

## A relação entre a quimioterapia e a perda de memória no câncer de mama

The relationship between chemotherapy and loss of memory in breast cancer

La relación entre la quimioterapia y la pérdida de memoria en el cáncer de mama

Recebido: 05/05/2022 | Revisado: 15/05/2022 | Aceito: 22/05/2022 | Publicado: 28/05/2022

**Karine Lorrayne da Guarda Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-9669>

Centro Universitário Toledo, Brasil

E-mail: [karineguarda@hotmail.com](mailto:karineguarda@hotmail.com)

**Cristiane Olier Perusso**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3538-545X>

Centro Universitário Toledo, Brasil

E-mail: [crisperusso@yahoo.com.br](mailto:crisperusso@yahoo.com.br)

**Natália de Souza Sapatera**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5099-8014>

Universidade Estadual Paulista, Brasil

E-mail: [natalia.sapatera@unesp.br](mailto:natalia.sapatera@unesp.br)

**Kátia Denise Saraiva Bresciani**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8767-8855>

Universidade Estadual Paulista, Brasil

E-mail: [katia.bresciani@unesp.br](mailto:katia.bresciani@unesp.br)

### Resumo

**Introdução:** estudos sugerem que o tratamento quimioterápico para o câncer de mama pode causar alterações cognitivas, afetando a qualidade de vida dos sobreviventes da doença. **Objetivo:** pesquisar e estudar através de uma revisão da literatura as etiologias da disfunção cognitiva associada a quimioterapia do câncer de mama. **Método:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura por meio de pesquisas em bases de dados como PubMed, Web of Science e Science Direct, utilizando as palavras-chave: Quimioterapia; Câncer de mama; Disfunção cognitiva; Perda de memória; Etiologias; Causas, combinadas entre si. **Resultados e Discussão:** a disfunção cognitiva se mostra prejudicada após o tratamento com os quimioterápicos, podendo assim concluir que os principais causadores são os antineoplásicos. A maneira como essas drogas agem no organismo provocando essa disfunção são diversas, como por exemplo a diminuição da massa cinzenta do cérebro, inflamação local no hipocampo, ocasionando a liberação excessivas de citocinas que atravessam a barreira hematoencefálica. **Conclusão:** o prejuízo cognitivo resultante do tratamento quimioterápico é evidente, e suas causas estão sendo cada dia mais pesquisadas a fim de entender melhor esse efeito colateral e poder encontrar meios para preveni-los, ou tratá-los, buscando a melhora da qualidade de vida dos sobreviventes.

**Palavras-chave:** Quimioterapia; Câncer de mama; Disfunção cognitiva; Perda de memória; Etiologias; Causas.

### Abstract

**Introduction:** studies suggest that chemotherapy treatment for breast cancer can cause cognitive changes, affecting the quality of life of survivors of the disease. **Objective:** to research and study through a literature review the etiologies of cognitive dysfunction associated with breast cancer chemotherapy. **Method:** A narrative literature review was carried out through searches in databases such as PubMed, Web of Science and Science Direct, using the keywords: Chemotherapy; Breast cancer; cognitive dysfunction; Memory loss; Etiologies; Causes, combined with each other. **Results and Discussion:** cognitive dysfunction is shown to be impaired after treatment with chemotherapeutics, thus leading to the conclusion that the main causes are antineoplastics. The way in which these drugs act in the body causing this dysfunction are diverse, such as the reduction of gray matter in the brain, local inflammation in the hippocampus, causing the excessive release of cytokines that cross the blood-brain barrier. **Conclusion:** the cognitive impairment resulting from chemotherapy treatment is evident, and its causes are being increasingly researched in order to better understand this side effect and be able to find ways to prevent or treat them, seeking to improve quality of life of the survivors.

**Keywords:** Chemotherapy; Breast cancer; Cognitive dysfunction; Memory loss; Etiologies; Causes.

### Resumen

**Introducción:** los estudios sugieren que la quimioterapia para el cáncer de mama puede causar cambios cognitivos, afectando la calidad de vida de las sobrevivientes de la enfermedad. **Objetivo:** investigar y estudiar a través de una revisión de la literatura las etiologías de la disfunción cognitiva asociada a la quimioterapia del cáncer de mama. **Método:** Se realizó una revisión narrativa de la literatura a través de búsquedas en bases de datos como PubMed, Web of Science y Science Direct, utilizando las palabras clave: Quimioterapia; Câncer de mama; Disfunción cognitiva; Pérdida de memoria; etiologías; Causas, combinadas entre sí. **Resultados y Discusión:** La disfunción cognitiva se

muestra alterada luego del tratamiento con agentes quimioterápicos, concluyendo así que las principales causas son los agentes antineoplásicos. La forma en que estos fármacos actúan en el organismo provocando esta disfunción son diversas, como la disminución de la materia gris del cerebro, la inflamación local en el hipocampo, provocando la liberación excesiva de citoquinas que atraviesan la barrera hematoencefálica. Conclusión: el deterioro cognitivo derivado del tratamiento con quimioterapia es evidente, y sus causas son cada vez más investigadas para comprender mejor este efecto secundario y poder encontrar formas de prevenirlas o tratarlas, buscando mejorar la calidad de vida de los sobrevivientes.

**Palabras clave:** Quimioterapia; Cáncer de mama; Disfunción cognitiva; Pérdida de memoria; Etiologías; Causas.

## 1. Introdução

O câncer (C.A) é uma patologia que ocorre devido ao crescimento incontrolável de células anormais. Essa doença é preocupante e exige uma abordagem integrada para alcançar melhores resultados nos tratamentos, afim de se tornarem cada vez mais eficientes, aumentando a sobrevida e diminuindo os casos de recorrência da doença (Nelson et al., 2007; Pan American Health Organisation [PAHO], 2019).

Os quimioterápicos têm melhorado significativamente os resultados clínicos das neoplasias. Porém, são responsáveis por causarem uma série de efeitos colaterais, entre eles a disfuncção cognitiva, associada a perda de memória em pacientes tratados com quimioterapia para o câncer de mama (Machado & Sawada, 2008; Zhang et al., 2020).

Avanços no tratamento de C.A vem sendo cada vez mais frequentes, o que leva a aumento da sobrevida. Subsequente a isso, surge a evidenciação de efeitos adversos que manifestam-se após a quimioterapia (Vannorsdall, 2017).

A maioria das mulheres com câncer de mama passam por quimioterapia, e 65% relatam que tiveram algum comprometimento cognitivo após o tratamento. Isso se torna um sério problema, pois as pacientes desejam que ao final do tratamento possam retornar a suas atividades do dia a dia, o que exige um bom funcionamento cognitivo para sua execução. Por isso, se torna cada vez importante compreender de forma clara e precisa o efeito da quimioterapia no cérebro (Silva, 2008; Wefel et al., 2010).

A perda de memória é um problema que acomete pacientes de diversas idades. Nos pacientes mais novos o comprometimento da função cognitiva pode prejudicar as atividades cotidianas, de estudos, trabalho e até atividades de lazer, como a leitura. Alguns pacientes são mais susceptíveis a essa disfuncção cognitiva, devido a idade ou até mesmo por apresentar comorbidades pré-existentes (Nelson et al., 2007; Vanzeler, 2020).

Essa reação adversa está sendo cada vez mais pesquisada devido ao impacto na qualidade de vida dos pacientes. Muitos autores acreditam que a etiologia deste problema está ligada a mais de um fator (Reichenberg et al., 2001).

Os danos cognitivos observados nos pacientes com neoplasia de mama tratados com quimioterapia, prejudica o bem-estar do indivíduo e das pessoas ao seu redor. A identificação das causas desse problema possibilitará a descoberta de formas de prevenção e tratamento, buscando proporcionar melhor qualidade de vida a essas pessoas. Desta forma, o propósito deste trabalho é pesquisar a etiologia das disfunções cognitivas observadas nesses pacientes.

## 2. Metodologia

O estudo qualitativo foi fundamentado em uma revisão narrativa da literatura, metodologia descrita por Rother (2007), no qual possui o objetivo de analisar, interpretar e sintetizar informações provenientes do levantamento bibliográfico. Uma vez que a revisão narrativa tem como objetivo descrever a temática em estudo por meio de uma ótica contextual e teórica, sendo assim, é imprescindível realizar a análise e a interpretação da produção científica, a fim de identificar as lacunas do conhecimento e, dessa forma, subsidiar a realização de uma nova pesquisa (Prodanov, 2006, Brum et al., 2015).

Dessa forma, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Web of Science and Science Direct em setembro de 2021, coletando todos os artigos publicados até setembro de 2021, conforme demonstrado na figura 1.

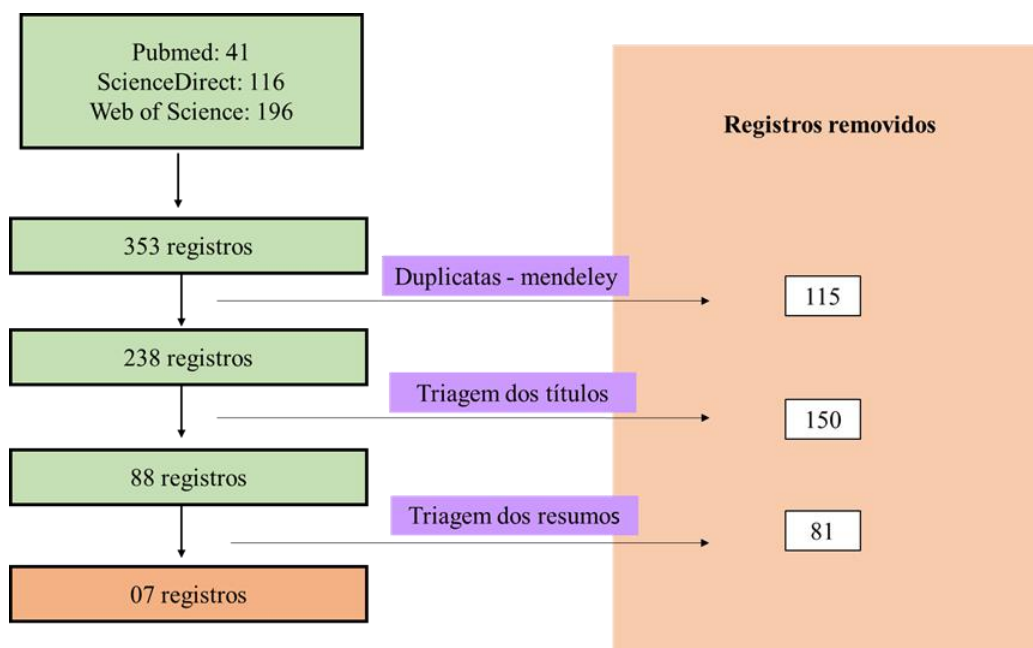
Os descritores utilizados na pesquisa bibliográfica foram selecionados por meio de consultas ao Mesh (*Medical Subject Headings*). As combinações entre os termos utilizada na pesquisa foram: ((Chemobrain OR “Chemotherapy Related Cognitive Impairment”) AND (causality OR causes OR etiology)) e ((“Cognitive Dysfunctions” OR “Cognitive Impairments”) OR “Chemotherapy Related Cognitive Impairment” AND “Breast Cancer” OR “Breast Neoplasm” OR “Breast Carcinoma”). Os filtros *Clinical Trial*, *Meta-Analysis*, *Randomized Controlled Trial* foram aplicados na busca por informações.

As citações encontradas foram exportadas para o software de gerenciamento de referências, Mendeley. Essa ferramenta facilitou a eliminação de artigos duplicados.

Os títulos e resumos foram triados, e os artigos foram selecionados ou eliminados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Artigos que abordavam a etiologia da disfunção cognitiva associada a quimioterapia do câncer de mama, foram selecionados. Trabalhos de revisão da literatura e a respeito do tema em cânceres diferentes ao de mama foram eliminados.

**Figura 1:** Estratégia de busca e seleção de artigos sobre a relação da quimioterapia e disfunção cognitiva, realizada em setembro de 2021.



Fonte: Autores.

### 3. Resultados e Discussão

De acordo com a pesquisa realizada, sete artigos foram selecionados para abordar as causas do comprometimento cognitivo observado em mulheres com câncer de mama (Quadro 1).

**Quadro 1:** Causas da disfunção cognitiva em mulheres com câncer de mama tratada com quimioterapia, de acordo com os trabalhos elencados no levantamento bibliográfico.

Autor e ano	Título	Antineoplásico	Etiologia disfunção cognitiva
Alhowail, A. H., Almogbel, Y. S., Abdellatif, A. A. H., Alsalehi, N. F., Alghenaim, F. A., Aldubayan, M. A., & Felemban, S. G. (2021).	CMF and MET treatment induce cognitive impairment through upregulation of IL-1 alpha in rat brain.	Ciclofosfamida (CMF) metotrexato (MET)	Memória prejudicada pelo tratamento com CMF e MET como resultado do aumento dos níveis citocinas no cérebro, e a inflamação local causadas por elas.
Briones, T. L & Woods, J. (2014).	Dysregulation in myelination mediated by persistent neuroinflammation: Possible mechanisms in chemotherapy-related cognitive impairment	Ciclofosfamida Metotrexato 5-fluorouracil	Depois de alguns testes foi possível observar que em resposta ao uso do Metotrexato ocorreu uma neuroinflamação que pode persistir mesmo após a descontinuação do tratamento. Além disso o tratamento com CMF resultou na diminuição da área coberta por axônios mielinizados, enquanto a área coberta por axônios amielínicos aumentou, sugerindo perda de mielina, no geral, a espessura da bainha de mielina foi significativamente menor em ratos tratados com CMF.
Yang, M., Kim, J. S., Song, M. S., Kim, S. H., Kang, S. S., Bae, C. S., Kim, J. C., Wang, H., Shin, T. & Moon, C. (2010).	Cyclophosphamide impairs hippocampus-dependent learning and memory in adult mice: Possible involvement of hippocampal neurogenesis in chemotherapy-induced memory deficits	Ciclofosfamida	estudo mostra que uma única injeção de CMF em camundongos adultos pode interromper o funcionamento do hipocampo, incluindo aprendizagem e memória, possivelmente através da inibição de neurogênese.
Cardoso, C. V., Barros, M. P., Bachi, A. L. L., Bernardi, M. M., Kirsten, T. B., Martins, M. F. M. & Dell'Armeline, P. R. (2020).	Chemobrain in rats: Behavioral, morphological, oxidative and inflammatory effects of doxorubicin administration	Doxorrubicina (DOX)	Ratos tratados com DOX mostraram um aumento significativo nas citocinas pró-inflamatórias no cérebro, enquanto o anti-inflamatório IL-10 diminuiu. Ademais foi relatado que uma disfunção cognitiva foi observada em um dos testes executados, sugerindo que tanto a memória de curto prazo quanto a memória discriminativa de longo prazo estavam prejudicadas
McDonald, B. C., Conroy, S. K., Ahles, T. A., West, J. D. & Saykin, A. J. (2010).	Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: A prospective MRI study	Doxorrubicina Ciclofosfamida	Estudos mostraram densidade de matéria cinzenta reduzida em grupos de tratamento contra o câncer em relação aos grupos controles. Apresentando diminuição da substância cinzenta nas regiões frontal, temporal (incluindo hipocampo) e cerebelares e tálamo direito. As estruturas do lobo temporal medial são críticas na memória episódica, enquanto as funções atencionais e executivas, como a memória de trabalho, são subsidiadas pelos sistemas cerebrais frontais.
Christie, L. A., Acharya, M. M., Parihar, V. K., Nquyen, A., Martirosian, V. & Limoli, C. L. et al. (2012).	Impaired Cognitive Function and Hippocampal Neurogenesis following Cancer Chemotherapy	Doxorrubicina Ciclofosfamida	O impacto da quimioterapia na neurogênese foi avaliado usando marcadores neuronais imaturos (DCX) e maduros (NeuN). nos grupos controles, os grupos ciclofosfamida e doxorubicina tinham significativamente menos células DCXp do que os controles, o número de neurônios DCXp recém-nascidos foi reduzido em 47% e 53% nos grupos tratados com ciclofosfamida e doxorubicina, respectivamente. Essas reduções indicam a marcada toxicidade dos agentes quimioterápicos em populações de células neurogênicas no hipocampo.
Thomas, T. C., Beitchman, J. A., Pomerleau, F., Noel, T., Jungsuwadee, P., Butterfield, D. A., Clair, D. K. S., Vore, M. & Gerhardt, G. A. (2017).	Acute treatment with doxorubicin affects glutamate neurotransmission in the mouse frontal cortex and hippocampus	Doxorrubicina	A aplicação local de glutamato exógeno foi usada para avaliar o efeito do tratamento com DOX na depuração de glutamato do espaço extracelular do cérebro, no DG, o tempo de depuração foi aumentado em 48% no grupo tratado com DOX; esses dados indicam que o tratamento com DOX resulta em parâmetros de depuração diminuídos de glutamato no FC e DG. Esses dados suportam a hipótese de que o tratamento sistêmico com DOX altera a neurotransmissão do glutamato dentro de 24 horas após a administração

Fonte: Autores.

Em estudos recentes foi constatado que 75% das mulheres sobreviventes do câncer de mama podem apresentar após ou durante o tratamento quimioterápico algum comprometimento cognitivo (Christie et al., 2012).

Os mecanismos pressupostos a essa disfunção ainda não são 100% compreensíveis, mas há várias hipóteses envolvendo a neurotoxicidade dos quimioterápicos, alterações na mielinização e ativação de citocinas pró-inflamatórias (Cardoso et al., 2020).

O antineoplásico Doxorrubicina (DOX) é conhecido por induzir a toxicidade de vários tecidos, incluindo o cérebro. Apesar de não conseguir atravessar a barreira hematoencefálica, essa droga tem a capacidade de gerar um dano oxidativo, que consequentemente leva a produção de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ). Essa citocina gerada é capaz de cruzar a barreira hematoencefálica levando a uma toxicidade do sistema nervoso, ou até mesmo a morte das células neurais (Cardoso et al., 2020).

Um estudo realizado com um grupo de roedores, divididos em um grupo controle e um grupo teste com administração de DOX, mostrou a partir das atividades desenvolvidas que a memória de curto e longo prazo foram prejudicadas pelo uso do medicamento. Além disso, foi relatado que administração de DOX causa um aumento das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8 e CXCL1 no cérebro, e por consequência o anti-inflamatório IL-10 diminui (Cardoso et al., 2020).

Ainda buscando avaliar a disfunção cognitiva associada a quimioterapia outro estudo foi realizado, dessa vez buscando avaliar os efeitos da ciclofosfamida e DOX na neurogênese do hipocampo. Após testes realizados pode-se constatar que a exposição crônica aos dois antineoplásicos citados acima leva a interrupções na neurogênese hipocampal e reduções no número de neurônios maduros e imaturos, ademais pode-se afirmar que o desenvolvimento morfológico das células dendríticas também foram afetados negativamente (Christie et al., 2012).

Uma das hipóteses para os comprometimentos cognitivos da quimioterapia é a alteração na quantidade de massa cinzenta presente no cérebro. As análises dos resultados do estudo indicaram densidade de matéria cinzenta reduzida nos grupos de quimioterapia comparados ao grupo controle. A recuperação da massa cinzenta foi observada um ano após o término do tratamento. Na maioria dos casos foi relatado a recuperação parcial, porém ainda é possível perceber anormalidades residuais em estudos com sobreviventes de longo prazo (McDonald et al., 2010).

Alguns dos processos cognitivos são mediados pelo glutamato, e pela comunicação que ele exerce entre o córtex frontal (FC) e o giro denteado (DG) no hipocampo. A hipótese de que o antineoplásico DOX pode causar mudanças na neurotransmissão do glutamato foi estudada. Os resultados obtidos indicaram uma diminuição da taxa de absorção do glutamato em diversas áreas do FC e DG. A ocorrência desses fatos mostra que o tratamento com a Doxorrubicina leva a depuração diminuída do glutamato (Thomas et al., 2017).

Como citado anteriormente uma das possíveis hipóteses do comprometimento cognitivo são as alterações na mielinização, a fim de verificar esse possível fato foi realizado um estudo com o objetivo de determinar a ligação entre essas alterações e a neuroinflamação.

Após as análises e testes realizados pode-se elucidar que a quimioterapia aumentou os níveis dos mediadores inflamatórios IL (interleucina), TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa) e COX-2 (Ciclo-oxigenase-2), e consequentemente diminuiu os níveis da citocina anti-inflamatória IL-10. Além disso foi possível constatar que a neuroinflamação e aliado a ela o comprometimento cognitivo, permaneceram pelo menos quatro semanas após a finalização do tratamento. Esses dados apontam que os efeitos citológicos levaram a neuroinflamação persistente, o que pode contribuir para neurodegeneração (Briones & Woods, 2014).

Em um estudo feito para analisar os efeitos do quimioterápico ciclofosfamida (CYP) no comprometimento cognitivo, foi medido os níveis de Ki-67 (marcador de células em proliferação) e DCX (marcador de células neuronais imaturas) após a administração da droga. Após um dia, o número de células Ki-67 e DCX positivas no DG diminuíram de forma significativa, além disso após 12 horas da administração da CYP foi constatado comprometimento na memória a partir de testes de

aprendizagem que dependem exclusivamente do hipocampo. A inibição da neurogênese também pode ser causada pelos efeitos tóxicos vindos do metabolismo da CYP, que podem danificar a barreira hematoencefálica, e com isso aumentar a chance de entrada de citocinas no cérebro (Yang et al., 2010).

Em um estudo recente realizado com modelos animais com objetivo de verificar a ação das drogas ciclofosfamida (CMF) metotrexato (MET) e fluorouracil no comprometimento cognitivo, foi relatado que a memória é de fato comprometida pelo tratamento com CMF e MET, o que foi percebido pelas alterações nos níveis de citocinas encontrados no cérebro. Os níveis aumentados de citocinas contribuem para uma inflamação que tem papel no comprometimento cognitivo, além disso o efeito citotóxico gerado pela quimioterapia é o grande responsável por esse aumento das citocinas (Alhowail et al., 2021).

#### 4. Conclusão

O prejuízo cognitivo induzido pelo tratamento quimioterápico isolados ou em conjunto (quimioterapia adjuvante) é evidente e pode interferir negativamente na qualidade de vida dos pacientes.

A falta de conhecimento dos profissionais da saúde a respeito deste efeito colateral, reflete em desinformação aos pacientes a respeito deste sintoma durante ou após o término do tratamento.

As informações levantadas neste trabalho podem ser empregadas na capacitação dos profissionais a fim de buscar alternativas para amenizar o sofrimento causado por esta terapêutica.

Por meio dos estudos levantados, pesquisas podem ser traçadas para descobertas de tratamentos que possibilite a proteção de tecidos não alvo prejudicados pela quimioterapia e terapias para combater a disfunção cognitiva.

Assim, é fundamental que parcerias entre pesquisadores mundiais sejam firmadas para continuidade dos estudos a fim de melhorar o bem-estar dos sobreviventes ao câncer.

#### Referências

- Alhowail, A. H., Almogbel, Y. S., Abdellatif, A. A. H., Alsalehi, N. F., Alghenaim, F. A., Aldubayan, M. A. & Felemban, S. G. (2021). CMF and MET treatment induce cognitive impairment through upregulation of IL-1 alpha in rat brain. *European review for medical and pharmacological sciences*, 25 (12), 4385–4393.
- Briones, T. L. & Woods, J. (2014). Dysregulation in myelination mediated by persistent neuroinflammation: possible mechanisms in chemotherapy-related cognitive impairment. *Brain behavior and immunity*, 35, 23–32.
- Brum, C. N et al. (2015). Revisão narrativa da literatura: aspectos conceituais e metodológicos na construção do conhecimento da enfermagem. Porto Alegre: *Moriá* 14 (2), 123-42.
- Cardoso, C. V., Barros, M. P., Bachi, A. L. L., Bernardi, M. M., Kirsten, T. B., Martins, M. F. M. & Dell'Armeline, P. R. (2020). Chemobrain in rats: Behavioral, morphological, oxidative and inflammatory effects of doxorubicin administration. *Behavioural Brain Research*, 378, 112233.
- Cheung, Y. T., Ng, T., Shwe, M., Ho H. K., Foo K. M., Cham, M. T., Lee J. A., Fan, G. & et al. (2015). Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. *Ann Oncol*, 26 (7), 1446-51.
- Christie, L. A., Acharya, M. M., Parihar, V. K., Nquyen, A., Martirosian, V. & Limoli, C. L. et al. (2012). Impaired Cognitive Function and Hippocampal Neurogenesis following Cancer Chemotherapy. *Clinical Cancer Research*, 18 (7), 1954–1965.
- Machado, S. M. & Sawada, N. O. (2008). Evaluation quality of life in oncology patients submitted to adjuvant chemotherapy treatment. *Enferm*, 17 (4).
- McDonald, B. C., Conroy, S. K., Ahles, T. A., West, J. D. & Saykin, A J. (2010). Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 123 (3), 819–828.
- Nelson, C. J., Nandy, N. & Roth, A. J. (2007). Chemotherapy and cognitive deficits: Mechanisms, findings, and potential interventions. *Palliative and Supportive Care*, 5 (3), 273–280.
- Pan American Health Organisation. (2021). Câncer. Washington, DC: OPAS.
- Prodanov, C. C. Manual de metodologia científica. 3. ed. Novo Hamburgo, RS: *Feevale*, 2006.
- Reichenberg, A., Yirmiya, R., Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Morag, A. & Pollmächer, T. (2001) Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of General Psychiatry*, 58 (5) 445–452.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20 (2).

Silva, L. C. (2008). Breast Cancer and psychological suffering: female-related aspects. *Psicol. Estud*, 13 (2).

Thomas, T. C., Beitchman, J. A., Pomerleau, F., Noel, T., Jungsuwadee, P., Butterfield, D. A., Clair, D. K. S., Vore, M. & Gerhardt, G. A. (2017). Acute treatment with doxorubicin affects glutamate neurotransmission in the mouse frontal cortex and hippocampus. *Brain Research*, 1672, 10–17.

Vannorsdall, T. D. (2017). Cognitive Changes Related to Cancer Therapy. *Medical Clinics of North America*, 101 (6), 1115–1134.

Vanzeler, M. L. A. (2020). Neuropsicologia e diagnóstico diferencial nos declínios cognitivos e processos demenciais no idoso. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, 2, 30-54.

Wefel, J. S., Saleeba, A. K., Buzdar, A. U. & Meyers, C. A. (2010). Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*, 116 (14), 3348–3356.

Yang, M., Kim, J. S., Song, M. S., Kim, S. H., Kang, S. S., Bae, C. S., Kim, J. C., Wang, H., Shin, T. & Moon, C. (2010). Cyclophosphamide impairs hippocampus-dependent learning and memory in adult mice: Possible involvement of hippocampal neurogenesis in chemotherapy-induced memory deficits. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93 (4), 487–494.

Zhang, Z. J., Man, S. C., Yam, L. L., Yiu, C. Y., Leung, R. C., Qin, Z. S., Chan, K. S., Lee, V. H. F., Kwong, A., Yeung, W. F., So, W. K. W., Ho, L. M. & Dong, Y. Y. (2020). Electroacupuncture trigeminal nerve stimulation plus body acupuncture for chemotherapy-induced cognitive impairment in breast cancer patients: An assessor-participant blinded, randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, 88, 88–96.