

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA  
FILHO”  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA E  
DESENVOLVIMENTO (BIOTECNOLOGIA MÉDICA)

Nilson de Castro Correia

**Alterações de Fluxos Sanguíneos Cerebrais Regionais (FSCr)  
Avaliados Através de SPECT (*Single Photon Emission  
Computed Tomography*) em Pacientes com Câncer de Mama  
Submetidas à Quimioterapia Adjuvante**

---

Dissertação de mestrado

**Botucatu  
2012**

Nilson de Castro Correia

**Alterações de Fluxos Sanguíneos Cerebrais Regionais (FSCr) Avaliados  
Através de SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) em  
Pacientes com Câncer de Mama Submetidas à Quimioterapia Adjuvante**

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista – Júlio de Mesquita Filho –  
Campus de Botucatu, ao Programa de Pós-Graduação em  
Pesquisa e desenvolvimento (Biotecnologia Médica) para  
obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Vicente Serrano

Botucatu

2012

Correia, Nilson de Castro

Alterações de fluxos sanguíneos cerebrais regionais (FSCr) avaliados através de SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) em pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia adjuvante / Nilson de Castro Correia. – 2012.

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista, 2012.

1. Mama – Câncer – Quimioterapia

CDD 616.994 49

Palavras-chave: SPECT Cerebral; Quimioterapia; Câncer de mama

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. Sérgio Vicente Serrano pela orientação dessa dissertação e pela amizade.

Aos Drs. Euclides Timóteo da Rocha e Dr. José Reynaldo Walther de Almeida pelas valiosas contribuições no conteúdo do estudo.

Aos membros da banca examinadora por terem aceito o convite e ajudarem a engrandecer a discussão.

Aos colegas João Nunes, Luciano, Alexandre, João Paulo, Lucas, Daniele, Caio e toda a Equipe de Oncologia Clínica do Hospital de Câncer de Barretos pelos excelentes anos de convívio pessoal e profissional.

Ao Adriano e Flávio pelo companheirismo durante um ano de jornada em Botucatu e a toda equipe de Pesquisa Clínica do Hospital de Câncer de Barretos.

Ao Núcleo de Apoio ao Pesquisador do HC de Barretos sem o qual não seria possível a realização deste estudo.

Às pacientes que aceitaram fazer parte deste estudo considerando o contexto particular de vida em que passaram, e a todos que de forma direta ou indireta contribuíram para os resultados obtidos.

## Resumo

A presença de alterações das funções cognitivas é uma das queixas frequentemente relatadas por mulheres com câncer de mama que recebem quimioterapia adjuvante. Neste estudo foram comparadas prospectivamente as características e as diferenças de fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr) em pacientes portadoras de câncer de mama, antes e após serem submetidas à quimioterapia adjuvante (QTadj), através da análise de imagens geradas por exame de *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) cerebral empregando técnica de quantificação automatizada *Statistical Parametric Mapping* (SPM). Foram incluídas 41 pacientes tratadas no Hospital de Câncer de Barretos da Fundação Pio XII no período de abril de 2008 a dezembro de 2010 com idades entre 25 e 70 anos, portadoras de câncer de mama com estadiamento clínico I a III, com ausência de hiperexpressão de c-erb-B2. As imagens foram obtidas no período de aproximadamente 4 semanas após a cirurgia e repetidas com três meses após o término da quimioterapia adjuvante. Os esquemas quimioterápicos empregados foram: FAC (fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida) em 75,6% das pacientes, AC-T (doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel) em 14,6%, AC (doxorrubicina e ciclofosfamida) em 9,6% e CMF (ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil) também em 9,6% das pacientes. A comparação das imagens pré-QTadj e pos-QTadj mostrou redução significativa do fluxo sanguíneo cerebral regional na região do cíngulo anterior do lobo límbico no hemisfério cerebral direito ( $p < 0,0001$ ) e na área do giro temporal médio no hemisfério esquerdo ( $p < 0,0001$ ). Por outro lado, observou-se forte aumento significativo de perfusão sanguínea ( $p < 0,0001$ ) em quatro regiões distintas: (1) cérebro esquerdo, giro parahipocampal, lobo límbico; (2) cérebro direito, área sub-lobar, insular posterior; (3) cérebro direito, giro cíngulo, lobo límbico; (4) cérebro esquerdo, lobo frontal, giro pré-central. Globalmente ao comparar as imagens obtidas antes e após receberem a QT-adj observou-se uma tendência à redução do fluxo sanguíneo cerebral nas áreas com maior importância nas funções cognitivas como memória, atenção, concentração e velocidade de processamento das tarefas (principalmente região do córtex frontal). Curiosamente, ao analisar as áreas de aumento da perfusão, verificamos alterações mais significativas nas áreas

relacionadas ao sistema límbico e áreas de emoção, sentimentos, empatia. Os resultados obtidos sugerem que o SPECT cerebral pode ser útil no diagnóstico e estudo das alterações funcionais do SNC induzidas pela quimioterapia. Através da utilização de uma metodologia mais acessível, seria possível dimensionar e entender os mecanismos relacionados ao dano cerebral causado pela quimioterapia.

## Abstract

Cognitive dysfunctions are among the most frequent complains remarked by women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. The present study prospectively compared the characteristics and regional cerebral blood flow changes among women diagnosed with breast cancer before and after they were submitted to adjuvant chemotherapy (AdjCHEMO), using Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) technique combined with the automated quantification method, Statistical Parametric Mapping (SPM). 41 recently diagnosed breast cancer patients treated by Hospital do Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, aged 25 to 70 years old previously operated, and presenting with breast cancer clinical stage I to III and without c-erb-B2 expression were included between April 2008 to December 2010. Images were obtained both 4 weeks after surgery and 3 months after completion of adjuvant chemotherapy. The FAC chemotherapeutic regimen (Fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide) was used in 75,6 % of patients, followed by AC-T (doxorubicin, cyclophosphamide and paclitaxel) in 14,6 %. AC and CMF combinations (cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil) were used equally in 9,6 % of cases. Comparison of pre-AdjCHEMO and pos-AdjCHEMO images showed significant reduction of cerebral blood flow at the cingulated anterior region of the limbic lobe on the right cerebral hemisphere ( $p < 0,0001$ ) and at the medium temporal gyros located on the left hemisphere ( $p < 0,0001$ ). On the other hand, an increased blood flow ( $p < 0,0001$ ) was observed in 4 areas: (1) left hemisphere, parahippocampal, limbic lobe; (2) right hemisphere, sub lobar area, insular posterior; (3) right hemisphere, cingulated gyros, limbic lobe; (4) left hemisphere, frontal lobe, pre central gyros. Overall a trend for reduction in cerebral blood flow in cognitive areas such as memory, attention, concentration and speed of task processing (mainly frontal cortex areas) were observed when comparing pre-AdjCHEMO and post-AdjCHEMO images. Curiously, more significant increase in cerebral blood flow was observed in areas of emotions, feelings and empathy (limbic area). Our results suggest that cerebral SPECT could be a useful tool in chemotherapy induced CNS damage diagnosing and studying. A more readily accessible imaging tool such as

cerebral SPECT, could be used to quantify and help to understand the mechanisms related to chemotherapy CNS damages.

## Sumário

<b>Resumo</b>	
<b>Abstract</b>	
<b>1. Introdução</b>	<b>8</b>
<b>2. Objetivos</b>	<b>15</b>
<b>3. Materiais e Métodos</b>	
População alvo e desenho do estudo	16
Critérios de inclusão	17
Critérios de exclusão	17
Características epidemiológicas da população do estudo	17
Protocolos de aquisição das imagens de SPECT e processamento pelo SPM	20
Protocolo de reconstrução de imagens SPECT	21
Transferência de dados para processamento pelo SPM	21
Processamento de dados de SPECT pelo SPM	21
Análise estatística empregada pelo método SPM	22
Análise estatística	22
<b>4. Resultados</b>	<b>24</b>
<b>5. Discussão</b>	<b>28</b>
<b>6. Conclusão</b>	<b>31</b>
<b>7. Referências</b>	<b>32</b>
<b>APÊNDICE</b>	<b>35</b>

## 1. Introdução

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais comum no mundo e o tipo mais frequente entre as mulheres. Segundo dados epidemiológicos do INCA (Instituto Nacional do Câncer, Brasil) espera-se a ocorrência de cerca de 52.680 casos novos no Brasil em 2012, com risco estimado de 52,5 casos para cada 100 mil mulheres(1). Nos Estados Unidos espera-se 230.480 casos novos e 39.520 mortes pela doença em 2011(2). A mortalidade tem diminuído desde 1975, o que tem sido atribuído ao uso da mamografia como *screening* e a uma maior utilização e melhoria das terapias adjuvantes. Nos países em desenvolvimento a sobrevida global em cinco anos é de 57% enquanto que nos países desenvolvidos aumenta para 73%(1). Com a tendência de aumento de sobrevida devido avanço nas modalidades terapêuticas, torna-se necessário evitar ou minimizar as sequelas tardias do tratamento.

O tratamento do câncer de mama envolve na maioria das vezes o emprego de quimioterapia, hormonioterapia, além da cirurgia e da radioterapia. Entre os regimes mais frequentemente utilizados destaca-se a combinação dos agentes antineoplásicos doxorrubicina com ciclofosfamida (esquema AC), com ou sem adição de taxanos (esquema AC-T) ou 5-fluorouracil (FAC). Outro esquema menos comumente utilizado é o CMF (ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil). Mais recentemente foram adicionados ao arsenal terapêutico os anticorpos monoclonais, sendo o trastuzumabe o mais utilizado.

Uma das queixas frequentemente relatadas por mulheres que recebem quimioterapia adjuvante é a presença de alteração das funções cognitivas, a qual ocorre em 16 a 75% das pacientes(3). Conceitualmente, déficits cognitivos são alterações na maneira como o indivíduo processa uma informação, e está relacionado à inteligência. Envolvem principalmente funções mentais como a memória, linguagem, raciocínio lógico e abstrato, atenção, percepção, capacidade executiva e capacidade visuo-espacial. As queixas mais comuns relacionadas ao déficit cognitivo em pacientes submetidas a diferentes esquemas quimioterápicos incluem déficit de memória e, de atenção, dificuldade para manter a concentração, lentidão na velocidade de processamento de informações e redução da capacidade de organização (isto é, problemas de função executiva). Os autores que estudam

estes eventos têm aplicado ao conjunto dos mesmos o termo “chemobrain”(4). Devido ao aumento da sobrevida nas pacientes com câncer de mama tratadas com quimioterapia, essas são queixas cada vez mais comuns(5). Em pediatria as alterações cognitivas dos pacientes já tem se tornado um dos principais problemas de longo prazo devido à sobrevida longa dessa população(6). Infelizmente, apesar da alta frequência e do impacto que os sintomas de déficit cognitivo representam para a qualidade de vida dos pacientes, suas queixas nem sempre recebem a devida atenção da equipe médica responsável pelo seu tratamento.

A etiologia do déficit cognitivo após quimioterapia permanece desconhecida, embora numerosos mecanismos tenham sido postulados(7). Entre estes mecanismos podemos citar: efeito neurotóxico direto; stress oxidativo causando dano ao DNA; alterações hormonais induzidas; desregulação imune com liberação de citocinas e coagulação sanguínea dentro de pequenos vasos do SNC. É possível também que alguns pacientes possam apresentar uma predisposição genética para déficit cognitivo.

Vários estudos tentaram correlacionar alterações de déficits cognitivos com o uso de quimioterapia em pacientes com câncer de mama. A maioria dos estudos tem utilizado como ferramenta testes neuropsicológicos diversos como o “*Mini Mental State Examination*” (MMSE), Escala de Inteligência de - *Wechsler* para Adultos ou *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) e menos comumente a Escala de Ansiedade e Depressão de Beck associados ou não a exames de imagem. O MMSE é composto por diversas questões tipicamente agrupadas em sete categorias, cada uma delas desenhada com o objetivo de avaliar "funções" cognitivas específicas: orientação para tempo (5 pontos), orientação para local (5 pontos), registro de 3 palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), lembrança das 3 palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos), e capacidade construtiva visual (1 ponto). O escore do MMSE pode variar de um mínimo de 0 até um total máximo de 30 pontos. A escala é simples de usar e pode ser facilmente administrada em 5-10 minutos, inclusive por profissionais não médicos. É muito utilizada em medicina para *screening* da demência e é seguramente a escala mais utilizada em todo o mundo (8). Outro teste muito utilizado é a escala de WAIS como uma das mais importantes ferramentas para

avaliação clínica da capacidade intelectual de adultos na faixa etária entre 16 e 89 anos. É agrupado em sub-testes em que se avalia o QI Verbal, o QI de Execução, o QI Total, o Índice de Compreensão Verbal, o Índice de Organização Perceptual, o Índice de Memória Operacional e o Índice de Velocidade de processamento. As escalas de Beck, menos comumente utilizadas, são excelentes avaliadoras de ansiedade, da ideação suicida, e da depressão e constituem uma poderosa ferramenta de avaliação neuropsicológica.

Técnicas de imagem cerebral como tomografia por emissão de pósitrons (PET-scan) e tomografia por emissão de fóton único (SPECT) têm sido utilizadas para avaliar padrões de fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr) em indivíduos vivos(9).

Tomografia por emissão é uma modalidade de imagem médica que utiliza moléculas marcadas com radionuclídeos, os radiofármacos, para obter informação funcional sobre tecidos ou sistemas específicos. Em SPECT, tomografia por emissão de fóton único, o radionuclídeo decai emitindo um ou mais fótons enquanto que em PET, o radionuclídeo emite um pósitron para alcançar um nível energético mais baixo. Apesar de as formas de energias emitidas serem diferentes as imagens são reconstruídas a partir das informações adquiridas pela detecção externa dos fótons emitidos (em SPECT) e do par de fótons em aniquilação (PET) em coincidência(10).

O princípio básico de PET e de SPECT é que a instrumentação utilizada é apenas receptora de informação. Isto quer dizer que, para se obter as imagens, é necessário administrar aos pacientes um radiofármaco marcado, quer como um emissor de pósitrons para PET quer com um emissor de fótons simples no caso de SPECT. Os radioisótopos emissores de pósitrons têm uma meia vida radioativa muito curta (da ordem dos minutos, e de no máximo cerca de duas horas para o FDG) e têm que ser produzidos num ciclotron, cuja disponibilidade em geral é reduzida a alguns centros de investigação científica de grande poder económico. Nem mesmo o recente aumento de interesse no uso de PET em Oncologia, que levou ao desenvolvimento desta tecnologia (principalmente com investimento privado), permitiu um alargamento significativo das aplicações clínicas. SPECT torna-se assim uma proposição mais económica e, portanto com maior disponibilidade, mesmo em

hospitais distritais. A melhoria de qualidades das câmaras gama, particularmente no que diz respeito à resolução e à eficiência de detecção (utilizando detectores múltiplos e colimadores do tipo “*fan-beam*”), juntamente com o desenvolvimento de novos radiofármacos, têm levado a um aumento crescente do interesse pela técnica de SPECT em neurologia e em psiquiatria(11).

Classicamente, a inspeção visual das imagens tem sido a forma mais amplamente empregada para a análise das mesmas. Entretanto, esta forma de avaliação pode não ser suficiente, pela subjetividade, o que leva o investigador a lançar mão de uma forma adicional de avaliação baseada na sobreposição de regiões de interesse em estruturas cerebrais. No entanto, esta forma de análise também apresenta problemas intrínsecos como o fato de ser uma técnica laboriosa, a reprodutibilidade nem sempre é adequada e, as bordas são arbitrariamente definidas. Ou seja, é um método observador-dependente.

Alguns estudos sugerem que o próprio diagnóstico de câncer, devido à depressão e ansiedade decorrentes das incertezas geradas pelo diagnóstico, pode provocar alteração das funções cognitivas e que a quimioterapia tem um impacto negativo nesses resultados. De 13 estudos longitudinais prospectivos que avaliaram o impacto da quimioterapia nas funções cognitivas das mulheres com câncer de mama (4, 12-23), somente em 11 elas foram avaliadas antes de iniciar quimioterapia (4, 10-14, 17-21). Enquanto em quatro desses estudos se observou evidência de déficit cognitivo prévio a quimioterapia em 11 a 33% das pacientes (4, 10-12), outros estudos descrevem as funções cognitivas iniciais como normais (13, 14, 16-20). Esses resultados suscitam grande discussão sobre o melhor momento para realização dos testes neuropsicológicos e/ou exames de imagem funcionais.

Técnicas de imagem como SPECT (*Single Photon Emission Computer Tomography*), têm sido mais amplamente utilizadas para avaliação de fluxo sanguíneo cerebral ou do metabolismo cerebral em indivíduos vivos, podendo ser atualmente utilizadas em diversas aplicações, incluindo as seguintes: (a) Para a localização de foco epileptogênico, sendo método de fundamental importância na avaliação pré-operatória de epilepsias focais de difícil controle, idealmente em conjunto com o vídeo-EEG e ressonância magnética; (b) Após trauma, em presença

de sintomas com tomografia computadorizada ou ressonância magnética normais; (c) Para o diagnóstico precoce, planejamento e controle terapêutico, além de avaliações prognósticas de doenças cérebro - vasculares; (d) como critério de confirmação de suspeita de morte cerebral; (e) Para o diagnóstico diferencial de demências, principalmente do tipo vascular e Doença de Alzheimer precoce; (f) Para a investigação de distúrbios do movimento, dentre os quais a Doença de Huntington; (g) Para a demonstração de danos cerebrais decorrentes do uso de drogas ilícitas (cocaína, crack e heroína); (h) Na avaliação de alguns tipos de tumores cerebrais, principalmente quanto ao grau e resposta terapêutica; (i) Nas doenças neuropsiquiátricas, podendo auxiliar na investigação de síndromes depressivas, transtornos obsessivos - compulsivos e esquizofrenia(24).

Tem havido grande discussão e interesse no uso (desenvolvimento) de novas metodologias que permitam a quantificação de dados de SPECT cerebral para avaliação de FSCr de uma forma mais rápida e objetiva. Dentre estas metodologias, uma das abordagens mais empregadas tem sido o uso do programa *Statistical Parametric Mapping* (SPM). O SPM é uma técnica estatística criada por Karl Friston(25) para examinar diferenças de atividades cerebral durante exames de tecnologia de neuroimagem como a Ressonância Nuclear Magnética Funcional ou PET. O SPM possui diversas funções para pré-processamento de imagens que têm o objetivo de adequação aos requerimentos do módulo de análises estatísticas MATLAB (Matrix Laboratory) que é um programa interativo que se destina a cálculos numéricos e gráficos científicos criado nos fins de 1970 por Cleve Mole. Através deste módulo podem ser realizadas comparações de neuroimagem entre dois ou mais grupos em busca de diferenças estatisticamente significativas, além de se poder avaliar a influência de variáveis de interesse. Vários estudos têm sido publicados com o emprego deste método na avaliação de médias entre grupos principalmente para obtenção de dados fisiopatológicos, com resultados encorajadores(9). Empregando SPECT, Lee e Chang(26, 27), avaliaram o uso do SPM em imagens de pacientes com epilepsia. Barnes *et al* (28) empregou o SPM para avaliar perfusão cerebral em pacientes com diferentes tipos de demência. Entretanto, está claro que há carência de estudos de imagem, ou seja, de uma

metodologia que aponte de forma clara o prejuízo funcional provocado pelos quimioterápicos a despeito do seu benefício terapêutico inquestionável.

Vários estudos e metanálises têm concluído que há evidências de alterações cognitivas relacionadas ao câncer e ao tratamento do mesmo(29-32). A maioria desses estudos apresenta a limitação de não apresentarem análise comparativa, ou seja, por não terem realizado avaliação dos pacientes antes do tratamento. Além disso, a maior parte destes estudos não apresentam dados longitudinais.

Os mecanismos pelos quais os agentes quimioterápicos induzem danos ao SNC podem ser de forma direta ou indireta. Inagaki demonstrou através de avaliação tardia realizada com um e com três anos após tratamento quimioterápico, utilizando ressonância nuclear magnética, que pacientes submetidas à quimioterapia adjuvante apresentam atrofia cerebral em estruturas importantes para as funções executivas como o córtex frontal. Esses achados correlacionaram-se com o teste de memória aplicado (*Mini Mental State Examination*), quando comparados ao grupo controle sem tratamento(33). Além disso, Silverman demonstrou que tardiamente à exposição à quimioterapia sistêmica, ocorre alteração persistente do fluxo sanguíneo cerebral a qual pode estar presente por até 5 a 10 anos após término do tratamento. No estudo em questão as pacientes foram analisadas através da metodologia PET-scan funcional correlacionada com testes neuropsicológicos. As imagens foram processadas no SPM e os resultados comparados com um grupo controle sem quimioterapia (34). Jansen e colaboradores demonstraram através de exames neuropsicológicos em 71 mulheres submetidos à quimioterapia adjuvante com os esquemas AC e/ou AC-T que 23% delas já apresentavam déficit cognitivo prévio a quimioterapia e com deterioração após a mesma, apresentando um impacto negativo nas funções de memória, atenção, habilidade visual e motora. O resultado sugere o impacto negativo do diagnóstico de câncer nas funções cognitivas(35).

Embora esses estudos sejam de grande interesse, há poucos estudos neuropsicológicos avaliando prospectivamente as pacientes antes e após quimioterapia. Wefel em um pequeno estudo prospectivo avaliou 18 pacientes

através de testes neuropsicológicos antes e após quimioterapia padrão com o esquema FAC para câncer de mama. Interessantemente, trinta e três por cento das pacientes apresentavam déficit cognitivo na avaliação inicial (*baseline*). Além disso, os testes realizados após a quimioterapia demonstraram piora da função cognitiva em 61% das pacientes em relação ao *baseline*, com maior dificuldade na memória, na atenção e na velocidade de processamento das informações. Cinquenta por cento das pacientes ainda apresentavam déficit cognitivo com um ano após término do tratamento(4).

Apesar de ser um correlato fiel do funcionamento cerebral, não há estudos correlacionando SPECT cerebral e as alterações cognitivas nas pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia.

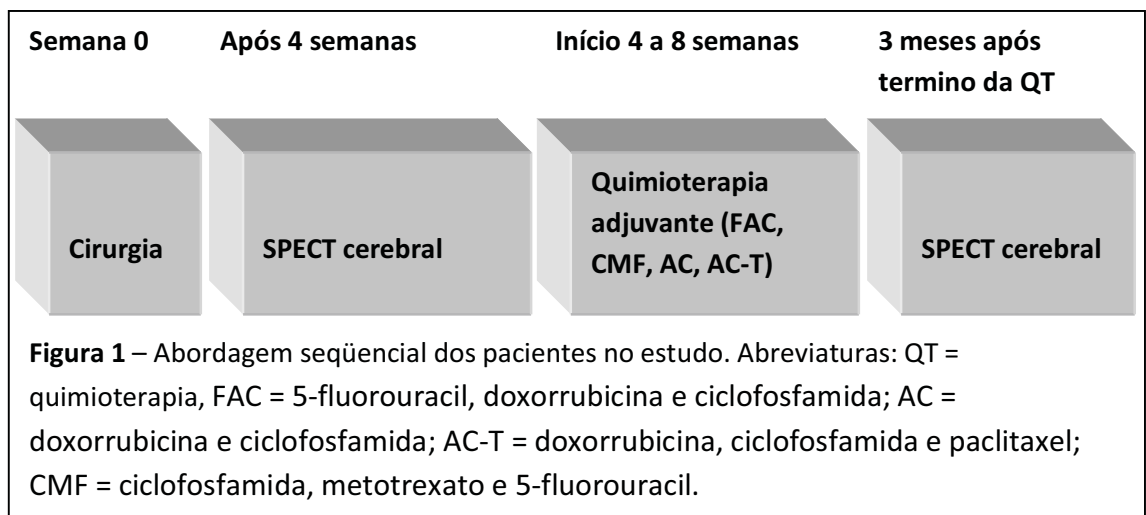
## 2. **Objetivos**

Identificar diferenças de fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr) em pacientes portadoras de câncer de mama, submetidas à quimioterapia adjuvante, através da análise de imagens geradas por exame de SPECT cerebral realizado nas fases pré e pós-quimioterapia, empregando a técnica de quantificação automatizada SPM.

### 3. Materiais e Métodos

#### População alvo e desenho do estudo:

Trata-se de estudo prospectivo, tipo caso-controle, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos em que foram incluídas 41 mulheres admitidas para tratamento no Hospital de Câncer de Barretos (Fundação Pio XII, Barretos, SP, Brasil) com diagnóstico de câncer de mama cujo estágio clínico variou de I a III no período de abril de 2008 a dezembro de 2010. As pacientes foram convidadas a tomar parte do estudo somente após a abordagem cirúrgica ter sido realizada, com estadiamento clínico e patológico definido e indicação de quimioterapia adjuvante. A equipe do Núcleo de Apoio ao Pesquisador (NAP) do Hospital de Câncer de Barretos auxiliou no processo de recrutamento e obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) assim como no agendamento das visitas médicas, exames de imagem e outros procedimentos do estudo. Após assinatura do TCLE, entre 03 e 08 semanas após cirurgia as pacientes realizaram o SPECT cerebral pré-quimioterapia, como avaliação basal, sendo o exame repetido com 03 meses após término da quimioterapia adjuvante (figura 1).



**Critérios de Inclusão:**

- 1) Portadoras de câncer de mama EC I a III com indicação de quimioterapia adjuvante;
- 2) Idade entre 25 e 70 anos;
- 3) Alfabetizadas;
- 4) Serem destros.

**Critérios de exclusão:**

- 1) Portadoras de doenças psiquiátricas;
- 2) História de abuso de álcool e/ou drogas que atuam no SNC;
- 3) Trauma crânio-encefálico em qualquer época com perda da consciência;
- 4) Epilepsia;
- 5) Portadores de Acidente Vascular Cerebral (AVC);
- 6) Doenças sistêmicas e/ou neurológicas que possam provocar manifestações no SNC;
- 7) Quimioterapia prévia a inclusão no estudo.

**Características epidemiológicas da população do Estudo**

A idade média das pacientes recrutadas foi de 50 anos. A maioria das pacientes apresentaram doença em estadiamento clínico II e o esquema de quimioterapia FAC (5-fluorouracil, doxorubicina e ciclofosfamida) foi o mais frequentemente utilizado. Todas as pacientes recrutadas eram de cidades do interior de São Paulo. Foram incluídas 41 pacientes do total de 59 recrutadas inicialmente. A maior parte das falhas de recrutamento ocorreu por dificuldades relacionadas ao transporte de cidades localizadas a longas distâncias (13 pacientes). Outras cinco pacientes desistiram de participar do estudo no decorrer do mesmo, retirando assim

seu consentimento. As características como grau de instrução, estadiamento clínico e esquema quimioterápico, estão descritas na tabela 1.

**Tabela- 1** Característica das pacientes analisadas:

<b>Idade média</b>	<b>50 anos</b>
<b>Agrupamento por estadiamento</b>	
I	6 (14%)
II	34 (83%)
III	1 (3%)
<b>Grau de instrução</b>	
1º grau incompleto	20 (48,7%)
1º grau completo	7 (17%)
2º grau incompleto	1 (2,4%)
2º grau completo	7 (17%)
Superior incompleto	2 (4,8%)
Superior completo	4 (9,7%)
<b>Esquema quimioterápico</b>	
FAC	31 (75,6%)
AC	2 (4,8%)
AC-T	6 (14,6%)
CMF	2 (4,8%)

#### **Protocolos de aquisição das imagens de SPECT e processamento pelo SPM**

Todos os exames foram realizados no Departamento de Medicina Nuclear do Hospital do Câncer de Barretos.

Através da administração intravenosa do fármaco dímero de etildicisteinato (ECD), foram realizadas mensurações de fluxo sanguíneo cerebral regional, o qual foi marcado com tecnécio-99m obtido através de gerador fornecido pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) da Universidade de São Paulo.

As pacientes foram recepcionadas no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Câncer de Barretos. Após explicação sobre o procedimento e esclarecimento de suas dúvidas, obteve-se acesso venoso através da instalação de cateter em veia periférica do membro superior de cada paciente. Após um período de repouso de 15 minutos injetou-se no acesso venoso o radiotraçador na dose padrão de 740 MBq de ECD-Tc99m. A paciente era informada que deveria manter-se calma nesta fase. O protocolo adotado estabelece que os pacientes deveriam estar deitados na maca, olhos vendados, ouvidos não tamponados, luminosidade baixa, e ruídos ambientais reduzidos. Em seguida, após um período adicional de cinco minutos de repouso, a paciente era contatada para a retirada do cateter e da venda dos olhos.

Procurou-se padronizar o início da aquisição das imagens para 30 minutos após a injeção do radiofármaco. A aquisição das imagens se deu utilizando equipamento de dois detectores (FORTE Philips), equipado com colimadores de alta resolução que descrevem uma órbita circular em volta da paciente. Este equipamento possui uma resolução espacial de 9,1mm, satisfatória para a realização deste tipo de procedimento. Utilizou-se como protocolo padrão uma matriz de 128x128 pixels, com tamanho do pixel igual a 2,25mm. Foram coletadas imagens bidimensionais a cada 2,81° com 15 segundos de coleta de informações por projeção, percorrendo uma órbita total de 360°, com tempo total de realização do estudo de cerca de 35 minutos. Após o término da aquisição, todas as 128 projeções bidimensionais foram conjugadas num único volume para compor os dados brutos.

### **Protocolo de reconstrução de imagens SPECT**

Os dados de SPECT cerebral (das imagens conjugadas, citadas acima) de todos os sujeitos foram transferidos do equipamento de aquisição para uma estação de trabalho situada no mesmo local. Foi seguido um protocolo semiautomático

padronizado, no qual a reconstrução das imagens foi feita utilizando retroprojeção filtrada, após pré-filtragem das imagens com filtros Butterworth, frequência de corte de 0,57 e ordem de 10. Depois deste passo inicial, realizou-se a reorientação das imagens, tomando-se como base a linha órbito-meatal com a obtenção dos cortes transversal, coronal e sagital, com espessura aproximada de um pixel.

### **Transferência dos dados para processamento pelo SPM**

No Departamento de Medicina Nuclear, as imagens foram convertidas para o formato Interfile, e posteriormente transferidas, via mídia em CD, para outra estação de trabalho. As imagens foram transformadas para o formato Analyze, que é necessário para leitura durante a análise estatística automática. O passo seguinte foi a inversão da imagem para o formato neurológico, no qual o lado da imagem se correlaciona com o hemisfério correspondente (direito = direito).

### **Processamento dos dados de SPECT pelo SPM**

Nesta análise, foi empregado o programa SPM 2. Esta versão trabalha associada ao programa matemático MATLAB versão 6.5. Os métodos de análise automática de imagens permitem a quantificação de anormalidades em exames radiológicos no nível do *voxel* (a unidade tridimensional básica das imagens cerebrais, de volumes na ordem de poucos milímetros cúbicos). O método de análise *voxel-a-voxel* mais conhecido é o SPM. Através do SPM, é possível realizar comparações estatísticas da média da intensidade de sinal em cada voxel do volume cerebral entre grupos de pacientes psiquiátricos e controles normais, ou ainda comparar imagens de um mesmo grupo em duas condições diferentes (como em estudos de FSCr, realizados durante uma tarefa de ativação psicológica e uma tarefa-controle). O SPM avaliou estatisticamente as diferenças de atividade cerebral obtidas pelo SPECT. Ele possui funções para pré-processamento de imagens com objetivo de adequação aos requerimentos do módulo de análises estatísticas MATLAB. O programa MATLAB é um programa interativo que se destina a cálculos numéricos e

gráficos, através do qual é possível realizar comparações de neuroimagem entre dois ou mais grupos em busca de diferenças estatisticamente significativas.

Inicialmente, procedeu-se à transformação das imagens dos indivíduos, cujo propósito foi o de realizar a normalização espacial das mesmas para um espaço anatômico padronizado, baseado no Atlas estereotáxico de TALAIRACH e TOURNOUX (1988). Este é um procedimento automatizado, que é precedido por uma etapa conhecida como interpolação bilinear dos cortes transversais das imagens de cada um dos indivíduos. Na seqüência, as imagens são suavizadas com um kernel isotrópico de 12mm, e os voxels passam a ter uma dimensão final igual a 8mm<sup>3</sup>. Após as etapas de normalização espacial e suavização das imagens, cada voxel do volume cerebral passa a ter uma coordenada fixa nos eixos x, y, z, dentro do atlas estereotáxico, passando a corresponder à mesma localização cerebral em todos os indivíduos do estudo, tanto no grupo de imagens obtidas do grupo pré-QT adjuvante e do pós-QT adjuvante.

### **Análise estatística empregada pelo método SPM**

Na análise pelo SPM, a contagem de cada voxel em cada sujeito foi normalizada para a captação radioativa média no volume total do cérebro. As médias de captação cerebral em cada voxel foram comparadas entre as imagens pré e pós tratamento usando t-testes. Os resultados desta comparação estatística em cada voxel foram transformados para a unidade normal de distribuição (Z). Em seguida, estes resultados foram filtrados ao limiar de  $p < 0,001$  ( $Z > 3.09$ ), e então utilizados para gerar os mapas estatísticos cerebrais (mapas SPM) mostrando a localização e extensão dos focos de diferença significativa entre os grupos. Inicialmente, procedeu-se à inspeção dos mapas na busca de focos significativos neste nível de significância ( $p < 0,001$ ). Além disso, também avaliou-se os resultados após corrigir os níveis de significância para comparações múltiplas (no nível de  $p < 0,05$ ). Para esta correção, usou-se a teoria dos campos Gaussianos (36). Os mapas produzidos a partir dos escores Z podem ser considerados como significantes após correção para comparações múltiplas levando-se em conta dois tipos de abordagem:

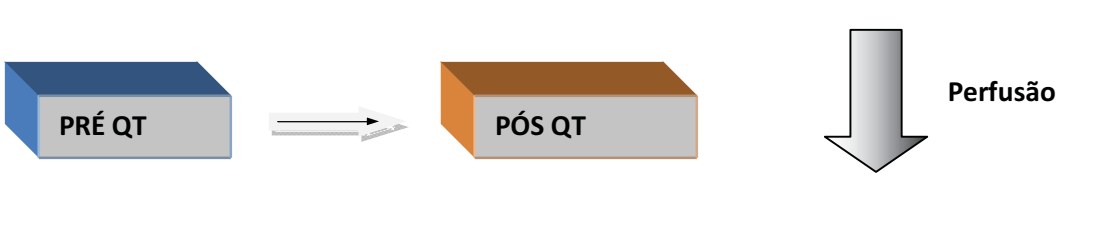
ao nível do voxel e ao nível do cluster. Quando consideramos a avaliação ao nível do voxel, estamos analisando a probabilidade (valor de  $p$ ) de encontrarmos, sob a hipótese da nulidade, um voxel com amplitude de sinal igual ou maior que o nível estipulado (estatística  $T$  ou  $Z$ ), corrigido ou não para o volume de busca, numa abordagem semelhante à correção de Bonferroni. Por outro lado, quando adotamos uma abordagem ao nível do cluster, a nossa avaliação passa a levar em consideração também a extensão (número) dos voxels agrupados, cuja mudança de FSCr é estatisticamente significativa.

Na identificação anatômica das regiões de interesse utilizamos a subdivisão citoarquitetônica proposta por Korbinian Brodmann em 1909 e que é aceita até hoje, subdividindo o córtex cerebral em 52 regiões (áreas de Brodmann) que são reconhecidas não só pela organização neuronal, mas também pelas diversas funções corticais.

#### 4. Resultados

Na busca de diferenças no perfil de perfusão cerebral, na média entre grupos, foram analisadas as imagens geradas por exame de SPECT cerebral realizados na fase pré e pós-quimioterapia, empregando a técnica de quantificação automatizada SPM (*Statistical Parametric Mapping*).

Encontrou-se redução significativa do fluxo sanguíneo cerebral regional na região do cíngulo anterior do lobo límbico no hemisfério cerebral direito, correspondente a área 32 de Brodmann nos exames realizados após a quimioterapia em relação ao fluxo destas regiões nos exames realizados antes da quimioterapia ( $p < 0,0001$  e  $t = 5,07$ ). Também observamos áreas de redução de perfusão no cérebro esquerdo, na área do giro temporal médio, correspondente à área 21 de Brodmann ( $p < 0,0001$  e  $t = 4,60$ ). Figuras 2 e 4.



Regiões	lado	coordenada	t	p	voxels	Brodmann
Cíngulo anterior, lobo límbico	D	14 52 -10	5,07	<0,0001	693	32
Giro temporal médio	E	-42 0 -28	4,60	<0,0001	176	21

**Figura 2** – Localização anatômica das áreas com redução de FSCr.

Por outro lado, observou-se aumento de perfusão sanguínea estatisticamente significativa em quatro regiões distintas:

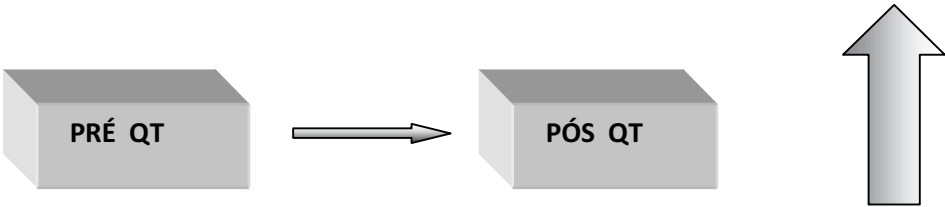
1) No cérebro esquerdo, giro parahipocampal, lobo límbico, correspondente à área 19 de Brodmann. Esta área está relacionada à memória de longa duração e também faz parte do sistema límbico;

2) No cérebro direito, área sub-lobar, insular posterior, correspondente a área 13 de Brodmann, com funções relacionadas às emoções e sentimentos;

3) No cérebro direito, giro cingulado, lobo límbico, área 24 de Brodmann relacionada às funções cognitivas racionais, tomadas de decisão, empatia e emoção;

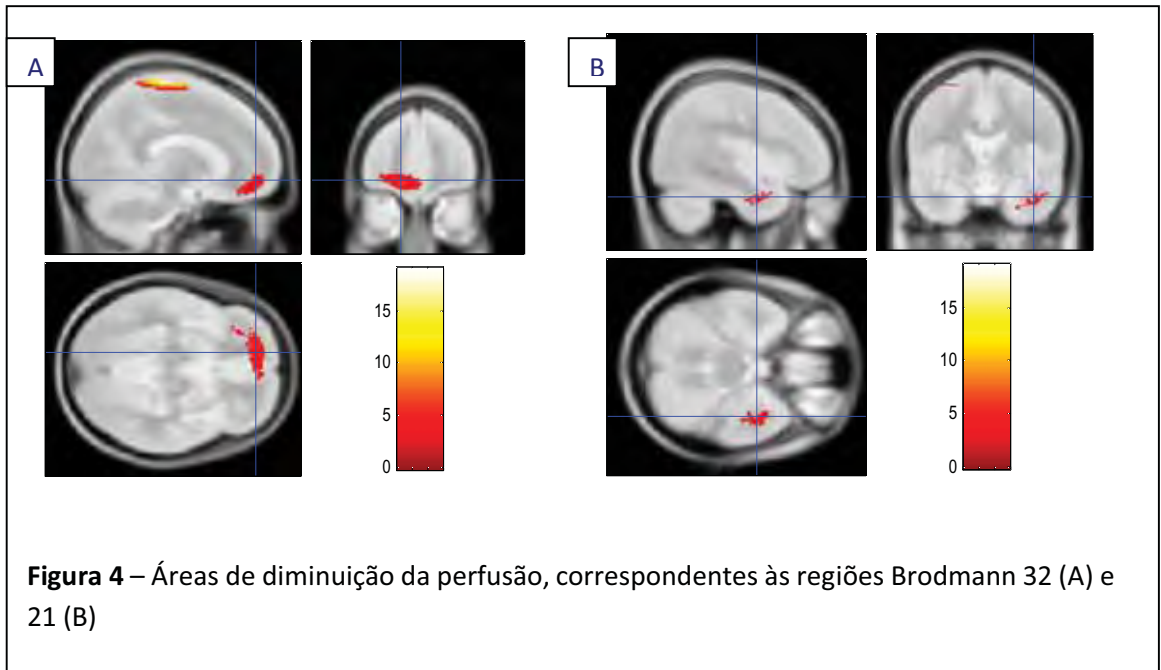
4) No cérebro esquerdo, lobo frontal, giro pré-central, área 6 de Brodmann que tem um papel fundamental nos movimentos complexos e coordenados.

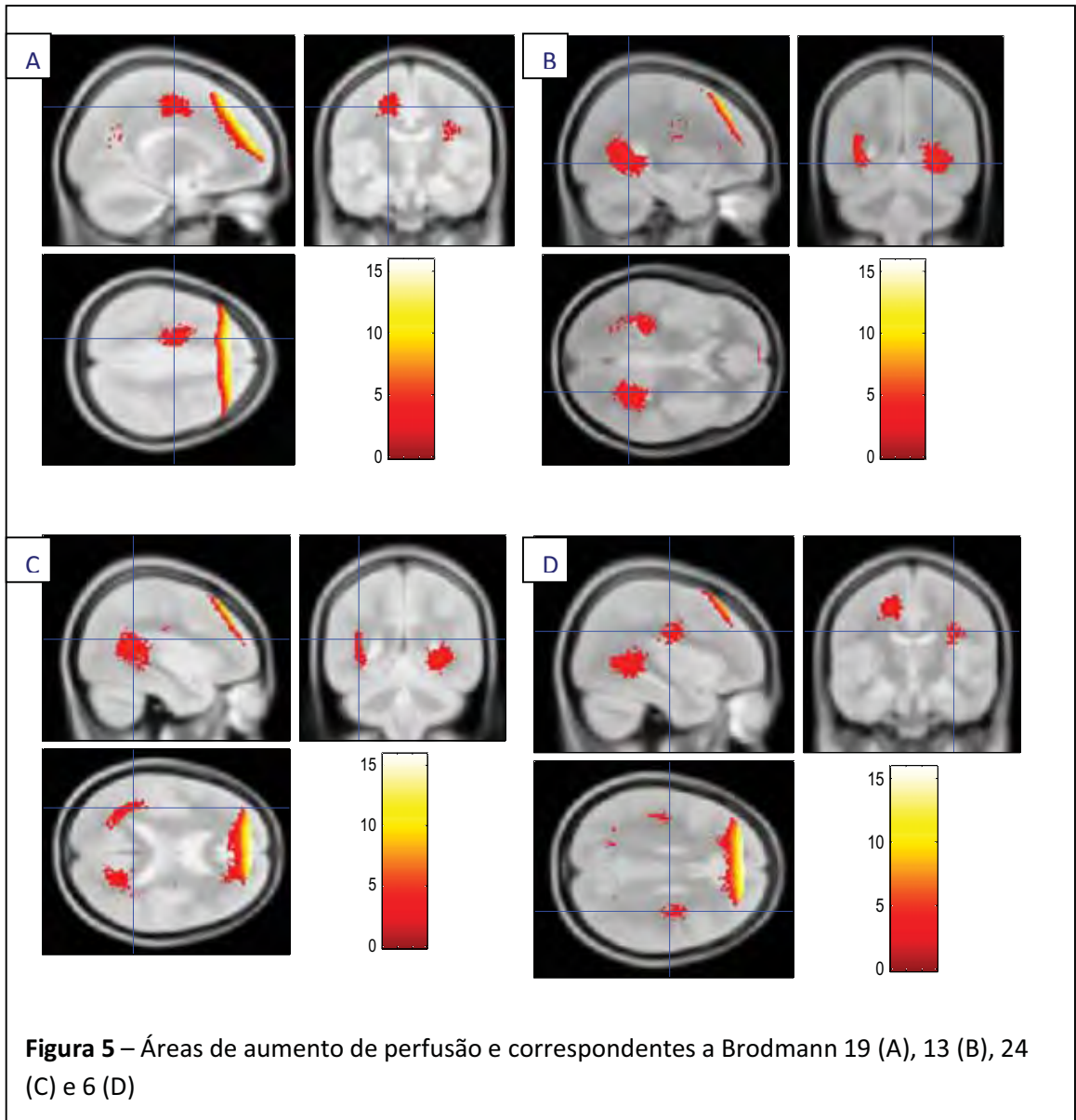
Na figura 3 há um breve resumo com as coordenadas das áreas hiperperfundidas. Seus aspectos anatômicos são mostrados na figura 5.



Regiões	lado	coordenada	t	p	voxels	Brodmann
Giro Parahipocampal	E	-28 -50 -2	5,58	<0,0001	1671	19
Área insular posterior Sub-lobar	D	38 -46 16	5,25	<0,0001	1270	13
Giro cingulado	D	18 -12 46	5,18	<0,0001	739	24
Giro pré central do Lobo frontal	E	-36 -12 28	4,33	<0,0001	291	6

**Figura 3** – Localização anatômica das áreas com aumento de FSCr





## 5. Discussão

Ao analisarmos os exames de imagem obtidos pelo SPECT cerebral em nossa população de estudo composta por 41 mulheres, todas submetidas a quimioterapia adjuvante, chegamos a resultados muito semelhantes aos obtidos em estudos anteriores que se utilizaram da ressonância nuclear magnética funcional e PET-scan em relação à localização anatômica e às alterações funcionais(33, 34). Observa-se uma tendência à redução do fluxo sanguíneo cerebral nas áreas com maior importância nas funções cognitivas como memória, atenção, concentração, velocidade de processamento das tarefas (principalmente região do córtex frontal) ao comparar as imagens das pacientes antes e após receberem a quimioterapia (vide figuras 3 e 5). Por exemplo, houve redução significativa do FSCr no giro cíngulo anterior, lobo límbico direito, correspondente à área 32 de Brodmann após a quimioterapia adjuvante, quando comparado ao exame basal ( $p < 0,0001$ ). Sabe-se que essa região é responsável por uma ampla variedade de funções como as cognitivas racionais, detecção de erros, antecipação de tarefas (funções executivas), motivação e modulação da resposta emocional(37). Também verificamos redução significativa do FSCr no giro temporal médio esquerdo, área 21 de Brodmann quando comparado ao exame basal ( $p < 0,0001$ ) cuja região é responsável pelo processamento da linguagem ouvida, aprendizagem e memória(37). Nos estudos de Saykin (2007), da Universidade de Indiana, utilizando RNM funcional num grupo de 17 mulheres, antes da quimioterapia e 30 dias após, também se observou de forma semelhante um padrão de ativação reduzida no córtex frontal durante atividades com a memória nas pacientes que foram submetidas à quimioterapia, quando se comparou com o grupo controle saudável(38). O referido estudo foi o primeiro a sugerir uma base anatômica para a queixa das pacientes e o primeiro a utilizar um método de imagem.

Curiosamente, após a quimioterapia verificamos aumento significativo de FSCr em quatro áreas distintas mais relacionadas ao sistema límbico, emoção, sentimentos, empatia(37) (vide figuras 3 e 5) quando comparado ao exame basal. Assim, houve aumento de FSCr no giro parahipocampal esquerdo ( $p < 0,0001$ ) correspondente à área 19 de Brodmann que é responsável pela memória de longa duração e também faz parte do sistema límbico(37). Também foi observado

aumento de FSCr na região insular posterior sub-lobar direita ( $p < 0,0001$ ), correspondente à área 13 de Brodmann com as funções relacionadas às emoções e sentimentos e no giro cingulado direito ( $p < 0,0001$ ), correspondente à área 24 de Brodmann, relacionada às funções cognitivas racionais, tomadas de decisão, empatia e emoção(37). Além disso, houve aumento de FSCr no giro pré-central do lobo frontal esquerdo ( $p < 0,0001$ ), correspondente à área 6 de Brodmann, a qual tem um papel fundamental nos movimentos complexos e coordenados(37).

De forma semelhante, Silverman (2006), utilizando PET-scan em pacientes com câncer de mama, tratadas 5 a 10 anos antes com quimioterapia, sem doença ativa, quando comparadas a pacientes com histórico de câncer de mama, que não receberam quimioterapia observou um aumento da atividade metabólica no córtex pré-frontal durante tarefas com necessidade de uso da memória(34). O córtex pré-frontal estabelece uma relação com o sistema límbico: quando este fica hiperativo, as emoções tendem a se tornar mais evidentes.

Os resultados obtidos no presente estudo corroboram a hipótese de que o dano vascular induzido pela quimioterapia pode ser uma das principais causas de déficit cognitivo nas pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia adjuvante, podendo ocasionar mudanças na estrutura e função do cérebro.

Considerando-se que o SPECT cerebral e o PET-scan são os únicos recursos de neuroimagem funcional avaliados até hoje quanto a sua aplicabilidade clínica em psiquiatria (24) os resultados obtidos sugerem que o SPECT cerebral poderia substituir a ressonância nuclear magnética e o PET-scan no diagnóstico de alterações funcionais do SNC induzidas pela quimioterapia. Através da utilização de uma metodologia mais acessível, seria possível dimensionar e entender os mecanismos relacionados ao dano cerebral causado pela quimioterapia. Futuramente esse entendimento poderia colaborar para a redução dos danos e sofrimentos produzidos por essas alterações, contribuindo desta forma para melhoria da qualidade de vida dessas pacientes. Por se tratar de um estudo pioneiro, há necessidade de novos estudos utilizando SPECT cerebral para validar os resultados obtidos, inclusive com os exames sendo realizados antes mesmo da cirurgia uma vez que o próprio diagnóstico pode impactar nos resultados, se possível com o uso concomitante de testes neuropsicológicos. Assim, os resultados de imagem poderão ser confrontados com

dados clínicos, uma vez que estes últimos são a ferramenta mais amplamente utilizadas para avaliar alterações cognitivas em pacientes submetidas à quimioterapia.

## **6. Conclusão**

Em pacientes com diagnóstico de câncer de mama, submetidas à quimioterapia adjuvante, o SPECT cerebral mostrou-se efetivo na identificação de diferenças de fluxos sanguíneos cerebrais regionais entre a fase pré e pós-quimioterapia utilizando-se a técnica quantificação automatizada SPM.

## 7. Referências

1. Ministério da Saúde. Estimativa de Câncer no Brasil INCA. 2012. In: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>. Acesso em 13/01/2012.
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2011. 2011. In : <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-029771.pdf>. Acesso em 27/7/2011.
3. Calvio L, Peugeot M, Bruns GL, Todd BL, Feuerstein M. Measures of cognitive function and work in occupationally active breast cancer survivors. *J Occup Environ Med.* 2010 Feb;52(2):219-27.
4. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer.* 2004 Jun 1;100(11):2292-9.
5. Asher A. Cognitive dysfunction among cancer survivors. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011 May;90(5 Suppl):S16-26.
6. Butler RW, Haser JK. Neurocognitive effects of treatment for childhood cancer. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006;12(3):184-91.
7. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer.* 2007 Mar;7(3):192-201.
8. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* [Review]. 1992 Sep;40(9):922-35.
9. Busatto GF, Zamignani DR, Buchpiguel CA, Garrido GE, Glabus MF, Rocha ET, et al. A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT). *Psychiatry Res.* 2000 Jul 10;99(1):15-27.
10. Robilotta CC. Emission Tomography: SPECT and PET. *Computación y Sistemas.* 2004;7(3):167-74.
11. Durval C Costa JMAOeRAB. PET e SPECT em neurologia e psiquiatria: do básico às aplicações clínicas. *Revista Brasileira Psiquiatria* 2001;23(supl I):4-5.
12. Jansen CE DM, Miaskowski CA et al. Preliminary results of a longitudinal study of changes in cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Psychooncology* 17:1189–1195. 2008;17:1189–1195.
13. Hurria A RC, Hudis C et al. Cognitive function of older patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a pilot prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:926– 931.
14. Hermelink K UM, Lux MP et al. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective multicenter longitudinal study. *Cancer.* 2007;109:1905– 1913.
15. Bender CM SS, Berga SL et al Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psychooncology.* 2006;15:422–430.
16. Collins B MJ, Stewart A et al. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psychooncology.* 2009;18:134–141.
17. Fan HG H-TN, Yi QL et al. Fatigue, menopausal symptoms and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2005;23: 8025–8032.
18. Jenkins V SV, Deutsch G et al. A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *Br J Cancer.* 2006;94:828–834.
19. Mehlsen M PA, Jensen AB et al. No indications of cognitive side-effects in a prospective study of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Psychooncology.* 2009;18:248–257.

20. Quesnel C SJ, Ivers H. Cognitive impairments association with breast cancer treatments: results from a longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116:113–123.
21. Schagen SB MM, Boogerd W et al. Change in cognitive function after chemotherapy: a prospective longitudinal study in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1724– 1745.
22. Tager FA MP, Schnabel FR et al. The cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 123(1):25-34.
23. Reid-Arndt SA HC, Perry MC. Neuropsychological functioning and quality of life during the first year after completing chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology.* 2010;19:535–544.
24. Filho GB. Imagens do funcionamento cerebral durante tarefas cognitivas e emocionais: aplicações da técnica de ressonância magnética funcional em psiquiatria. *Revista de Psiquiatria Clínica (São Paulo).* 2000;1(27):164-72.
25. Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1991 Jul;11(4):690-9.
26. Lee DS, Lee SK, Kim SK, Kang KW, Kang E, Lee KH, et al. Late postictal residual perfusion abnormality in epileptogenic zone found on 6-hour postictal SPECT. *Neurology.* 2000 Sep 26;55(6):835-41.
27. Chang DJ, Zubal IG, Gottschalk C, Necochea A, Stokking R, Studholme C, et al. Comparison of statistical parametric mapping and SPECT difference imaging in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2002 Jan;43(1):68-74.
28. Barnes A, Lusman D, Patterson J, Brown D, Wyper D. The use of statistical parametric mapping (SPM96) as a decision aid in the differential diagnosis of dementia using 99mTc-HMPAO SPECT. *Behav Neurol.* 2000;12(1-2):77-86.
29. Anderson C, Horne JA. Prefrontal cortex: links between low frequency delta EEG in sleep and neuropsychological performance in healthy, older people. *Psychophysiology.* 2003 May;40(3):349-57.
30. Jansen CE, Miaskowski C, Dodd M, Dowling G, Kramer J. A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer.* 2005 Nov 15;104(10):2222-33.
31. Stewart A, Bielajew C, Collins B, Parkinson M, Tomiak E. A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *Clin Neuropsychol.* 2006 Feb;20(1):76-89.
32. 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 Oct;59(1):60-70.
33. 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 Jan 1;109(1):146-56.
34. Silverman DH, Dy CJ, Castellon SA, Lai J, Pio BS, Abraham L, et al. Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5-10 years after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 Jul;103(3):303-11.
35. Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miaskowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2011; 19(10):1647-56.
36. Worsley KJ, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ and Evans AC. A Unified Statistical Approach for Determining Significant Signals in Images of Cerebral Activation. *Human Brain Mapping.* 1996;4(4):58-73.
37. Lloyd D. What do Brodmann areas do? Or: Scanning the Neurocracy. Program in Neuroscience, Trinity College, Hartford. 2007. In <http://www.trincoll.edu/~dlloyd/brodmann.html>. Acesso em 03/01/2012.

38. Saykin AJ MB, Ahles TA et al. Alterations in brain activation during working memory in patients with breast cancer: Relation to treatment modality, cancer status and task performance. *Neuroimage*. 2007;36 (Suppl 86).

## APÊNDICE

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você foi admitida no hospital para tratamento de câncer de mama e agora os médicos estão recomendando que a senhora receba ciclos de quimioterapia para melhor controle da sua doença.

Vários estudos têm mostrado que após a quimioterapia adjuvante pode ocorrer um prejuízo na memória, pensamento, lentidão ao processar tarefas, atenção, concentração e atividade perceptiva.

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é observar o funcionamento do seu cérebro através de alguns testes neuropsicológicos, além da realização de exames chamados SPECT. Estes exames não a ajudarão no tratamento, mas serão importantes para que possamos compreender melhor como ele funciona.

Os testes neuropsicológicos são feitos com perguntas e respostas e com a realização de algumas tarefas dentro do consultório de psicologia da Fundação Pio XII e não coloca em risco a sua integridade psicológica nem a sua vida.

Para o SPECT ser realizado, é necessário tomar uma injeção com um elemento radioativo, cuja dose é muito pequena e apropriada para exames de diagnóstico. Esse exame não oferece riscos para você e nem riscos para as pessoas próximas, não provoca reações indesejáveis nem alérgicas, mas o local da injeção pode raramente inflamar. No entanto, vale ressaltar que mulheres grávidas não podem realizar tal procedimento em decorrência de danos potenciais ao feto. Depois da injeção, você passará por um aparelho que não lhe incomodará nem encostará-se ao seu corpo. Por fim, é importante reforçar que o exame é tão seguro que é rotineiramente realizado também em crianças.

Todos os dados serão utilizados para fins científicos sem jamais serem expostos os dados de identificação, e menos ainda seus dados pessoais.

Não será fornecida nenhuma compensação financeira nem para a vinda ao hospital, nem para alimentação ou qualquer outra atividade.

Em qualquer momento você poderá desistir da pesquisa sem prejuízo para o seu tratamento.

Caso necessite de orientações adicionais você entrar em contato com seu médico pelo telefone (17) 3321-6600.

Tendo sido orientada quanto aos objetivos e possíveis riscos envolvidos nesta pesquisa; eu,  
 \_\_\_\_\_, residente  
 à \_\_\_\_\_ Nº \_\_\_\_\_

Bairro \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_ Cidade/Estado \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ telefone \_\_\_\_\_, concordo em participar do estudo conduzido pelo Dr. Nilson no  
Hospital de Câncer de Barretos.

Paciente: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Médico: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Testemunha: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Barretos, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_