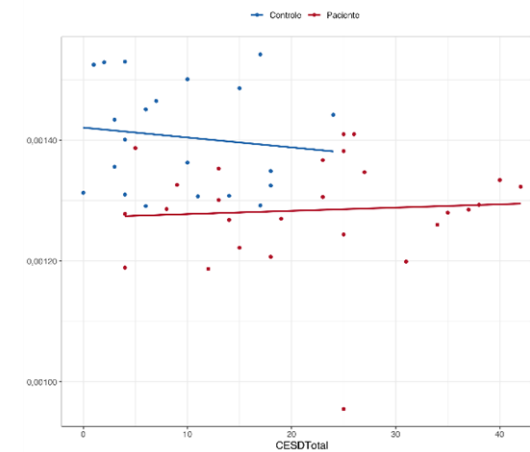


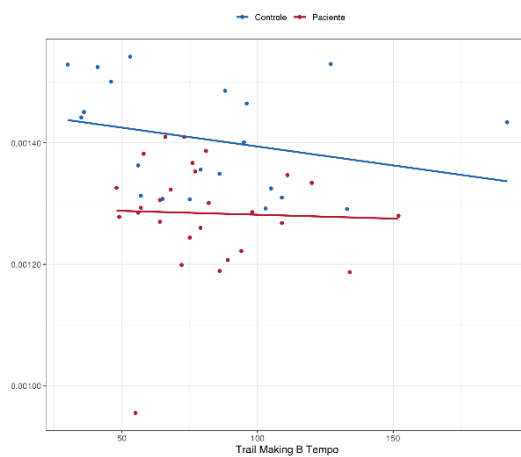
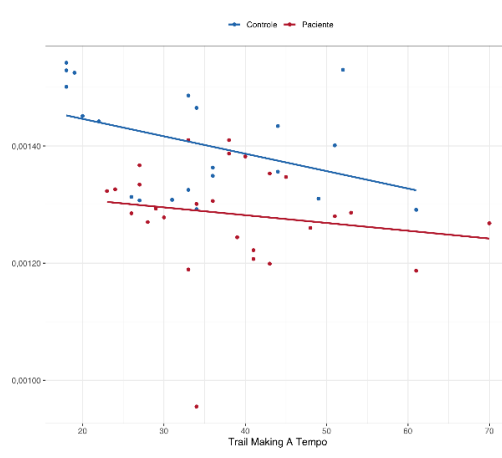
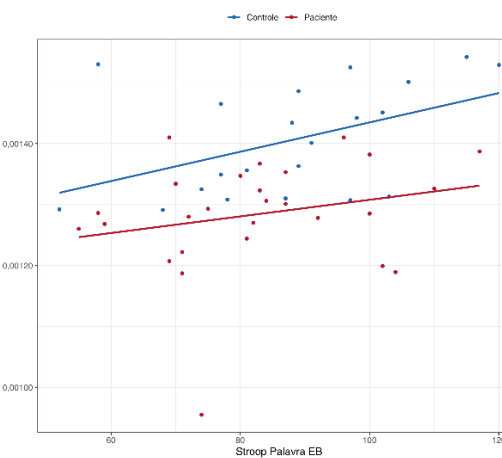
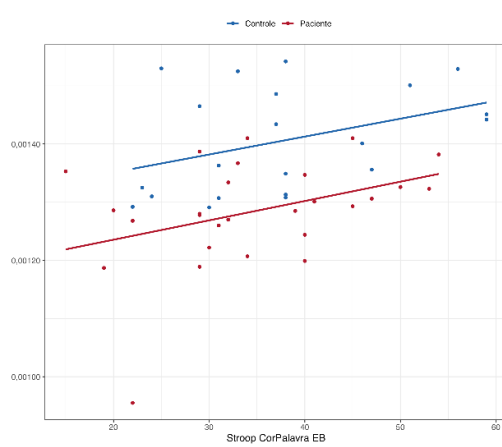
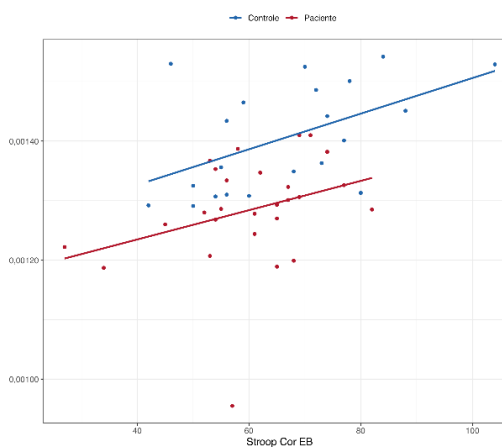
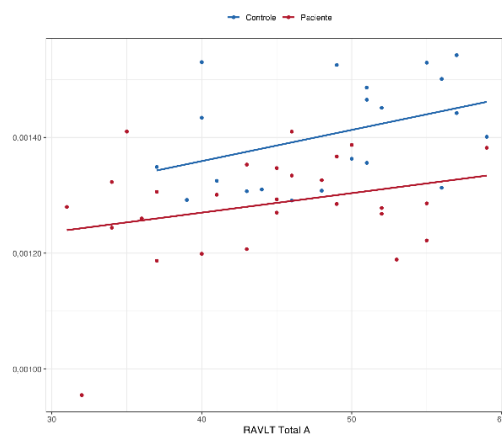
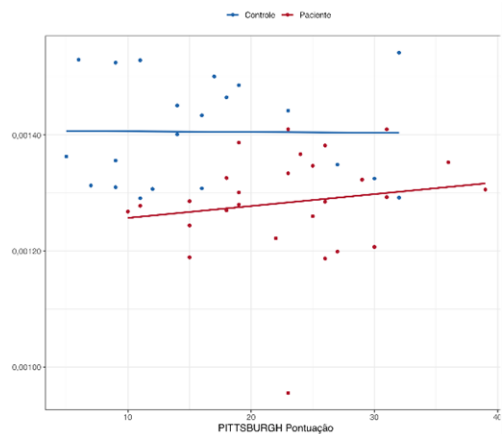
c. Cluster 3 – AD



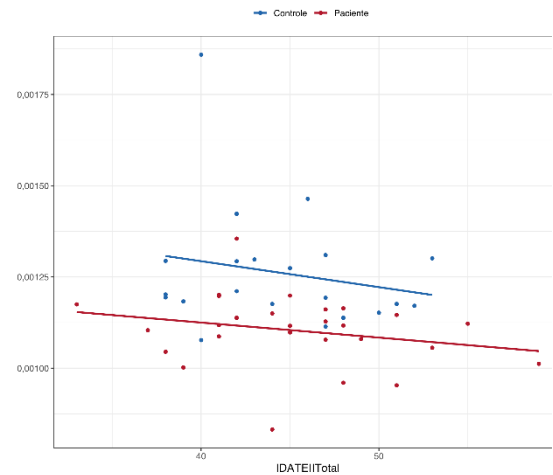
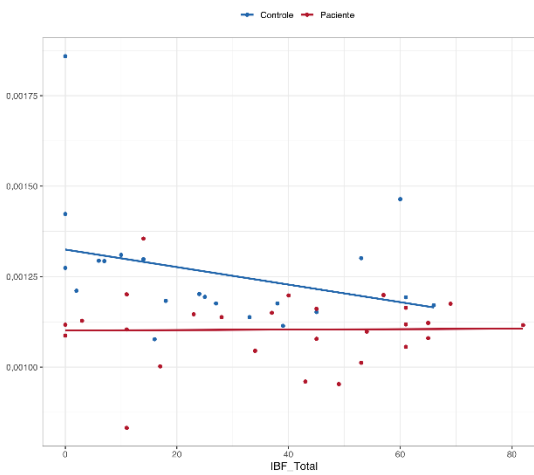
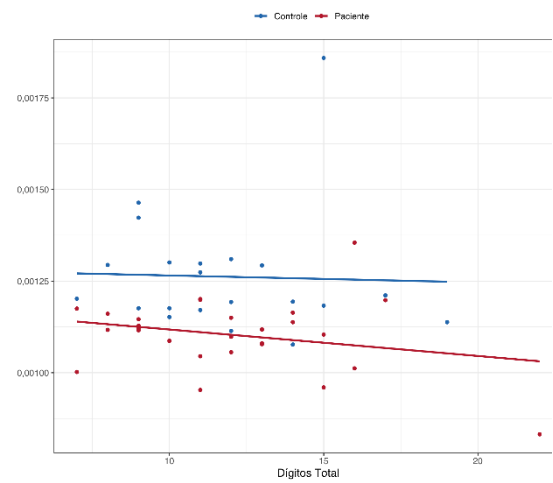
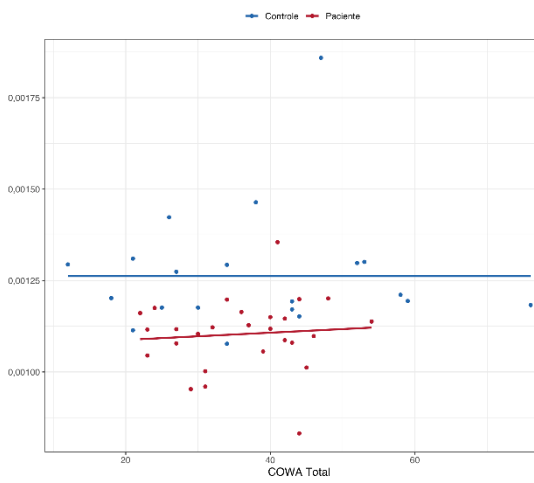
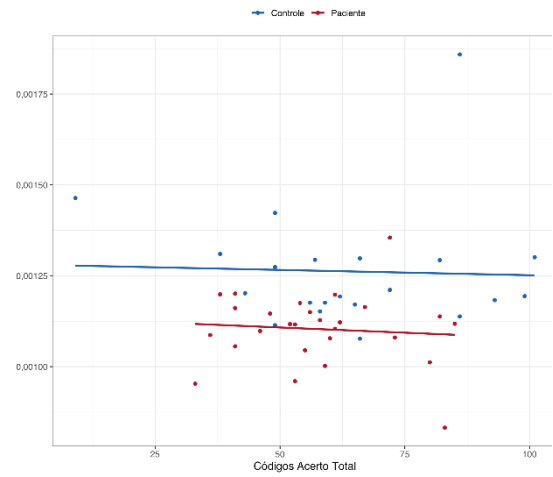
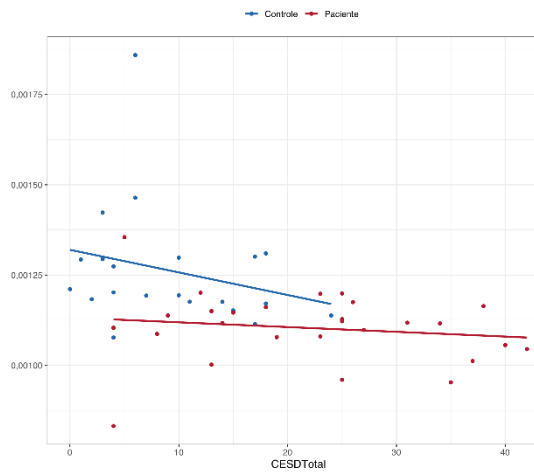


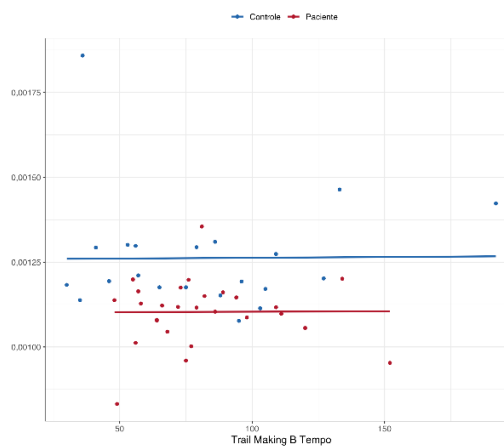
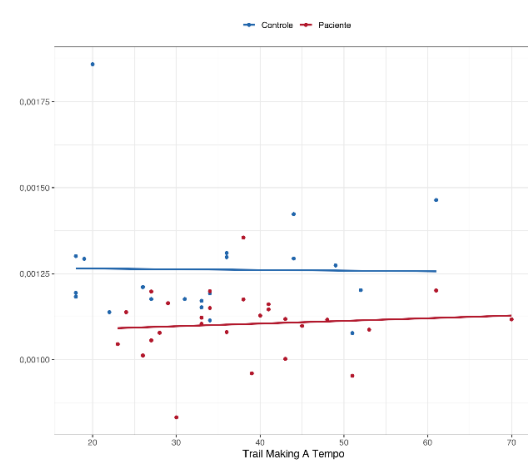
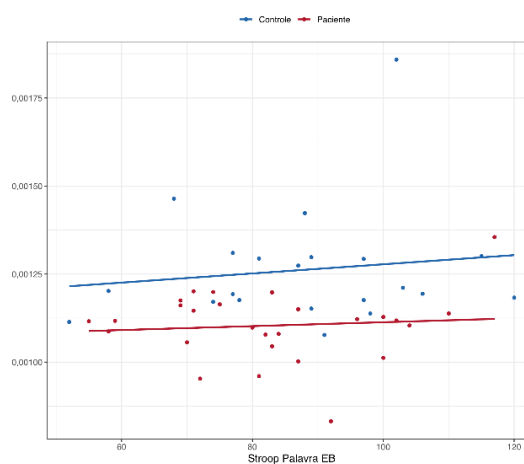
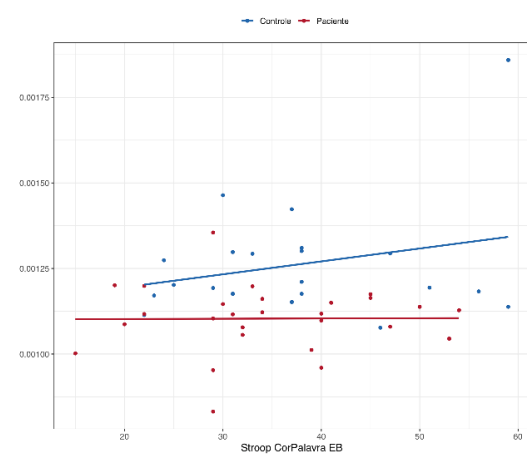
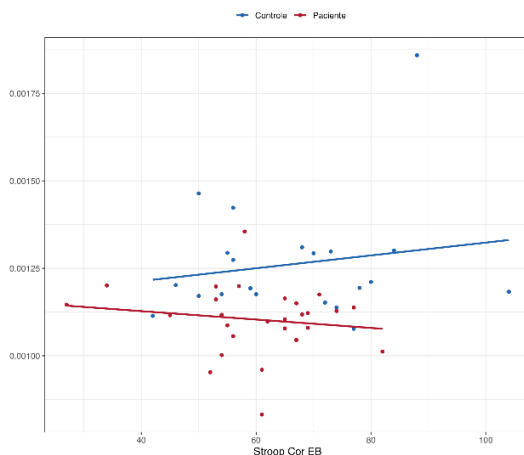
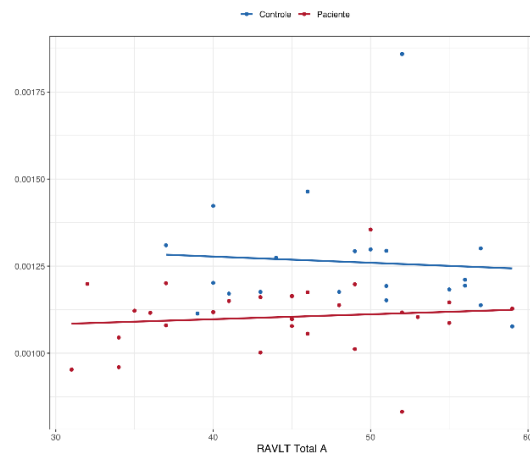
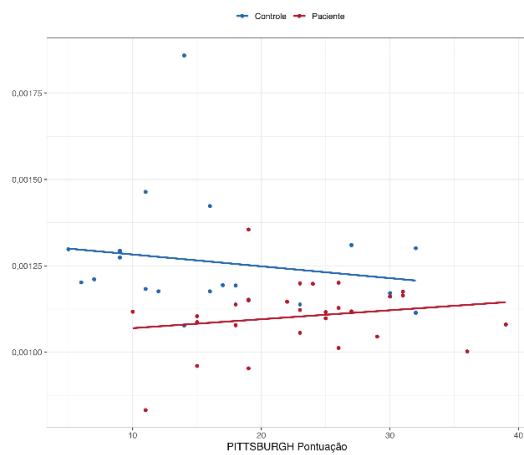
d. Cluster 4 – AD



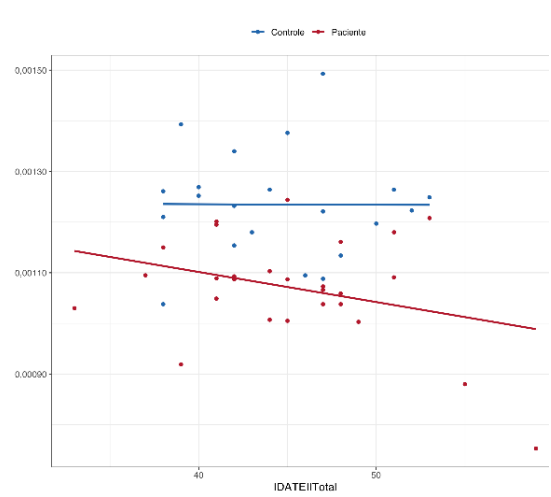
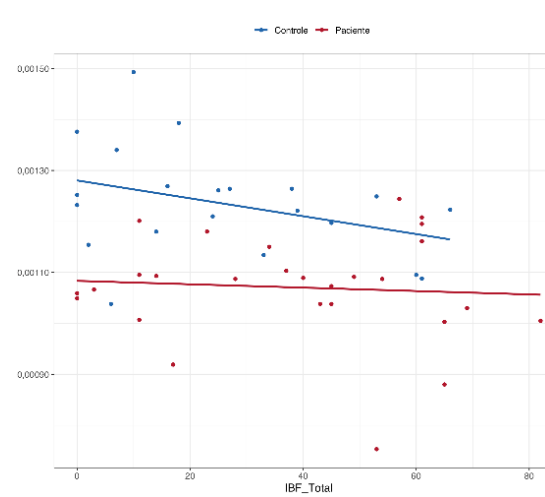
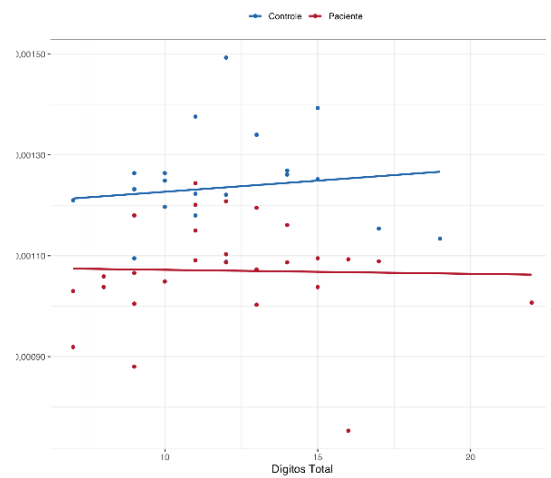
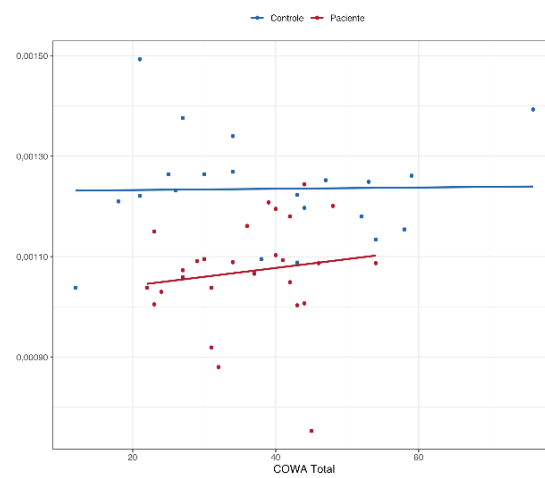
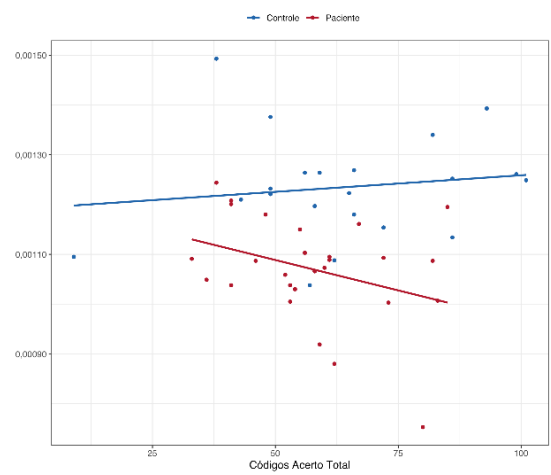
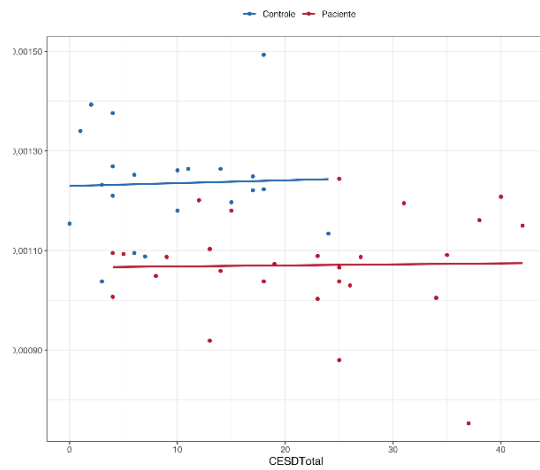


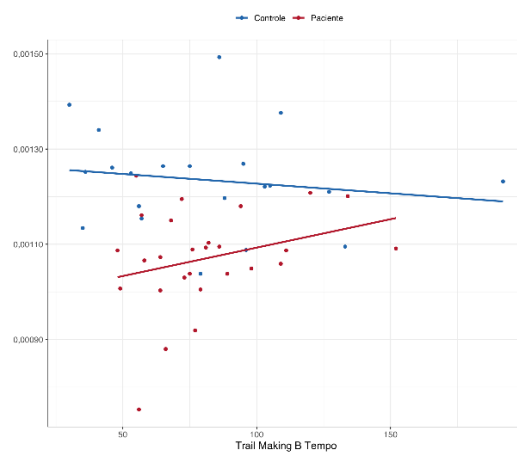
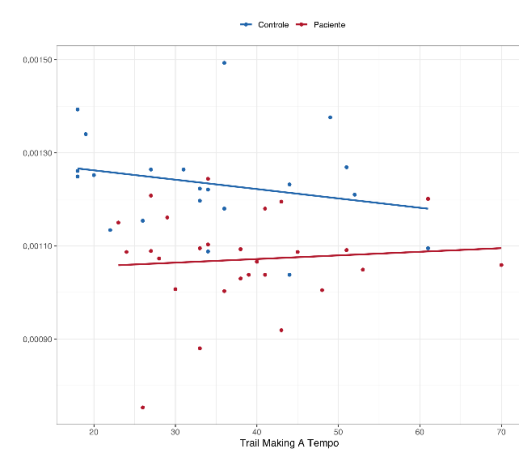
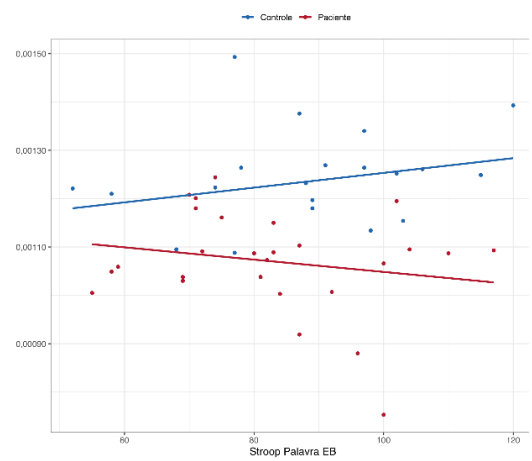
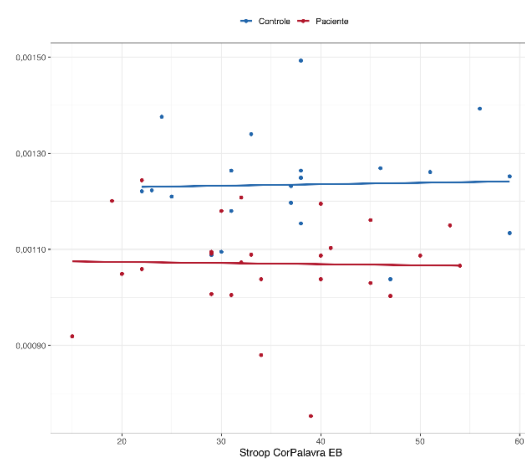
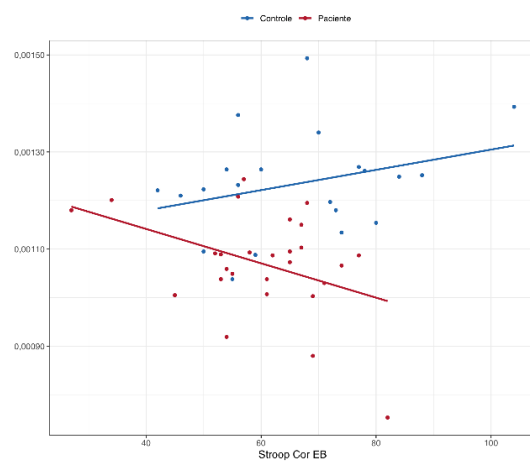
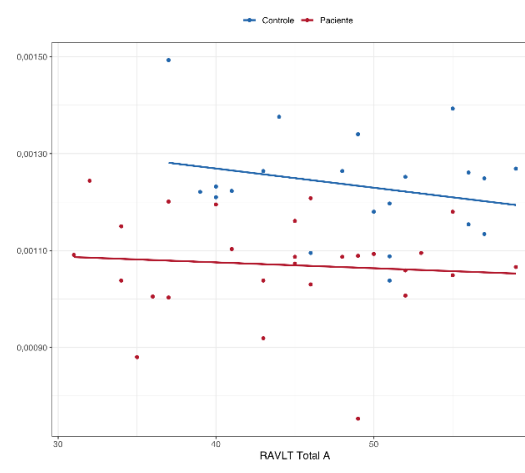
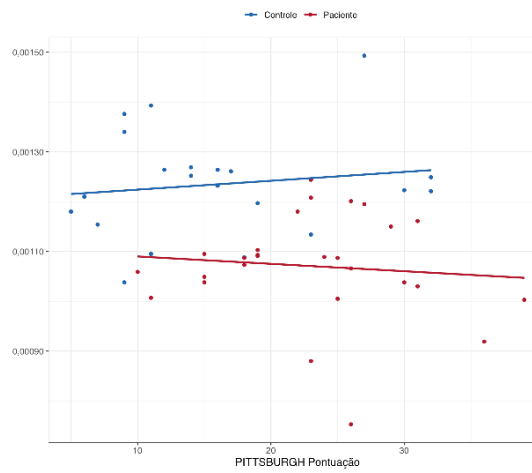
e. Cluster 5





f. Cluster 6 – AD





g. Cluster 7 – AD

