

*Reunião Clínica do Hospital Prof.
Doutor Fernando Fonseca, EPE
Serviço de Psiquiatria*

Chemo Brain

**Disfunção Cognitiva
Associada ao
Tratamento
Oncológico**



Sofia Barbosa
João Graça
Carlota Tomé
Alice Luís
Teresa Maia




Sumário

- ❖ Função cognitiva e Áreas afectadas pela QT
- ❖ Chemobrain: Disfunção Cognitiva Associada ao Tratamento Oncológico
- ❖ Epidemiologia
- ❖ Mecanismos
- ❖ Alterações Cerebrais e Funcionais
- ❖ Factores de Risco e Factores Confundentes
- ❖ Clínica
- ❖ Diagnóstico
- ❖ Prevenção e Tratamento
- ❖ Questões em aberto
- ❖ Proposta de protocolo

Função cognitiva

❖ Funções nervosas superiores



Comunicar através de símbolos
Representar mentalmente
Apreender
Processar
Guardar
Transmitir
Criar
Tomar decisões
Consciência do eu

- ❖ Dependem essencialmente dos hemisférios cerebrais: **córtex e estruturas subcortical**
- ❖ **Assimétricas** e por vezes claramente **lateralizadas**

Hemisfério Esquerdo: capacidades verbais, análise detalhada e fina dos estímulos

Hemisfério Direito: capacidades não verbais, processamento mais global dos estímulos

Memória e funções executivas

- ❖ Memória primária, imediata ou de curto termo
 - ❖ **Memória de trabalho** - pré-frontal e subcortical, lobo parietal esq
- ❖ Memória declarativa de longo termo
 - ❖ **episódica** - hipocampo
 - ❖ **semântica** - difusamente representada
- ❖ Funções executivas
 - ❖ comportamentos, emoções e actividade cognitiva mais complexa
 - ❖ tomadas de decisão mais difíceis, análise de situações novas, estratégia, planeamento

Áreas afetadas

Cognitive Skills Affected by Chemotherapy

Cognitive Function	Description
Working memory	The ability to actively monitor, temporarily store, and manipulate information or behaviors
Episodic memory	The memory of autobiographical events that can be explicitly stated
Remote memory	The ability to recall events that happened years ago
Verbal memory	The ability to retain linguistic information for a designated time period and typically presented orally
Visual memory	The ability to create an eidetic image of past visual experiences
Executive function	Cognitive abilities that control and regulate other abilities and behaviors
Processing speed	The ability to automatically and fluently perform relatively easy or overlearned cognitive tasks
Visual-spatial ability	The ability to generate, retain, retrieve, and transform well-structured visual images
Attention	The ability to selectively concentrate on one aspect of the environment, while ignoring other things
Concentration	The ability to concentrate mental powers on an object
Reaction time	The ability to react and/or make decisions quickly in response to simple stimuli
Motor speed	The ability to perform body motor movements (movement of limbs) with precision, coordination, or strength

- ❖ Memória verbal e visual
- ❖ Atenção
- ❖ Velocidade de processamento
- ❖ Aprendizagem
- ❖ Capacidade de realização de múltiplas tarefas
- ❖ Capacidade de organização da informação
- ❖ Capacidade visuoespacial
- ❖ Linguagem
- ❖ Concentração
- ❖ Funções executivas

Disfunção Cognitiva Relacionada com a Quimioterapia (DCRQ)

Problemas cognitivos
subjectivos, reportados pelo
indivíduo, ou **objectivados por**
avaliação.

Em doentes submetidos a
Quimioterapia (QT)

- Durante a QT,
- Quando a QT termina

Independente de grau de
fadiga, humor depressivo ou
ansiedade

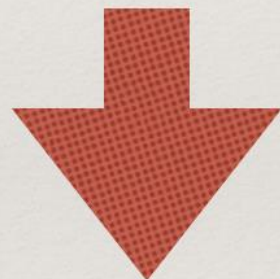
- ❖ Neurotoxicidade associada a QT
 - ❖ Encefalopatia aguda ou crónica
 - ❖ Síndrome cerebeloso
 - ❖ episódios AVC like
 - ❖ Mielopatia transversa
 - ❖ Neuropatia periférica
 - ❖ Alteração das funções cognitivas - Chemo Brain ?

Epidemiologia

- ❖ Maior número de sobreviventes
- ❖ Importância da qualidade de vida

Valorização
das
alterações

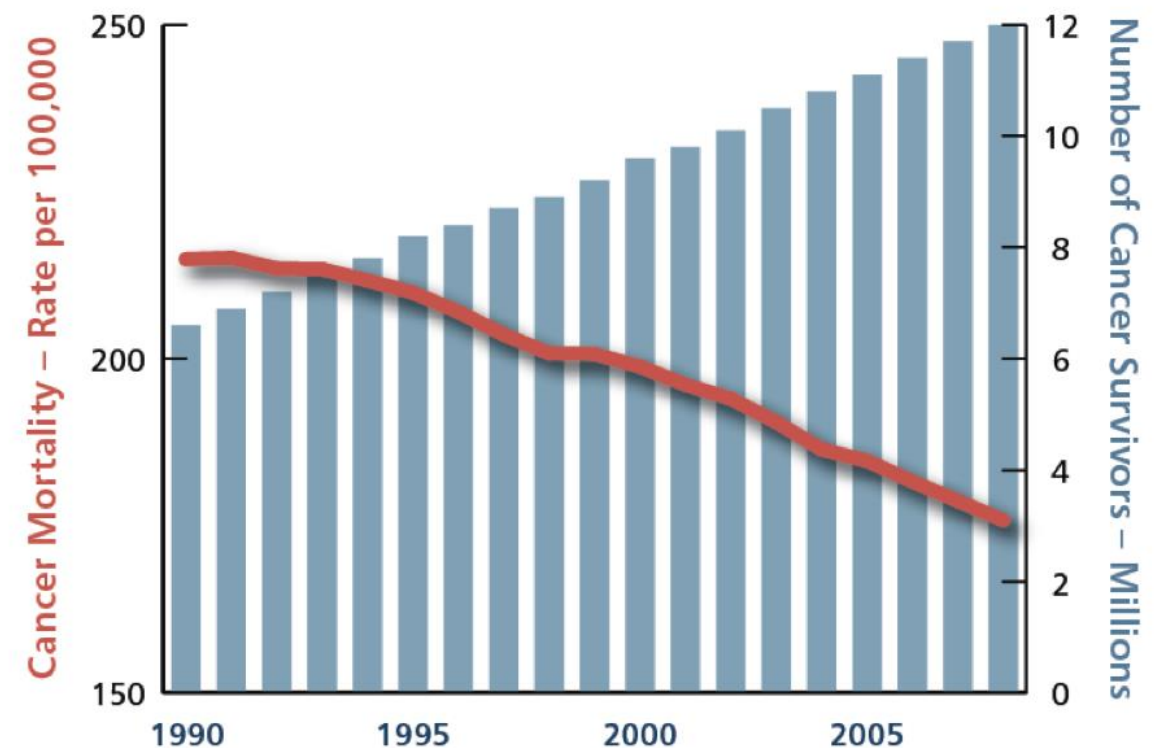
Anos 70



Investigação
da possível
associação

Anos 90

Cancer in the United States, 1990-2008:
Survival Rising, Mortality Decreasing



Data from the National Cancer Institute on estimated number of cancer survivors and age-adjusted cancer deaths per 100,000 people

Achado comum

Maioria dos estudos confirma declínio
cognitivo

Epidemiologia

17 a 34%

Mais frequentemente observado em doentes tratados para **cancro da mama, ovário, próstata** e outros do sistema reprodutivo, bem como outros tipos que necessitem de **QT agressiva**.

Mulheres com **cancro da mama: 17-50%**

(taxas > em mulheres pré-menopausa ou que recebem QT em altas doses)

Homens com **cancro próstata** que fizeram tratamento anti-androgénico: **47-69%**

Estudo em população não-institucionalizada documentou relatos de “**problemas de memória**” mais frequentes em indivíduos com **história de cancro**

Fisiopatologia

Mecanismos

Neurotoxicidade

Alterações da BHE
-**MDR1**

Alt. da Reparação
Neuronal
-**APOE E4**
-**BDNF** val66met

Neurotransmissores
-polimorfismos **COMT**

Dano microvascular

obs pequeno e médio

trombose espontânea

isquemia

Resposta inflamatória

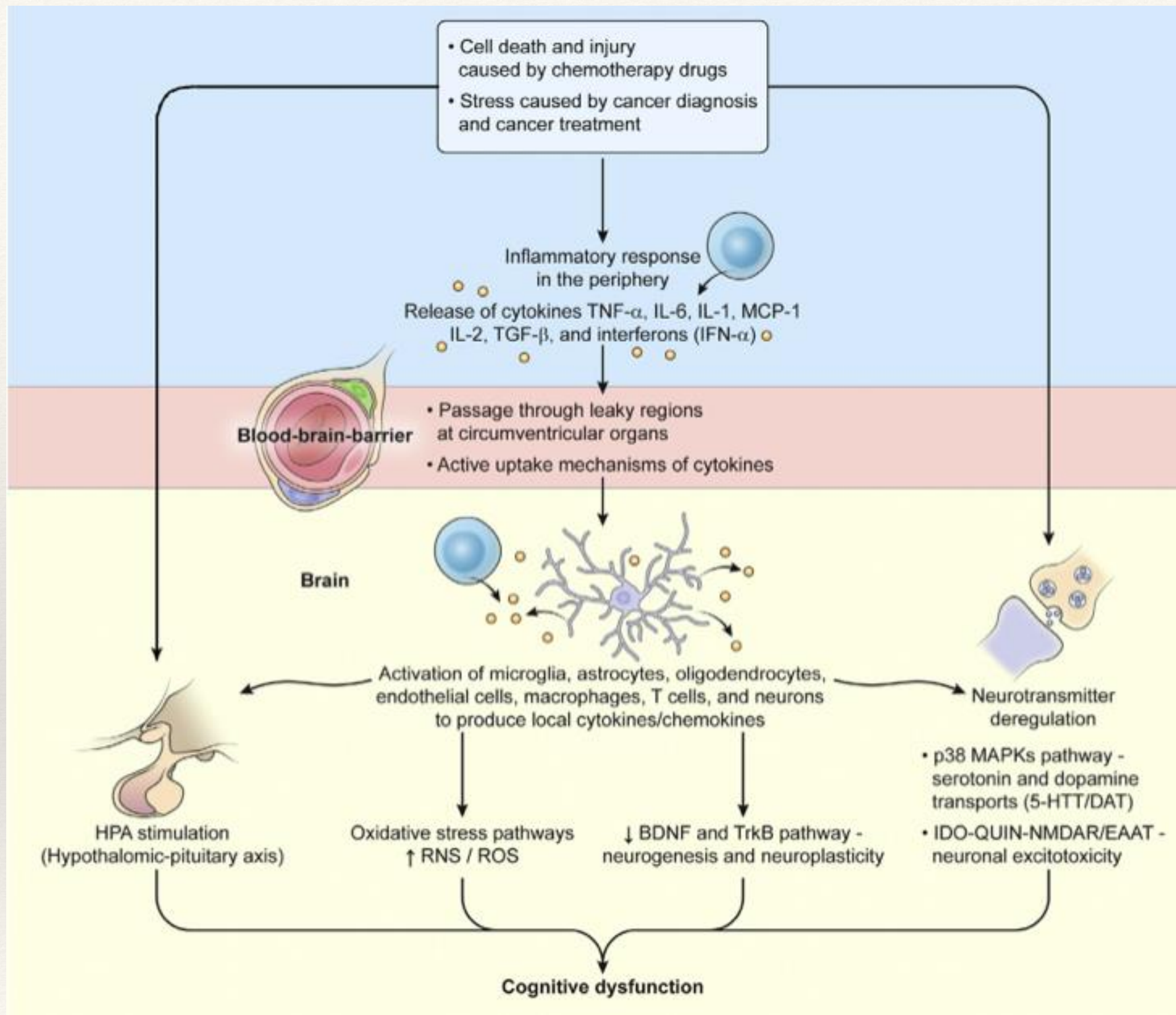
Lesão **DNA**

Stress oxidativo

Encurtamento telômeros

Regulação **Citocinas**

-IL-1
-IL-6
-TNF



QT de maior risco

Fármacos (QT) com maior potencial lesivo para o sistema nervoso:

Talidomida

Epotilonas (Ixabepilone)

Alcalóides da vinca (Vincristina, Vinblastina)

Taxanos (Paclitaxel, Docetaxel)

Inibidores dos proteossomas (Bortezomib)

Derivados da platina (Cisplatina, Oxaliplatina, Carboplatina)

Polimorfismos do MDR1

❖ Fármacos

❖ maioria não atravessa BHE - exceção **Metotrexato** e **5-Fluorouracilo**

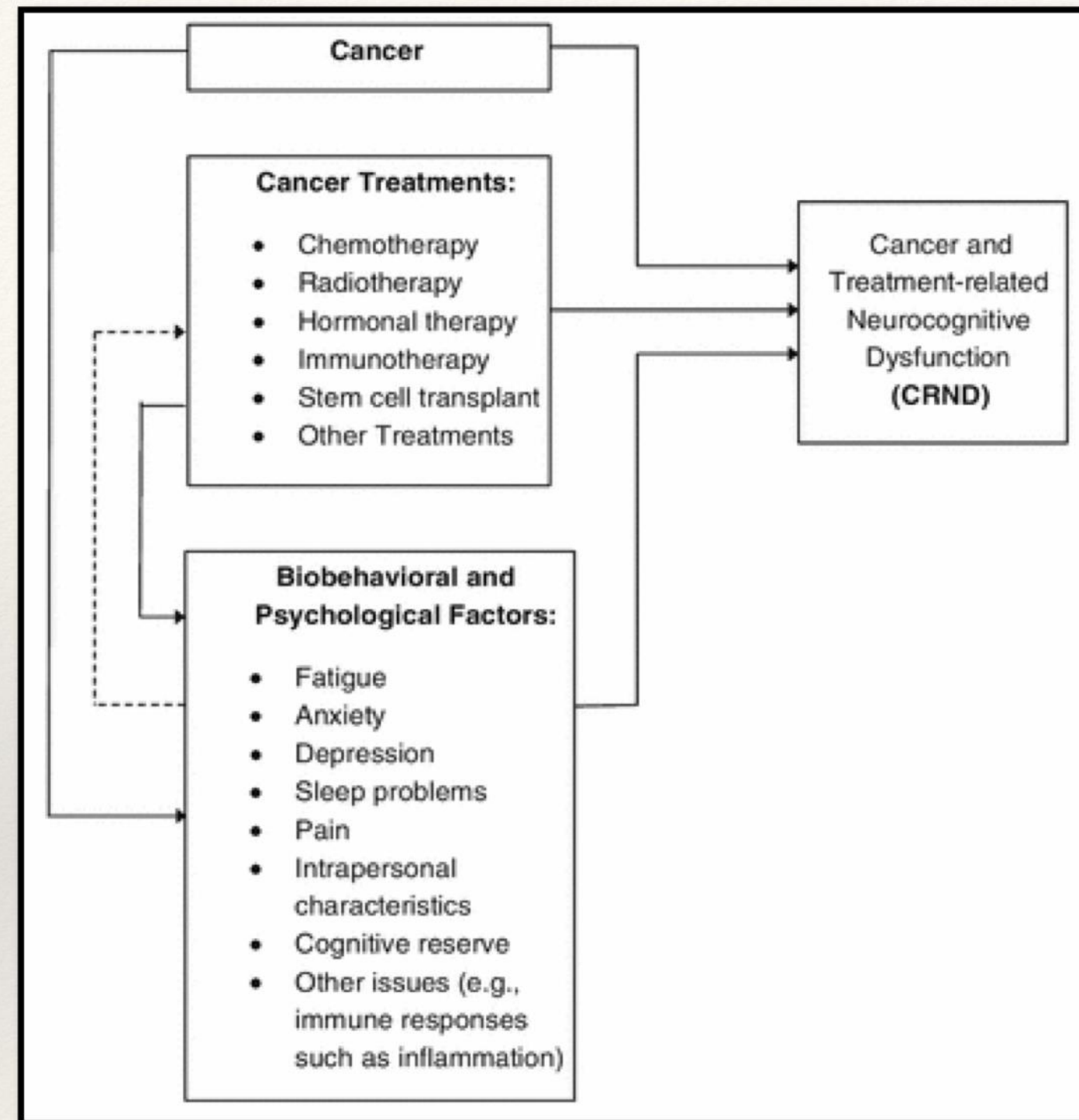
❖ **Hipocampo** - neurogénese essencial a determinados tipos de memória

❖ **tioTEPA, 5-FU e Metotrexato** inibem esta proliferação celular no hipocampo

Cancer Treatment-Related Cognitive Impairment

Vários outros factores (além da QT) podem contribuir para um declínio cognitivo em pacientes com cancro

- uso de um **termo mais abrangente** é mais correcto.



Alterações cerebrais e funcionais

❖ RM-CE

- ❖ diminuição difusa da substância branca
- ❖ decréscimo da **densidade da substância cinzenta** no período pós-QT imediato nos lobos frontais, temporais (hipocampo), cerebelo e no tálamo.
- ❖ Um anos após QT - melhoria, mas com alterações persistentes.

❖ PET

- ❖ alteração da actividade metabólica no **córtex pré-frontal** durante tarefas que utilizam memória.
- ❖ recrutamento de **mais áreas cerebrais** para a obtenção de resultados semelhantes no cumprimento das mesmas tarefas

Default Mode Network

- ❖ Maior grau de **distractibilidade**
- ❖ Maior propensão em permitir que os seus pensamentos internos e preocupações invadam o foco na tarefa que deveriam cumprir
- ❖ Padrão anormal de **atenção sustentada** em doentes sobreviventes de Neoplasia da mama submetidas a QT

Default Mode Network:
rede neuronal que apresenta maior activação durante o repouso do que na realização de tarefas e tem sido associada ao ***mind wandering***
(Greicius et al., 2003; Li et al., 2002)

Factores de Risco e Factores Confundentes

Apenas 25% desenvolve disfunção cognitiva a longo-prazo

Doentes com mais de 1 factor de risco serão os mais vulneráveis ao “chemobrain”

Podem ter défices cognitivos antes da QT

Influências e Correlações Clínicas

Influências na Função Cognitiva ao Longo do Tempo em doentes em tratamento Oncológico

Tempo	Factores influenciando a função cognitiva
Pré-Diagnóstico	Idade , Educação, Inteligência, DM, Patologia Cardiovascular, Factores genéticos
Pós diagnóstico, pré QT	Tipo e estadio da Neoplasia, Dor, Cirurgia/Anestesia, Ansiedade /Stress psicossocial
Durante e após QT	Efeito da QT no SNC (dose), Neuropatia periférica, fadiga, anemia , terapeutica de suporte, terapia hormonal (Tamoxifeno)
Longo prazo	Envelhecimento normal, Alterações hormonais, Comorbilidade , Factores psicossociais, Reserva cognitiva

Manifestações Clínicas

- ❖ Esquecimentos
- ❖ Anomia
- ❖ Dificuldades de concentração
- ❖ Dificuldades na aprendizagem
- ❖ Dificuldade no *multitasking*
- ❖ Lentificação do processamento

Nos sobreviventes do cancro da mama , são, isoladamente, o maior impacto à Qualidade de Vida!

Alterações de **natureza subtil**, mas de intensidade suficiente para interferirem na performance social, ocupacional e **qualidade de vida**

Manifestações Clínicas

MEMÓRIAS DE TRABALHO “eu vou ao meu quarto e não me recordo porque razão ali fui parar”

MEMÓRIA DE LONGO PRAZO “A minha memória não é tão precisa actualmente. As pessoas falavam-me de uma conversa que tivémos há uma semana, um mês atrás. Por vezes não me lembro que falei com aquela pessoa de todo”

VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO “Eu penso que estou mais lento ao fazer coisas. Não sei se sou tão produtivo como era antes”

ATENÇÃO e CONCENTRAÇÃO: “(...) eu realmente preciso de fazer um esforço para permanecer focado e perceber o que estou a ler. A minha mente vagueia por muitas coisas...”

LINGUAGEM “eu perco uma palavra e não sou capaz de me lembrar durante horas ou por vezes dias”

FUNÇÃO EXECUTIVA “Quando conduzo perco-me facilmente, viro para direcções erradas” Estava a acompanhar em consulta uma professora, uma doente extremamente inteligente”, recorda-se Abraham, “e um ano após o tratamento tinha dificuldades em estacionar o carro, era interrompida pelos estudantes porque estava a dar a mesma aula da semana anterior. Pode-se imaginar o impacto que tem nas vidas das pessoas” Jame Abraham, Chief of Oncology and Hematology at West Virginia University, WV, USA

Diagnóstico

- ❖ Clínica (atenção ao desempenho cognitivo prévio, valorização do informação colateral)
- ❖ Exames complementares
 - ❖ – 1ª linha
 - ❖ Avaliação Neuropsicológica
 - Nem sempre existe **correlação entre queixas subjectivas** de disfunção cognitiva e **disfunção cognitiva objectivavel**.
 - Outros exames complementares
 - ❖ Potenciais evocados
 - ❖ RM
 - ❖ PET

Abordagem

- ❖ **Educação** dos doentes (necessidade de discutir “chemobrain” antes da QT), carácter transitório e/ou não evolutivo na maioria
- ❖ **Validação das queixas**
- ❖ Educação da família (redução do criticismo)
- ❖
- ❖ Estratégias de coping
 - ❖ Diário/agenda
 - ❖ Exercícios cognitivos (sudoku, palavras cruzadas, etc)
 - ❖ Actividade física regular
 - ❖ Seguir rotinas, evitar o multi-tasking
 - ❖ Pedir ajuda
 - ❖ Aceitação

Estratégias terapêuticas

- ❖ Reabilitação cognitiva
 - ❖ (Cherrier, et al) 28 sobreviventes, melhoria memória de trabalho e QoL
- ❖ Terapia cognitivo-comportamental
 - ❖ Aquisição, estruturada, de estratégias compensatórias (vs repetição de tarefas cognitivas)
 - ❖ (Ferguson, et al) MAAT – 4 sessões presenciais e follow-up telefónico – melhoria memória verbal, melhoria na QoL

Tratamento

TABLE 2

Agents that Have Been or Are Being Evaluated in Clinical Trials for Their Efficacy in Treating CICI

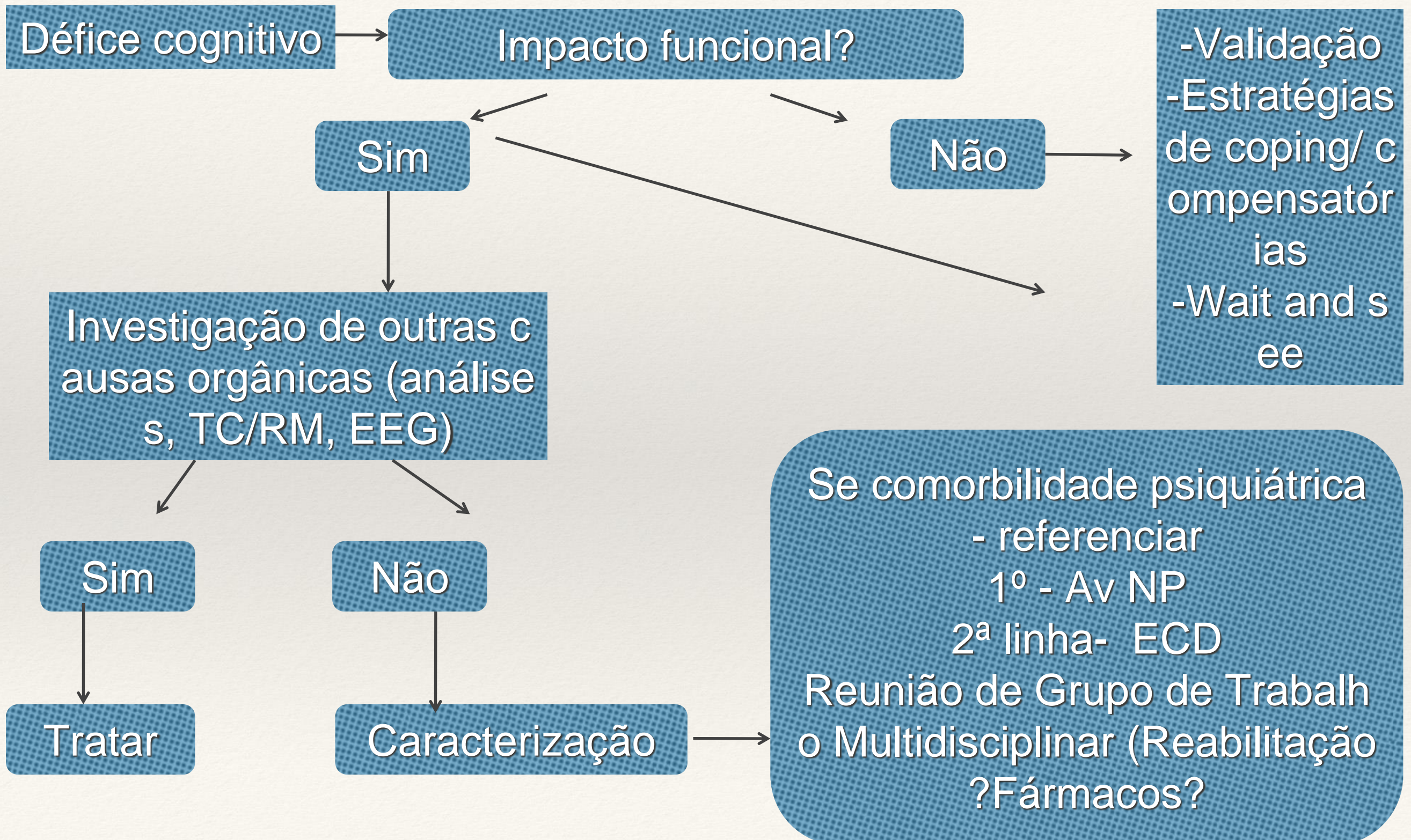
Treatment	Reference	Design	No. of Patients	Cancer Type	Outcome
D-Methylphenidate	Mar Fan et al., 2008 ⁶⁴	DB-RCT	57	Breast	Ineffective
	Lower et al., 2009 ⁶⁵	RCT	154	Breast/ovarian	Ineffective
Ginkgo biloba	Mayo group	DB-RCT	220	Breast	Ongoing
Modafinil	Kohli et al., 2009 ⁶⁸	RCT	68	Breast	Effective
Donepezil + vitamin E	Jatoi et al., 2005 ⁷²	DB-RCT	104	SCLC	Terminated early

DB-RCT = double-blind, randomized controlled trial; SCLC = small-cell lung cancer.

Questões em aberto

- ❖ EPIDEMIOLOGIA: quantos são substancialmente afectados? Durante quanto tempo?
- ❖ DIAGNÓSTICO: Teremos métodos sensíveis para detectar o Chemobrain? Dificuldade em predizer o risco de evolução para DCL/demência
- ❖ MANEJO: Ausência de orientações clínicas... Que doentes enviar para reabilitação? Duração da reabilitação, grupo vs individualizada, frequência? Usar ou não fármacos?

Proposta de atuação



Conclusões

- ❖ Disfunção cognitiva provocada pela QT é real e tem impacto na QoL
- ❖ Os sintomas devem ser valorizados
- ❖ Objectivação através de av. NP
- ❖ Estratégias de compensação e coping
- ❖ Estudos promissores na reabilitação e terapia farmacológica
- ❖ Necessidade de estabelecimento de grupo de trabalho no HFF discutir protocolo de avaliação/intervenção

Discussão

❖ *Cancer free but loosing my mind ?*

Obrigada pela atenção

sofiabarbosa.fcml@gmail.com

joao_graca@hotmail.com