

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO – UFES  
CURSO DE ENFERMAGEM E OBSTETRÍCIA**

**TAIANI FERRARINI**

***CLUSTERS* DE SINTOMAS ONCOLÓGICOS EM PACIENTES ADULTOS SOB  
TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**VITÓRIA – ES  
2021**

TAIANI FERRARINI

**CLUSTERS DE SINTOMAS ONCOLÓGICOS EM PACIENTES ADULTOS SOB  
TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Enfermagem do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Enfermagem.

Orientador: Prof. Dr. Luis Carlos Lopes-Júnior

VITÓRIA – ES

2021

TAIANI FERRARINI

**CLUSTERS DE SINTOMAS ONCOLÓGICOS EM PACIENTES ADULTOS SOB  
TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Enfermagem e Obstetrícia.

Vitória – ES, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2021

**BANCA EXAMINADORA**

---

Professor Dr. Luís Carlos Lopes-Júnior (Orientador)

---

Professora Doutora Karolini Zuqui Nunes

---

Mestre Jonathan Grassi Rodrigues

*A conclusão deste trabalho resume-se em dedicação. Por isso, dedico este trabalho a todos que contribuíram direta ou indiretamente em minha formação acadêmica. Em especial, aos meus pais, pois é graças ao esforço deles, que hoje posso concluir o meu Curso de Graduação.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos que contribuíram no decorrer desta jornada, em especial: a Deus, a quem devo minha vida e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho.

A minha família que sempre me apoiou nos estudos e nas escolhas tomadas. Incentivando nos momentos difíceis e compreendendo a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho.

Ao orientador Professor Luís Carlos Lopes-Júnior que teve papel fundamental na elaboração, orientação e no suporte metodológico necessário para a realização deste trabalho, agradeço com profunda admiração pelo vosso profissionalismo.

Aos meus colegas pelo companheirismo, em especial, ao Mestre Jonathan Grassi Rodrigues e a Doutoranda Luciana Bicalho Cevaloni, pela disponibilidade para me auxiliar em vários momentos e pela troca de experiências que me permitiram crescer não só como pessoa, mas também como formando.

## RESUMO

**Introdução:** A progressão do câncer e seu tratamento podem levar ao desenvolvimento de múltiplos sintomas ao longo da vida dos pacientes incluindo, fadiga, distúrbios do sono, dor, disfunção cognitiva, ansiedade, dentre outros. Estes sintomas reduzem o estado funcional do indivíduo, com conseqüente diminuição da qualidade de vida, podendo ocorrer isoladamente ou em conjunto, constituindo *clusters* (agrupamentos) de sintomas. **Objetivo:** Examinar a prevalência, composição, estabilidade longitudinal, preditores e desfechos comuns dos *clusters* de sintomas oncológicos em pacientes adultos com câncer sob tratamento quimioterápico. **Metodologia:** Revisão sistemática guiada pelo *checklist* da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses-PRISMA* e conduzida em oito bases de dados eletrônicas: MEDLINE/PubMed, *Cochrane Library*, EMBASE, Web of Science, CINAHL, SCOPUS, PsycINFO e LILACS, sem restrições quanto à data ou idiomas da publicação. Os desfechos incluíram a prevalência, a composição, a estabilidade longitudinal e os preditores dos *clusters* de sintomas oncológicos. A seleção dos estudos e a fase de elegibilidade foram conduzidas por dois pesquisadores de modo independente, utilizando-se o EndNote e o Rayyan App. A avaliação metodológica dos estudos foi avaliada por uma ferramenta genérica de 12 itens que abrange os diferentes delineamentos, também realizada por dois pesquisadores de modo independente. **Resultados:** Nove estudos publicados entre 2001 e 2020 em sete países diferentes (China, Israel, Brasil, EUA, Dinamarca, Irã e Tailândia), preencheram todos os critérios e analisados. Nos 9 estudos incluídos a fadiga-relacionada ao câncer foi a mais prevalente, seguido da dor, distúrbios do sono e sintomas gastrointestinais, respectivamente. Dentre os clusters evidenciados na presente revisão, destacaram-se dois: o cluster de fadiga-dor-distúrbio do sono e o cluster de sintomas gastrointestinais. Verificou-se que 100% dos estudos apresentaram escores finais igual ou superior a 70%, na ferramenta genérica de avaliação metodológica, sendo, portanto, classificados como sendo de boa qualidade. **Conclusão:** Em síntese, dentre os clusters de sintomas evidenciados na população adulta com câncer sob tratamento quimioterápico nesta revisão sistemática, foi possível analisar duas composições principais: cluster 1: fadiga-relacionada ao câncer-dor-distúrbios do sono, podendo levar ao aparecimento de forma concomitante aos clusters emocionais: ansiedade-tristeza. E o cluster 2 de sintomas gastrointestinais compostos por náuseas-vômitos-falta de apetite. Estes, estão presentes nas doenças crônicas ou terminais, que de certa forma podem não compartilhar da mesma etiologia, mas, relacionam-se entre si de forma isolada ou agrupada. Tendo uma estabilidade que varia de acordo com a duração e a evolução de determinados sintomas, associados a um processo inflamatório que resulta na liberação de citocinas pró- inflamatórias preditoras da progressão tumoral e metástases. Tais evidências apresentadas neste estudo podem ser úteis no suporte à prática clínica e na melhoria da qualidade do atendimento a esses pacientes em vistas a um cuidado personalizado em Oncologia. O reconhecimento da importância dos clusters, pode subsidiar intervenções efetivas a serem incorporadas na prática clínica para manejo de *clusters* de sintomas em pacientes adultos com câncer sob quimioterapia.

**Palavras-chave:** Adulto. Neoplasias. Sintomas Concomitantes. Quimioterapia. Enfermagem Oncológica

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma PRISMA para seleção dos estudos.....	23
--	----

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estratégia de busca nas oito bases de dados eletrônicas, conduzidas em 01 de julho de 2021. Vitória, ES, Brasil.....	18
Quadro 2 - Critérios de Inclusão e de Exclusão .....	20
Quadro 3 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	24
Quadro 4 - Avaliação metodológica dos estudos incluídos .....	28



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
1.1	JUSTIFICATIVA .....	12
1.2	OBJETIVOS .....	13
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>13</b>
2.1	<i>CLUSTERS</i> DE SINTOMAS ONCOLÓGICOS .....	13
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>15</b>
3.1	DELINEAMENTO DE ESTUDO.....	15
3.2	ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	16
3.3	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	20
3.4	EXTRAÇÃO DE DADOS.....	20
3.5	AVALIAÇÃO METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	21
3.6	ANÁLISE DOS DADOS.....	21
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>22</b>
4.1	SELEÇÃO DE ESTUDOS.....	22
4.2	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS.....	24
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>29</b>
5.1	PREVALÊNCIA DE <i>CLUSTERS</i> DE SINTOMAS ONCOLÓGICOS EM PACIENTES ADULTOS SOB TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO .....	29
5.2	COMPOSIÇÃO DOS <i>CLUSTERS</i> DE SINTOMAS ONCOLÓGICOS EM PACIENTES ADULTOS SOB TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO.....	31
5.3	ESTABILIDADE LONGITUDINAL DOS <i>CLUSTERS</i> DE SINTOMAS ONCOLÓGICOS EM PACIENTES ADULTOS SOB TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO .....	32
5.4	PREDITORES NOS <i>CLUSTERS</i> DE SINTOMAS ONCOLÓGICOS EM PACIENTES ADULTOS SOB TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO .....	33
5.5	DESFECHOS COMUNS NOS <i>CLUSTERS</i> DE SINTOMAS ONCOLÓGICOS EM PACIENTES ADULTOS SOB TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO.....	34
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>36</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>37</b>
	<b>ANEXO 1</b> .....	<b>42</b>



## 1 INTRODUÇÃO

Mundialmente, as doenças e agravos não transmissíveis (DANT) configuram-se como as principais responsáveis pelo adoecimento e óbito da população (MALTA et al., 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). O resultado do processo de transição demográfica, epidemiológica e nutricional em âmbito mundial sinaliza para um impacto cada vez maior da carga de câncer nas próximas décadas, sendo os países em desenvolvimento os responsáveis pela maior carga global do câncer (BRAY et al., 2018; FERLAY et al., 2019). Dentre as DANT, as neoplasias malignas são a segunda principal causa de morte nos países desenvolvidos e estão entre as três principais causas de morte em adultos em países em desenvolvimento (TORRE et al., 2016). Ou seja, 12,5% de todas as mortes são causadas por câncer, o que representa mais do que a porcentagem de mortes causada pelo HIV/AIDS, tuberculose e malária juntos (BRAY et al., 2018; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2020).

As projeções da Organização Mundial da Saúde para o período de 2018 a 2040 são de 29,5 milhões de novos casos de câncer, em ambos os sexos e todas as idades (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Em adição, o câncer cursa com elevado ônus psicossocial e econômico e é considerado um importante problema de saúde pública global (TORRE et al., 2016; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2020).

O relatório sobre a carga global de câncer no mundo, usando as estimativas GLOBOCAN 2018 de incidência de câncer e mortalidade produzidas pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer, com foco na variabilidade geográfica em 20 regiões do mundo, estimou em 2018 cerca de 18,1 milhões de novos casos de câncer e 9,6 milhões de óbitos por neoplasias malignas (BRAY et al., 2018).

Em ambos os sexos combinados, o câncer de pulmão é o câncer mais comumente diagnosticado (11,6% do total) e a principal causa de morte por câncer (18,4% do total de óbitos por câncer), seguido de perto por câncer de mama feminino (11,6%), câncer de próstata (7,1%) e câncer colorretal (6,1%). O câncer de pulmão é o câncer mais frequente e a principal causa de morte por câncer entre os homens, seguida pelo câncer de próstata e colorretal (para incidência) e câncer de fígado e estômago (paramortalidade).

Entre as mulheres, o câncer de mama é o câncer mais comumente diagnosticado e a principal causa de morte por câncer, seguido pelo câncer colorretal e de pulmão (por incidência) e vice-versa (pela mortalidade); o câncer do colo do útero

ocupa o quarto lugar tanto na incidência quanto na mortalidade. Salienta-se que, o câncer mais frequentemente diagnosticado e a principal causa de morte por câncer, no entanto, variam substancialmente entre os países e dentro de cada país, dependendo do grau de desenvolvimento econômico e dos fatores sociais e de estilo de vida associados (BRAY et al., 2018).

Para o Brasil, segundo dados recentes do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), estima-se a ocorrência de 625 mil casos novos de câncer (450 mil, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma) para cada ano do triênio 2020-2022 (BRASIL, 2019). O câncer de pele não melanoma será o mais incidente (177 mil), seguido pelos cânceres de mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil). Os tipos de câncer mais frequentes em homens, à exceção do câncer de pele não melanoma, serão próstata (29,2%), cólon e reto (9,1%), pulmão (7,9%), estômago (5,9%) e cavidade oral (5,0%). Nas mulheres, exceto o câncer de pele não melanoma, os cânceres de mama (29,7%), cólon e reto (9,2%), colo do útero (7,4%), pulmão (5,6%) e tireoide (5,4%) figurarão entre os principais. A distribuição da incidência por Região geográfica mostra que a Região Sudeste concentra mais de 60% da incidência, seguida pelas Regiões Nordeste (27,8%) e Sul (23,4%) (BRASIL, 2019).

Apesar dos progressos no diagnóstico e tratamento alcançados nos últimos anos, fatores como o envelhecimento da população e a adoção de estilos de vida associados ao desenvolvimento do câncer nos países de todos os níveis de renda, fazem com que tanto a incidência quanto a mortalidade por neoplasias malignas sigam aumentando (BRAY et al., 2018; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2020). O tratamento das neoplasias malignas vem apresentando avanços substanciais nos últimos anos, o que tem resultado no aumento da taxa de sobrevivência global e relativa das pacientes.

Sendo assim, o câncer pode ser tratado por diversas possibilidades tais como a radioterapia, quimioterapia e a cirurgia que podem induzir o acometimento de diversos sintomas, sejam eles de forma isolada ou combinada (BOEIRA et al., 2014). Dentre estas, a quimioterapia é um tratamento na qual utilizam medicamentos com o objetivo de destruir as células malignas, que dependendo da gravidade torna-se necessário aplicar doses mais altas durante as sessões de quimioterapia, para evitar o desenvolvimento de um novo tumor (LACERDA, 2001).

Assim, o bom prognóstico de alguns tipos de neoplasias está diretamente

relacionado com o diagnóstico precoce, ao início rápido do tratamento e os avanços tecnológicos na terapêutica tais como, o cuidado personalizado, as equipes interdisciplinares e especializadas, protocolos combinados, terapia alvo-molecular e o progresso da pesquisa clínica e translacional em Oncologia (BRASIL 2019, LOPES-JÚNIOR; LIMA, 2019; LOPES-JÚNIOR, 2019).

Contudo, a progressão do câncer e seu tratamento podem levar ao desenvolvimento de múltiplos sintomas ao longo da vida dos pacientes incluindo, fadiga, distúrbios do sono, dor, disfunção cognitiva, ansiedade, dentre outros. Estes sintomas reduzem o estado funcional do indivíduo, com consequente diminuição da qualidade de vida, podendo ocorrer isoladamente ou em conjunto, constituindo clusters (agrupamentos) de sintomas (LOPES-JÚNIOR et al., 2016; MCDONALD et al., 2013).

Mediante a isso, o termo *cluster* é utilizado quando mais de três sintomas ocorrem concomitantemente, que de certa forma, podem não compartilhar da mesma etiologia, mas relacionam-se entre si. Este, pode causar alterações nas funções fisiológicas, biológicas, bem como também na qualidade de vida dos pacientes, na qual o dano vai variar de acordo com os sintomas que compõem cada *clusters* (BOEIRA et al., 2014).

Ressalta-se, portanto, que dentre essas prováveis alterações, podemos retratar a teoria de Wanda Horta, sobre as Necessidades Humanas Básicas (NHBs) que são divididas em psicobiológicas, psicossociais e psicoespirituais. Estas, envolvem condições conscientes e até mesmo inconscientes no surgimento das alterações dos fenômenos de vida, variando de acordo com estado de desequilíbrio hemodinâmico (SANTANA et al., 2011). Sendo assim, podem ser ocasionadas devido aos sintomas oncológicos da quimioterapia que variam de acordo com a intensidade, o que presume-se a importância de serem compreendidas para ser estabelecidos um plano de cuidado frente as necessidades do paciente (TANNURE, 2008).

## 1.1 JUSTIFICATIVA

Existe alta prevalência dos clusters de sintomas oncológicos em pacientes adultos com câncer. Estes *clusters* de sintomas estão associados a piores prognósticos, e qualidade de vida diminuída. Assim, o manejo efetivo desses sintomas

é crucial em Oncologia. A importância de se avaliar e intervir sobre os *clusters* sintomas relacionados ao câncer, não só em termos de sobrevivência do paciente, mas sobretudo, em termos de qualidade de vida durante e após o tratamento, é prioridade e parte integrante dos pilares da pesquisa em Enfermagem Oncológica bem como para o avanço da ciência nos manejos de sintomas em Oncologia (MIASKOWSKI et al., 2017; VON et al., 2019).

Entretanto, ainda não existe na literatura revisão sistemática avaliando a composição e a estabilidade longitudinal de *clusters* de sintomas oncológicos, bem como seus preditores e desfechos comuns em pacientes adultos com câncer em tratamento quimioterápico. Ademais, pretendemos fornecer subsídios para a reflexão dos profissionais de saúde e, especialmente, dos enfermeiros, sobre uma melhor compreensão dos *clusters* de sintomas em pacientes adultos com câncer sob tratamento quimioterápico, com vistas a contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e intervenções de enfermagem, baseada em evidências e bem-sucedidas na prática clínica. Diante do exposto, questionou-se: “Quais as evidências científicas disponíveis de estudos observacionais sobre a prevalência, composição, estabilidade longitudinal e preditores dos *clusters* de sintomas oncológicos em pacientes adultos com câncer sob tratamento quimioterápico?”

## 1.2 OBJETIVOS

Examinar a prevalência, composição, estabilidade longitudinal, preditores e desfechos comuns dos *clusters* de sintomas oncológicos em pacientes adultos com câncer sob tratamento quimioterápico.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 CLUSTERS DE SINTOMAS ONCOLÓGICOS

O termo *cluster* é definido como um aglomerado de sintomas que estão relacionados entre si e que podem ser previsíveis (DODD et al., 2004). O desafio atual para a exploração desses agrupamentos de sintomas é demonstrar claramente o significado do *cluster* em níveis de interação, padrões de associação e sinergia. Um

*cluster* de sintomas neuropsicológicos foi observado pela primeira vez em animais de laboratório, submetidos à indução de quadros infecciosos e à injeção de citocinas pró-inflamatórias. O resultado desses quadros infecciosos e inflamatórios foi a instalação de um fenômeno denominado *sickness behavior* ou "comportamento doentio" (DANTZER et al., 2008).

O termo 'comportamento doentio' – do inglês *sickness behavior* - foi cunhado em 1992 por Stephen Kent e colaboradores (KENT et al., 1992), para se referir ao conjunto de alterações comportamentais que acompanhavam um grande número de processos patológicos que ocorriam aparentemente sem ligação fisiopatológica. Os autores referiram-se, ainda, a alguns comportamentos modificados durante as doenças como, por exemplo, a ocorrência de alterações no padrão do sono, perda aparente do interesse por atividades cotidianas e positivas como a busca por alimento, perda do contato social e do interesse sexual (KENT et al., 1992).

Emergida da análise de processos infecciosos de várias origens, a história do comportamento doentio foi inicialmente marcada pelo estudo dos efeitos de produtos bacterianos sobre o comportamento. Dentre os produtos bacterianos analisados incluía-se o LPS, um lipopolissacarídeo de parede de bactérias gram-negativas (RENAULT et al., 2008). Também se analisaram os efeitos de citocinas pró-inflamatórias tais como IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , cujos papéis nos processos inflamatórios têm sido bem reportados na literatura (DANTZER et al., 2007; WASSERMAN et al., 2007).

De modo bastante semelhante ao fenômeno do *sickness behavior* apresentado por animais de laboratório, em humanos, quadros de fadiga, dor, insônia, depressão e distúrbios cognitivos também foram observados em pacientes com câncer, os quais exibiram altos níveis de expressão de citocinas pró-inflamatórias (BARSEVICK et al., 2006; DANTZER et al., 2009; KIM et al., 2012). A instalação do quadro de *sickness behavior* em pacientes oncológicos culminou na evolução de um novo conceito, o de "cluster de sintomas neuropsicológicos" – que é definido como um conjunto de sintomas emocionais e/ou comportamentais que pode estar relacionado com a disfunção psicológica e/ou neurológica e que tem uma tendência para ocorrer em pacientes com câncer (KIM et al., 2012).

Existe uma consciência crescente de que mecanismos biológicos comuns podem estar subjacentes à interação entre os sistemas nervoso, endócrino e imune, os quais orquestram um conjunto de respostas capazes de instalar mudanças

comportamentais e fisiológicas no organismo animal e humano (DANTZER et al., 2007). Particularmente, estudos que abrangem o *sickness behavior*, bem como os *clusters* de sintomas neuropsicológicos em pacientes com câncer suportam a hipótese de que citocinas pró-inflamatórias estão relacionadas aos mecanismos biológicos subjacentes ao surgimento desses agrupamentos sintomatológicos (DANTZER et al., 2007).

A liberação de citocinas, tais como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , por exemplo, resulta em sintomas neuropsicológicos, incluindo o humor deprimido, fadiga, depressão, distúrbios do sono, e aumento da sensibilidade à dor. Alterações em citocinas e outros processos neuroimunológicos podem ser críticas para a produção de sintomas e, potencialmente, para a prevenção e tratamento dos mesmos (KIM et al., 2012).

Sintomas desagradáveis tais como dor, fadiga, ansiedade e alterações nos padrões de sono dentre outros, são relatados diariamente na prática clínica aos profissionais de Enfermagem. Assim, é importante que o enfermeiro participe e identifique estratégias para acelerar a investigação translacional a partir do cenário de prática profissional a fim de auxiliar na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes associados a esses sintomas, visando intervir efetivamente (LOPES-JÚNIOR et al., 2016).

Ademais, o profissional enfermeiro encontra-se em uma posição ideal para desenvolver intervenções personalizadas, pois notoriamente, são os profissionais que estão na linha de frente do cuidado, prestando assistência ininterrupta aos pacientes. Sobretudo, enfermeiros são reivindicados para desempenhar um atendimento integral ao paciente utilizando-se a melhor evidência científica, tanto para manejo dos clusters de sintomas oncológicos, quanto para engajar-se em um ciclo contínuo de atualizações e novas aplicações na prática clínica visando intervenções personalizadas (LOPES-JÚNIOR et al., 2016; VON et al., 2019).

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 DELINEAMENTO DE ESTUDO**

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, guiada pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses-PRISMA* (PAGE et al.,



2021). De modo a garantir a fidedignidade dos dados e a transparência metodológica da presente revisão, foi obtido o Registro junto ao *International Prospective Register of Systematic Reviews-PROSPERO/NHS*, Register ID: CRD42021248406 (Anexo 1). Para formular o objetivo e a pergunta da revisão foi utilizada a estratégia PICOS (METHELEY et al., 2014) (*P – Population or Pacientes; I – Intervention; C – Comparison; O – outcomes; S – Study Design*), onde P = População (pacientes adultos [ $\geq 18$  anos de idade] com diagnóstico de neoplasia maligna), I = Intervenção (tratamento quimioterápico), C = Comparação (não se aplica), O = Desfechos (prevalência, composição, estabilidade longitudinal e preditores dos *clusters* de sintomas oncológicos), S = Desenho de estudo (apenas estudos observacionais). Essa estratégia facilitou a estruturação do raciocínio crítico sobre o tema e a formulação da seguinte questão: “Quais as evidências científicas disponíveis de estudos observacionais sobre a prevalência, composição, estabilidade longitudinal e preditores dos *clusters* de sintomas oncológicos em pacientes adultos com câncer sob tratamento quimioterápico?”

### 3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca pelos estudos foi realizada de forma sistemática em 8 bases de dados eletrônicas: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via *PubMed*, EMBASE, *CENTRAL Cochrane Library*, *Web of Science*, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), SCOPUS, *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature* (LILACS) e a *Psychology Information* (PsycINFO). A estratégia para busca dos estudos foi composta por uma combinação de descritores controlados (indexadores nas respectivas bases de dados) e palavras-chave, segundo indicação oferecida em cada base de dado eletrônica.

Assim, para busca dos artigos na MEDLINE, foi utilizado os descritores controlados do *Medical Subject Headings* (MeSH); o *Emtree* para a EMBASE, PsycINFO APA *Thesaurus* será consultado para a base PsycINFO; o CINAHL *Headings* será consultado na CINAHL e os DeCS-Descritores em Ciências da Saúde na base de dados LILACS. Ressalta-se que não houve restrição de data ou idioma na estratégia de busca realizada. Além das bases de dados eletrônicas citadas acima, foram realizadas buscas secundárias em outras fontes diversas, tais como no *The*

*British Library e Google Scholar.*

Além disso, a lista de referências finais que constava nos estudos primários incluídos foi analisada manualmente a fim de encontrar estudos relevantes a serem adicionados. A estratégia de busca incluiu apenas termos-chave, de acordo com um acrônimo pré-estabelecido no acrônimo PICOS e após leitura minuciosa relacionada ao tema investigado. Salienta-se que a estratégia de busca foi realizada por dois pesquisadores de modo independente conforme as recomendações do *Handbook da Cochrane* (HIGGINS; GREEN, 2021). Inicialmente, foi identificada a existência de um índice de títulos de assuntos específicos em cada banco de dados (como *MeSH terms*, *Emtree terms*, *CINAHL Headings*, *PsycINFO APA Thesaurus* e os *DeCS*) e seus sinônimos (palavras-chave). Posteriormente, os termos da pesquisa foram combinados usando os operadores booleanos "AND" e "OR" (LEFEBVRE et al., 2008). O Quadro 1 apresenta de forma detalhada e transparente a estratégia de busca utilizada nessa revisão sistemática.

**Quadro 1 - Estratégia de busca nas oito bases de dados eletrônicas, conduzidas em 01 de julho de 2021. Vitória, ES, Brasil**

<b>MEDLINE/ PubMed</b>	<p>#1(("Young Adult" [MeSH Terms] OR "Adult" [MeSH Terms]))  #2 (("Neoplasms" [MeSH Terms] OR "Neoplasia" [All Fields] OR "Neoplasias" [All Fields] OR "Neoplasm" [All Fields] OR "Tumors" [All Fields] OR "Tumor" [All Fields] OR "Cancer" [All Fields] OR "Cancers" [All Fields] OR "Malignancy" [All Fields] OR "Malignancies" [All Fields] OR "Malignant Neoplasms" [All Fields] OR "Malignant Neoplasm" [All Fields] OR "Neoplasm, Malignant" [All Fields] OR "Neoplasms, Malignant" [All Fields]))  #3 #1 AND #2  #4 (("Chemotherapy" [All Fields] OR "Chemotherapy, Adjuvant" [MeSH Terms] OR "Induction Chemotherapy" [MeSH Terms] OR "Consolidation Chemotherapy" [MeSH Terms] OR "Maintenance Chemotherapy" [MeSH Terms] NOT "Radiotherapy" [MeSH Terms] NOT "Surgery" [All Fields]))  #5 (("Symptom Cluster" [All Fields] OR "Cluster, Symptom" [All Fields] OR "Clusters, Symptom" [All Fields] OR "Symptom Clusters" [All Fields] OR "Cancer Symptom Clusters" [All Fields] OR "Symptom Constellation" [All Fields] OR "Symptom Management" [All Fields]))  #6 #3 AND #4 AND #5</p>
<b>CENTRAL Cochrane</b>	<p>#1 (Young Adult) OR (Adult)  #2 (Neoplasms) OR (Neoplasia) OR (Neoplasias) OR (Neoplasm) OR (Tumors) OR (Tumor) OR (Cancer) OR (Cancers) OR (Malignancy) OR (Malignancies) OR (Malignant Neoplasms) OR (Malignant Neoplasm) OR (Neoplasm, Malignant) OR (Neoplasms, Malignant)  #3 #1 AND #2  #4 (Chemotherapy) OR (Chemotherapy, Adjuvant) OR (Induction Chemotherapy) OR (Consolidation Chemotherapy) OR (Maintenance Chemotherapy) NOT (Radiotherapy) NOT (Surgery)  #5 (Symptom Cluster) OR (Cluster, Symptom) OR (Clusters, Symptom) OR (Symptom Clusters) OR (Cancer Symptom Clusters) OR (Symptom Constellation) OR (Symptom Management)  #6 #3 AND #4 AND #5</p>
<b>SCOPUS</b>	<p>#1 (Young Adult OR Adult)  #2 (Neoplasms OR Neoplasia OR Neoplasias OR Neoplasm OR Tumors OR Tumor OR Cancer OR Cancers OR Malignancy OR Malignancies OR Malignant Neoplasms OR Malignant Neoplasm OR Neoplasm, Malignant OR Neoplasms, Malignant)  # 3 #1 AND #2  #4 (Chemotherapy OR Chemotherapy, Adjuvant OR Induction Chemotherapy OR Consolidation Chemotherapy OR Maintenance Chemotherapy NOT Radiotherapy NOT Surgery)  #5 (Symptom Cluster OR Cluster, Symptom OR Clusters, Symptom OR Symptom Clusters OR Cancer Symptom Clusters OR Symptom Constellation OR Symptom Management)  #6 #3 AND #4 AND #5</p>
<b>Web of Science</b>	<p>#1 ALL=(Young Adult) OR ALL=(Adult)  #2 ALL=(Neoplasms) OR ALL=(Neoplasia) OR ALL=(Neoplasias) OR ALL=(Neoplasm) OR ALL=(Tumors) OR ALL=(Tumor) OR ALL=(Cancer) OR ALL=(Cancers) OR ALL=(Malignancy) OR ALL=(Malignancies) OR ALL=(Malignant Neoplasms) OR ALL=(Malignant Neoplasm) OR ALL=(Neoplasm, Malignant) OR ALL=(Neoplasms, Malignant)  # 3 #1 AND #2  #4 ALL=(Chemotherapy) OR ALL=(Chemotherapy, Adjuvant) OR ALL=(Induction Chemotherapy) OR ALL=(Consolidation Chemotherapy) OR ALL=(Maintenance Chemotherapy)  #5 ALL=(Symptom Cluster) OR ALL=(Cluster, Symptom) OR ALL=(Clusters, Symptom) OR ALL=(Symptom Clusters) OR ALL=(Cancer Symptom Clusters) OR ALL=(Symptom Constellation) OR ALL=(Symptom Management)  #6 #3 AND #4 AND #5</p>
<b>EMBASE</b>	<p>#1 ('adult'/exp OR 'young adult'/exp) AND ('neoplasm'/exp OR 'malignant neoplasm'/exp) AND  #2 ('chemotherapy'/exp OR 'adjuvant chemotherapy'/exp OR 'cancer chemotherapy'/exp OR 'cancer combination chemotherapy'/exp OR 'combination chemotherapy'/exp OR 'consolidation chemotherapy'/exp OR 'induction chemotherapy'/exp OR 'maintenance  #3 chemotherapy'/exp OR 'multimodal chemotherapy'/exp) AND  #4 ((symptom AND cluster OR cancer) AND symptom AND cluster OR symptom) AND management</p>

<b>CINAHL</b>	#1 (Young Adult [Cinahl headings] OR Adult [Cinahl headings] OR Middle Aged [Cinahl headings] OR Aged [Cinahl headings]) #2 (Neoplasms [Cinahl headings] OR Cancer patients [All fields]) #3 #1 AND #2 #4 (Chemotherapy [Cinahl headings] OR Chemotherapy, Cancer [Cinahl headings] OR Antineoplastic Agents, Combined[Cinahl headings]) #5 (Symptoms [Cinahl headings] OR Symptom Cluster [All fields] OR Symptom Management [Cinahl headings]) #6 #3 AND #4 AND #5
<b>PsycINFO</b>	#1 Young Adult [All fields] OR Adult [All fields] OR Young Adulthood [APA Thesaurus] AND #2 Neoplasms [APA Thesaurus] OR Malignant Neoplasms [All fields] OR Cancers [All fields] OR Carcinomas [All fields] OR Tumors [All fields] #3 Chemotherapy [APA Thesaurus] OR Chemotherapeutics [All fields] AND #5 Symptoms [APA Thesaurus] OR Symptoms Based Treatment [APA Thesaurus] OR Symptom Cluster [All fields] OR Cancer Symptom Cluster [All fields] #6 #3 AND #4 AND #5
<b>LILACS</b>	#1 Adulto OR Adult OR Adulto OR Adulte AND #2 Carcinoma OR Carcinoma OR Carcinoma OR Carcinomes OR Neoplasias OR Neoplasms OR Neoplasias OR Tumeurs OR Câncer OR Cancer OR Tumor Maligno OR Neoplasia Maligna # 3 #1 AND #2 #4 Antineoplásicos OR Antineoplastic Agents OR Antineoplásicos OR Antinéoplasiques OR Quimioterapia Combinada OR Drug Therapy, Combination Quimioterapia Combinada OR Association de médicaments OR Protocolos de Quimioterapia Combinada Antineoplásica OR Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols OR Protocolos de Quimioterapia Combinada Antineoplásica OR Protocolos de polychimiothérapie antinéoplasique OR Quimioterapia de Consolidação OR Consolidation Chemotherapy OR Quimioterapia de Consolidación OR Chimiothérapie de consolidation OR Quimioterapia de Indução OR Induction Chemotherapy OR Quimioterapia de Inducción OR Chimiothérapie d'induction OR Quimioterapia de Manutenção OR Maintenance Chemotherapy OR Quimioterapia de Mantención OR Chimiothérapie de maintenance OR Chemotherapy AND #5 Sintomas Concomitantes OR Concurrent Symptoms OR Síntomas Concomitantes OR Symptômes Concurrents OR Sintomas Cancerínicos OR Cancer Symptoms OR Síntomas Cancerígenos OR Symptômes de Cancer AND #6 #3 AND #4 AND #5

Abreviações: MeSH, Medical Subject Headings \* Nesta revisão sistemática, usaremos como definição os seguintes termos de acordo com o vocabulário controlado dos termos MeSH, tais como: “*Young Adult*”- *a person between 19 and 24 years of age*; “*Adult*”- *a person having attained full growth or maturity. Adults are of 19 through 64 years of age*. Fonte: Elaboração própria do autor (2021).

Os operadores booleanos AND e OR foram utilizados para obter combinações restritiva e aditiva, respectivamente. Ademais, a busca foi realizada utilizando-se os descritores identificados e com sentido ampliado, sem o uso dos filtros das bases de dados para preservar amostras significativas e garantir menor risco de perdas. Salienta-se que nesta fase de estratégia de busca utilizou-se o gerenciador de referências EndNote™ para armazenar, organizar e excluir duplicatas, a fim de assegurar uma busca sistemática, compreensiva e manejável.

### 3.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Uma síntese dos critérios de inclusão e de exclusão da revisão sistemática é apresentada no Quadro 2 em consonância como o acrônimo PICOS.

**Quadro 2** - Critérios de Inclusão e de Exclusão

<i>PICOS Acronym</i>	<b>Critérios de Inclusão</b>	<b>Critérios de Exclusão</b>
P – População	Adultos jovens e adultos ( $\geq 18$ anos de idade) de ambos os sexos, de qualquer etnicidade, com diagnóstico de neoplasia maligna.	Pacientes pediátricos e hebiátricos com câncer
I – Intervenção	Tratamento quimioterápico	Tratamento radioterápico, cirurgia
C – Comparação	-	-
O – Desfechos	Prevalência, composição, estabilidade longitudinal e preditores dos <i>clusters</i> de sintomas oncológicos	Desfechos em sintomas oncológicos isolados
S – Desenho do Estudo	Estudos observacionais	Estudos qualitativos e literatura cinzenta

Fonte: Elaboração própria do autor (2021).

A seleção dos estudos também foi realizada por dois revisores de maneira independente e às cegas. Após essa seleção, um terceiro revisor foi responsável por analisar e decidir sobre a inclusão ou exclusão de cada artigo, principalmente, em relação àqueles contendo decisão conflitante. Nesta etapa de inclusão e exclusão dos artigos para comporem a amostra final utilizamos o aplicativo Rayyan™, desenvolvido pelo *Qatar Computing Research Institute* (OUZZANI et al., 2016) como uma ferramenta auxiliar no arquivamento, organização e seleção dos artigos.

### 3.4 EXTRAÇÃO DE DADOS

Primeiramente, a triagem dos estudos se baseou nas informações contidas em seus títulos e resumos e foi realizada pelos mesmos dois pesquisadores de forma independente. Quando os revisores discordarem, o artigo foi reavaliado e, se a discordância persistisse, um terceiro revisor tomaria uma decisão final. Uma vez alcançado o consenso sobre os estudos selecionados, um formulário padronizado

com base em estudos anteriores (CARLOS et al., 2016; GONÇALVES et al., 2019; LOPES-JÚNIOR et al., 2016; LOPES-JÚNIOR et al., 2018; LOPES-JÚNIOR et al., 2019; LOPES-JÚNIOR et al., 2020) foi usado para extração de dados e incluiu quatro domínios: I) identificação do estudo, com dados como título do artigo, fator de impacto do periódico, país, ano de publicação, instituição anfitriã do estudo (hospital; universidade; centro de pesquisa; estudo multicêntrico etc.); conflitos de interesse; financiamento; II) características metodológicas (delineamento do estudo; objetivo do estudo ou questão de pesquisa ou hipóteses; características da amostra), por exemplo, tamanho da amostra, idade, características do *baseline* das coortes experimentais e controles, método de recrutamento, perdas, duração do acompanhamento, análises estatísticas; III) principais achados e implicação para a prática clínica; e IV) conclusões.

### 3.5 AVALIAÇÃO METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi definida como um processo essencial para estabelecer a validade interna, verificando os possíveis vieses e a confiabilidade das evidências identificadas. Após a extração dos dados por meio de fichas padronizadas, procedeu-se com a avaliação metodológica dos estudos. Nessa etapa, os artigos foram lidos exhaustivamente e seus conteúdos analisados de forma detalhada e crítica utilizando-se da ferramenta de avaliação metodológica quantitativa genérica (MACHOTKA et al., 2009).

### 3.6 ANÁLISE DOS DADOS

A ferramenta genérica de Machotka et al., 2009, reúne 12 critérios que representam elementos-chave para avaliação da qualidade metodológica dos estudos. Cada um desses critérios que compõem tal ferramenta é atribuído um escore 1, sendo que o escore global é calculado pelo total das pontuações e convertidos em percentagens para interpretação (MACHOTKA et al., 2009). Ressalta-se que os escores de cada estudo foram atribuídos por dois revisores de modo independente. Além disso, foi apresentado uma síntese dos estudos incluídos estruturada a partir dos desfechos primários, bem como, características da consistência metodológicas entre os *clusters* de sintomas oncológicos comuns, e tipo tumoral.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

As buscas nas oito bases de dados eletrônicas, bem como a busca adicional em outras fontes, resultaram em 3742 estudos. Destes, 451 estudos estavam duplicados nas bases de dados e foram removidos no gerenciador de referências EndNote™. Prosseguiram para a fase de seleção 3291 estudos para o processo de *screening* por título e resumo. Nessa etapa, realizada no Rayyan™ App, 3223 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão pré-estabelecidos. A exclusão por título e resumo resultou na seleção de 68 estudos que seguiram para leitura exaustiva na íntegra. Após essa etapa, outros estudos 59 foram excluídos pois não respondiam completamente à pergunta norteadora da revisão. Portanto, a amostra final foi de nove artigos, os quais foram incluídos para síntese qualitativa e análise, conforme mostrado na **Figura 1**.

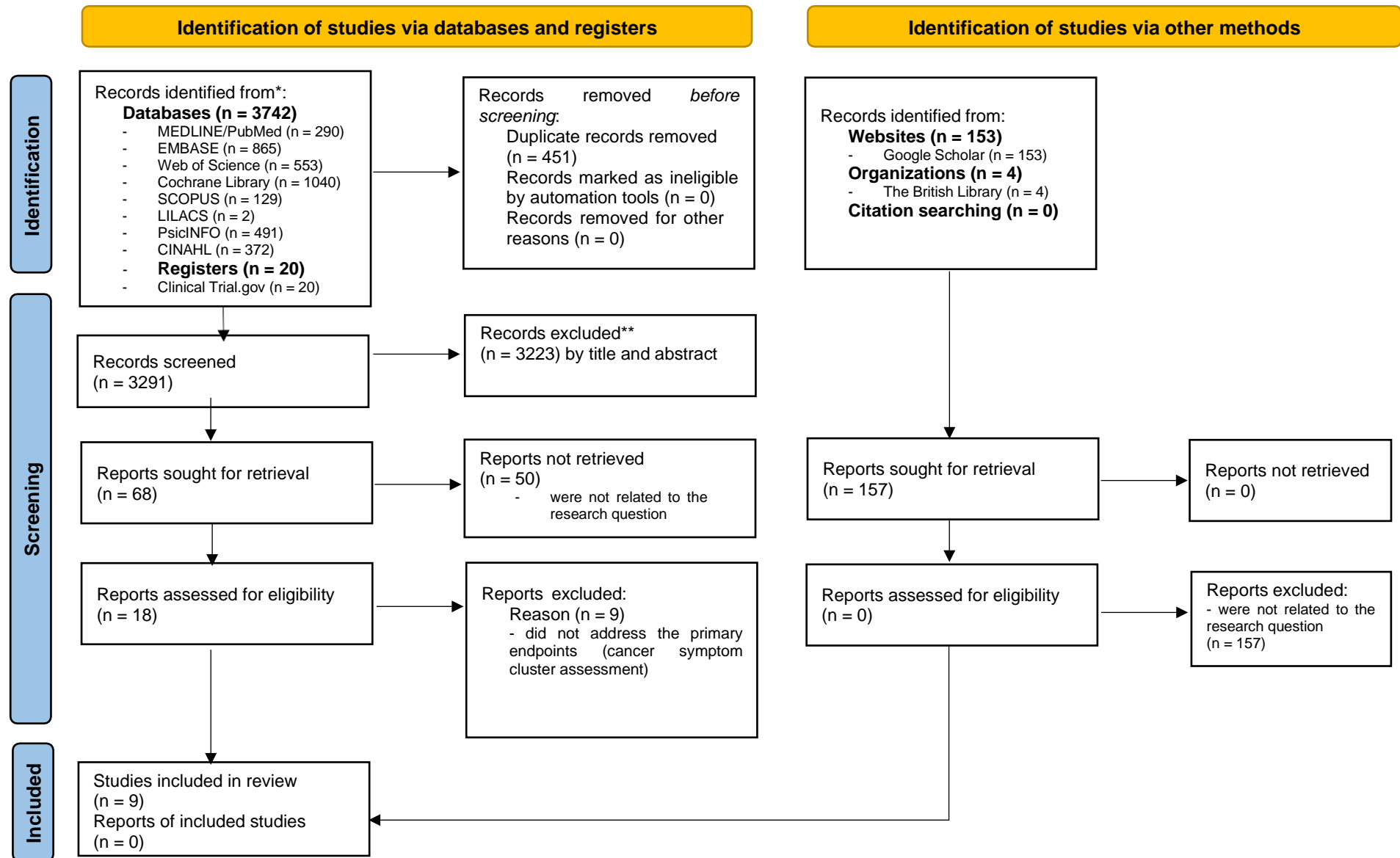


Figura 1 - Fluxograma PRISMA para seleção dos estudos.



## 4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS

Quanto às características dos nove estudos incluídos, a data de publicação variou entre 2001 e 2020, todos foram publicados no idioma inglês em sete países diferentes (China, Israel, Brasil, EUA, Dinamarca, Irã e Tailândia) e apresentavam delineamento observacional. O Quadro 3 sintetiza cronologicamente as principais características dos estudos incluídos na síntese qualitativa.

**Quadro 3** - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Referência/País	Objetivo	Amostra	Clusters de sintomas	Instrumentos	Principais resultados
Wang, et al, 2014  China	Explorar os <i>clusters</i> de sintomas e a qualidade de vida em pacientes com câncer de pulmão sob quimioterapia.	183 pacientes (117 homens e 66 mulheres) Idade: 32 a 84 anos (média de idade: 58,25 anos)	Gastrointestinais, emocionais e fadiga-relacionada ao câncer.	FACT-L e MDASI-C	Três <i>clusters</i> de sintomas foram identificados: gastrointestinal, emocional e fadiga-relacionada ao câncer. Mulheres, especialmente com baixa escolaridade / doenças crônicas, experimentaram maior sofrimento dos sintomas.
Golan-Vered, et al, 2012  Israel	Examinar a relação entre <i>clusters</i> de sintomas e se paclitaxel pode causar dor neuropática (CINP) entre 40 pacientes com câncer de mama.	40 pacientes Idade: 21 a 65 anos (média de idade: 45 anos)	Dor; distúrbio do sono; fadiga; e depressão.	DN4, LFS, GSDS e CES-D	Dois <i>clusters</i> de sintomas foram identificados com base na gravidade dos sintomas. Entre os 40 pacientes, 15 (37%) relataram níveis elevados de todos os sintomas, enquanto que 25 (63%) pacientes experimentaram um baixo nível de todos os sintomas. Vinte pacientes (50%) foram diagnosticados com dor neuropática.

<p>Nunes, et al, 2019</p> <p>Brasil</p>	<p>Analisar a formação de <i>clusters</i> de sintomas em pacientes com câncer e sua relação com a variabilidade de perturbação do sono, eficácia e suplementação durante quatro seções de quimioterapia ambulatorial.</p>	<p>127 pacientes (71 mulheres e 49 homens) Idade: 26 a 83 anos (média de idade: 58,5 anos)</p>	<p>Sintomas físicos e funcionais; sintomas emocionais e sono; e sintomas gastrointestinais.</p>	<p>PSQI-BR; MDASI-core; VAS-Sono.</p>	<p>Durante as sessões de quimioterapia, os sintomas de ansiedade e tristeza mostraram maior intensidade média, porém, não variaram significativamente durante as sessões. O <i>cluster</i> de sintomas mais estável durante as quatro sessões investigadas foi "distúrbios do sono-ansiedade-tristeza" seguido do <i>cluster</i> 'náuseas-vômitos'. Os outros sintomas eram instáveis durante as quatro sessões de quimioterapia, formando grupos diferentes.</p>
<p>Xu, et al, 2018</p> <p>EUA</p>	<p>Compreender as complexas interrelações entre depressão, fadiga e sono para, em última análise, elucidar seu papel no desempenho cognitivo e qualidade de vida entre sobreviventes de câncer de mama ocorridos no tratamento quimioterápico.</p>	<p>74 pacientes (média de idade: 51,8 anos)</p>	<p>Cognição; fadiga; humor; qualidade do sono;</p>	<p>PSQI; MFSI-SF; CES-D; QoL; FOSQ</p>	<p>Foi evidenciado fortes ligações diretas e indiretas entre os sintomas, desempenho cognitivo e qualidade de vida. O único sintoma diretamente ligado ao cognitivo durante a 4ª sessão de quimioterapia foi a qualidade do sono. Ressalta-se que a fadiga estava diretamente ligada ao sono, influenciando indiretamente o desempenho cognitivo. O humor influenciou fortemente a qualidade durante a 4ª quimioterapia.</p>
<p>Dodd, et al, 2001</p> <p>EUA</p>	<p>Determinar o efeito do <i>cluster</i> de sintomas dor, fadiga e insuficiência de sono em estado funcional em três ciclos de quimioterapia.</p>	<p>93 pacientes (média de idade: 55,4 anos)</p>	<p>Dor; fadiga; insuficiência de sono.</p>	<p>KPS; QOL-CA</p>	<p>Dentre os três sintomas medidos no final do terceiro ciclo de quimioterapia, os pacientes relataram a pontuação média mais alta para fadiga, a quantidade média de dor relatada pelos pacientes foi apenas de 3 na escala de 10 pontos. A correlação entre os três sintomas - dor, fadiga e insuficiência de sono - foi fraca.</p>

Jarden, et al, 2020  Dinamarca	Avaliar o impacto de uma intervenção baseada em exercícios sobre a carga geral de <i>clusters</i> de sintomas em pacientes adultos com leucemia aguda.	70 pacientes Idade: 19,8 a 73,7 anos (média de idade: 53,1 anos)	Fadiga, Sonolência, Sono perturbado, Angústia/sensação de aborrecimento, Dificuldade de lembrar, Tristeza, Falta de ar, Dor, Falta de apetite, Náusea, Boca seca, Entorpecimento/ formigamento, Vômito	MDASI e BFI.	Não houve diferença na prevalência de sintomas entre os grupos, mas, evidenciou-se um aumento significativo na gravidade dos sintomas e da fadiga no grupo de intervenção. No entanto, a carga de sintomas reduziu significativamente em ambos grupos no <i>follow-up</i> de 12 semanas. O grupo de intervenção exibiu uma maior gravidade do <i>cluster</i> de sintomas em (i) 'sonolência, fadiga, sono perturbado dificuldade de lembrar', sendo a diferença maior em oito semanas ( $p < 0.05$ ).
Kwekkeboom, et al, 2019  EUA	Testar a eficácia de intervenção cognitivo-comportamental breve (CBS) em pacientes com câncer avançado experimentando o <i>cluster</i> de sintomas dor-fadiga-distúrbios do sono, e explorar moderadores e mediadores dos efeitos da intervenção.	164 pacientes Idade: 29 e 79 anos (média de idade: 58,7 anos)	Dor, fadiga e distúrbios do sono concomitantes	MDASI;	Os escores de gravidade do <i>cluster</i> de sintomas não diferiram por grupo nas semanas 3, 6 ou 9 do ciclo de quimioterapia. O <i>cluster</i> de sintomas de angústia não diferiram por grupo nas semanas 3 ou 9. No entanto, na semana 6, o grupo de intervenção relatou pontuações no cluster de sintomas de estresse mais baixas em comparação com o grupo de controle. A interferência do <i>cluster</i> de sintomas não diferiu por grupo em qualquer ponto do seguimento.
Miladinia, et al, 2016  Irã	Examinar os efeitos da massagem lenta nas costas (SSBM) no <i>cluster</i> de sintomas em pacientes adultos com leucemia aguda ocorre em uma quimioterapia.	60 pacientes (Média de idade homens: 34,26 anos Média de idade mulheres: 34,76 anos)	Dor, fadiga, distúrbios do sono.	PSQI	Os resultados mostraram que a intervenção SSBM reduziu significativamente o cluster distúrbio progressivo do sono-dor-fadiga e melhorou a qualidade do sono ao longo do tempo.

<p>Vuttanona, et al, 2019</p> <p>Tailândia</p>	<p>Identificar <i>clusters</i> de sintomas em pacientes tailandeses com câncer de mama sob quimioterapia.</p>	<p>96 pacientes (média de idade: 50,7 anos)</p>	<p>Ansiedade, sofrimento emocional; náusea, dor; sonolência, fadiga, depressão, falta de apetite.</p>	<p>ESAS</p>	<p>Oito sintomas ocorreram simultaneamente. Os sintomas mais prevalentes foram dor, seguido de ansiedade, fadiga, falta de apetite, sofrimento emocional, sonolência, depressão e náuseas. Quatro clusters de sintomas foram identificados com 58,12% da variância total explicada. O <i>cluster 1</i> era composto por ansiedade e sofrimento emocional; o <i>cluster 2</i> consistia em náusea e dor; o <i>cluster 3</i> incluiu sonolência e fadiga; e o <i>cluster 4</i> foi composto de depressão e falta de apetite. Dentro do grupo experimental, as pontuações médias do <i>cluster 3</i> diminuíram significativamente após o tratamento de relaxamento muscular progressivo (PMR). Para todos os <i>clusters</i> não houve diferenças significativas entre as pontuações médias do PMR e do grupo controle antes e após o tratamento.</p>
--	---	---	---	-------------	---

Abreviações: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung Cancer (FACT-L), M.D. Anderson Symptom Inventory-the Chinese version (MDASI-C); Douleur Neuropathique 4 Questionnaire (DN4) Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form, Lee Fatigue Scale (LFS), General Sleep Disturbance Scale (GSDS), Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D,Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-BR); Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form (MFSI-SF); Inventário de sintomas MD Anderson (MDASI-core); Analog Visual Sleep Scale (VAS-Sono); Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form (MFSI-SF); Quality of life (QoL); Functional-outcomes-of-sleepiness questionnaire (FOSQ); Escala de desempenho de Karnofsky (KPS); A versão Quality of Life-Cancer (QOL-CA); Brief Fatigue Inventory (BFI); Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS).

No que concerne à qualidade metodológica dos nove estudos baseando-se na ferramenta de avaliação quantitativa genérica (MACHOTKA et al., 2009), verificou-se que 100% dos estudos (n=9) apresentaram escores finais igual ou superior a 70%, ou seja, do ponto de vista metodológico, são classificados por esta ferramenta como sendo de boa qualidade, o que pode visualizado no Quadro 4.

**Quadro 4 - Avaliação metodológica dos estudos incluídos**

Estudo	Critérios												Escore	%
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Wang, et al, 2014	S	S	S	N	S	NA	NA	S	S	S	NR	S	8/10	80
Golan-Vered, et al, 2012	S	S	S	N	S	NA	NA	S	S	S	S	S	9/10	90
Nunes, et al, 2019	S	S	S	N	N	NA	NA	NA	S	S	S	S	7/9	78
Xu, et al, 2018	S	S	S	N	S	NA	NA	S	S	S	NR	S	8/10	80
Dodd, et al, 2001	S	S	S	N	S	NA	NA	S	S	S	N	S	8/10	80
Jarden, et al, 2020	S	S	S	S	S	S	NA	S	S	S	NR	S	8/11	73
Kwekkeboom, et al, 2019	S	S	S	S	S	S	NA	N	S	S	S	S	10/11	91
Miladinia, et al, 2016	S	S	S	S	S	S	NA	S	S	S	NR	S	10/11	91
Vuttanona, et al, 2019	S	S	S	S	S	S	NA	S	S	S	NR	S	10/11	91

1 = Objetivo do estudo reportado; 2 = Relevante revisão de literatura; 3 = Descrição da Amostra; 4 = Justificativa do tamanho da amostra; 5 = Confiabilidade e Validade das medidas dos desfechos; 6 = Descrição da intervenção; 7 = Contaminação e co-intervenção; 8 = Significância estatística; 9 = Análises apropriadas; 10 = Significância Clínico-Epidemiológica; 11 = Perdas reportadas; 12 = Conclusões apropriadas. \*\*N = não; NA= não aplicável; NR= não reportado; S= sim.

## 5 DISCUSSÃO

O número total de participantes de pesquisa entre os estudos incluídos nesta revisão sistemática foi de 907 pacientes, cujas idades variaram de 19 a 83 anos de idade. No que concerne os *clusters* de sintomas em paciente sob quimioterapia, os estudos, de modo geral, apontaram a prevalência, composição, estabilidade longitudinal e preditores e desfechos comuns dos clusters de sintomas oncológicos. Quanto aos *clusters* de sintomas avaliados, nos nove estudos incluídos a fadiga relacionada ao câncer foi a mais prevalente, seguido da dor, distúrbios do sono e sintomas gastrointestinais, respectivamente. Quanto aos instrumentos utilizados para avaliar os *clusters* de sintomas em pacientes adultos sob tratamento quimioterápico, os mais reportados foram a escala de M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI) e Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS).

### 5.1 PREVALÊNCIA DE *CLUSTERS* DE SINTOMAS ONCOLÓGICOS EM PACIENTES ADULTOS SOB TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

De forma conceitual, em Epidemiologia, a prevalência consiste em um número de casos de uma doença em um determinado período. Estes casos, estão relacionados ao adoecimento em algum momento, associado aos novos casos ainda vivos e doentes (MEDRONHO, 2005). Nesta revisão, dois *clusters* foram mais prevalentes, quais sejam: o cluster fadiga-dor-distúrbios do sono e o clusters de sintomas gastrointestinais (náuseas-vômitos-falta de apetite).

A fadiga causada durante o tratamento oncológico, diferencia-se da fadiga presente no dia a dia da população geral. A fadiga relacionada ao câncer (FRC) é uma sensação subjetiva do paciente, que pode ser considerada um sentimento angustiante, persistente como uma exaustão física, emocional ou cognitiva (NCCN, 2020). Ela pode estar relacionada ao diagnóstico do câncer ou ser induzida por tratamentos, como a quimioterapia e a radioterapia (NCCN, 2020; NUNES et al., 2017). Em adição, a utilização de determinados fármacos pode gerar uma alteração no metabolismo celular, que pode interferir na realização de atividades diárias a serem realizadas. Esta interferência apresenta uma relação direta com o sistema imunológico especialmente com as vias de sinalização mediadas por citocinas pró-inflamatórias (DANTZER et al., 2007; DANTZER et al., 2012). E ao ser acometido pelo

câncer, como consequência do tratamento quimioterápico, ocorre uma depleção da produção das células imunes, eritrócitos e plaquetas que resultam em um processo inflamatório evidenciado por fadiga-relacionada ao câncer (RODRIGUES, 2019).

O segundo sintoma mais prevalente foi a dor. Esta, começa estar presente no tratamento desde a fase do diagnóstico, na qual cerca de 30% a 40 % da população com câncer já a apresenta. A dor varia de acordo com as características de determinados estímulos, mas também, de acordo com os danos ao sistema nervoso cerebral e periférico (BHATNAGAR et al., 2010). A dor pode ser relacionada com o tumor e até mesmo como efeitos do tratamento, podendo muitas vezes estar associada a outros sintomas como o de parestesia de extremidades. Um estudo realizado em pacientes com câncer gastrointestinal, demonstrou essa associação entre os sintomas; a maior parte da amostra deste estudo apresentou falta de energia (79,9%), dormência ou formigamento nas mãos/pés (62,2%), dificuldade para dormir (60,7%), dor (59,4%), sonolência (57,1%) (HAN et al., 2019).

Além da fadiga e da dor, a alteração do sono mostrou-se como outro sintoma de alta prevalência em pacientes adultos submetidos ao tratamento quimioterápico, consistindo em cerca de 25% a 37% da população geral, que podem acometer durante o tratamento assim como após as sessões de quimioterapia. Essa prevalência é resultado de um agente agressor/estressor fortemente relacionado ao diagnóstico de câncer (MANSANO-SCHLOSSER et al., 2012). Salienta-se que a utilização de alguns fármacos durante todo o tratamento oncológico induz a elevação dos níveis de cortisol, resultando em insônia (AMORIM et al., 2017). Ademais, as alterações do sono contribuem para o agravamento de outros sintomas como o de dor e fadiga (RAFIHI-FERREIRA et al., 2011).

Recente revisão sistemática que objetivou sintetizar o conhecimento e avaliar criticamente as evidências provenientes de ensaios clínicos controlados randomizados sobre a eficácia das terapias complementares no manejo da dor oncológica em pacientes adultos com câncer em cuidados paliativos, evidenciou que o uso da massagem terapêutica ou o uso de relaxamento muscular progressivo e imagem guiada para manejo da dor oncológica nesses pacientes mostraram benefícios significativos ( $p < 0.05$ ) (LOPES-JÚNIOR et al., 2020).

E por fim, outro sintoma que se mostrou prevalente neste estudo e que frequentemente acomete os pacientes adultos oncológicos são os sintomas gastrointestinais, visto que a utilização dos quimioterápicos utilizados durante o tratamento afeta a mucosa intestinal resultando em efeitos colaterais, como constipação e diarreia. Han et al. (2019), também demonstrou em seu estudo que o tratamento quimioterápico induz o aparecimento de náuseas (50,9%), falta de apetite, mudança no sabor dos alimentos (49,9%), perda de peso e boca seca (44,4%). Toda essa questão pode ser explicada por conta dos tratamentos que são submetidos, que resultam em alterações fisiológicas, metabólicas, sociais e emocionais, que evidenciam como consequência efeitos colaterais como a desnutrição (SMIDERLE et al., 2012).

## 5.2 COMPOSIÇÃO DOS *CLUSTERS* DE SINTOMAS ONCOLÓGICOS EM PACIENTES ADULTOS SOB TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO.

O conceito da composição dos *clusters* de sintomas, refere-se aos sintomas que estão presentes nas doenças crônicas ou terminais, que de certa forma podem não compartilhar da mesma etiologia, mas, que estão relacionados entre si, e que podem ocorrer de forma isolada ou em agrupamentos (BOEIRA et al., 2014).

Dentre os clusters de sintomas evidenciados nesta revisão sistemática, foi possível analisar duas composições principais: Cluster 1: fadiga-relacionada ao câncer-dor-distúrbios do sono, podendo levar ao aparecimento de forma concomitante aos clusters emocionais: ansiedade-tristeza. Enquanto os *clusters* de sintomas gastrointestinais foram compostos por náuseas-vômitos-falta de apetite (Cluster 2).

Os nossos resultados corroboram com o estudo realizado por Sullivan et al. (2019), que apresentaram como objetivo a determinação dos tipos de clusters de sintomas, demonstrando que os sintomas náuseas e vômitos foram também os principais sintomas associados aos clusters gastrointestinais. Ademais, dentre os sintomas mais encontrados nas quatro análises fatoriais exploratórias, foram o de náuseas, falta de apetite e perda de peso. No que diz a respeito ao cluster de sintomas de comportamento da doença, o autor retrata como resultado das respostas inflamatórias, a ocorrência de fadiga, sonolência e diminuição do apetite, podendo ocorrer o desenvolvimento de sintomas depressivos (SULLIVAN et al., 2019). Estes, portanto, apresentam relação direta com o cluster de sintomas psicológicos, que



incluem alterações do humor-nervosismo-preocupações, sendo considerado como dificultadores da atividade do sono de pacientes oncológicos submetidos ao tratamento quimioterápico (KWEKKEBOOM et al., 2019).

Todos esses sintomas apresentados por pacientes oncológicos, podem ser encontrados dentro da Teoria de Wanda Horta, no que tange as Necessidades Humanas Básicas (NHBs). Para tanto, é considerado importante a observação dos pacientes com o objetivo de avaliar as principais necessidades básicas afetadas (SANTANA et al., 2011). Mediante a isto, nessa revisão sistemática foi possível observar algumas NHBs que sofreram alterações com o decorrer do tratamento quimioterápico. Ademais, foi avaliado a necessidade de percepção dolorosa, sendo evidenciada com a dor aguda ou crônica que desenvolve como um sintoma de grande prevalência (VIDIGAL et al., 2017). Assim como, dentro das necessidades psicobiológicas, mais precisamente em sono e repouso e regulação abdominal o paciente oncológico sofre algumas alterações expressivas de acordo com a intensidade do tratamento submetido (TANNURE, 2008).

### 5.3 ESTABILIDADE LONGITUDINAL DOS *CLUSTERS* DE SINTOMAS ONCOLÓGICOS EM PACIENTES ADULTOS SOB TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Sobre a estabilidade longitudinal, podemos retratar como uma relação de longa duração e de como ocorreu a evolução de determinados sintomas, proporcionando um maior reconhecimento das necessidades dos pacientes, garantindo assim uma melhor prevenção e promoção de saúde (BARATIERI et al., 2011).

Mediante a isto, nesta revisão sistemática, foi possível analisar que a fadiga aumentou de forma significativa durante o curso da quimioterapia, o que pode interferir a qualidade de vida pós-quimioterapia (XU et al., 2018). Dentre os *clusters* de sintomas encontrados, foi possível verificar que os sintomas de ansiedade e tristeza não variaram, corroborando com Nunes et al. (2019). Nesta revisão, apenas Golan-Vered, et al. (2012), relataram um prejuízo significativo em seus padrões de modulação da dor, sendo considerada como um fator fundamental associado ao desenvolvimento do sintoma. E em relação ao desfecho longitudinal do sono apenas Xu, et al. (2018), relataram que pacientes com câncer de mama apresentaram pior

qualidade do sono e conseqüentemente, pior qualidade de vida, quando comparados a um grupo controle.

Tendo em vista a qualidade de vida dos pacientes sob quimioterapia, os estudos demonstraram que o surgimento dos *clusters* relacionados ao tratamento, de fato interferem no padrão de vida após o procedimento quimioterápico (XU et al., 2018). Em suma, a qualidade de vida pode estar relacionada a uma percepção do indivíduo, dentro do seu contexto e dos seus valores, verificando quais são seus objetivos, expectativas e padrões de vida. Mas também, pode ser associada a questões mais específicas que contribuem na identificação de algum agravo no que tange à sua saúde (SEIDI et al., 2004).

Essas questões mais singulares e específicas pode ser mensurado como a utilização de instrumentos tais como a *Sickness Impact Profile (SIP)*, *Nottingham Health Profile (NHP)*, *McMaster Health Index Questionnaire (MHIQ)*, *Rand Health Insurance Study (Rand HIS)*, *The Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)* (NETO et al., 2003); com a finalidade de realizar o monitoramento dos pacientes em diversas dimensões do processo saúde-doença, bem como dos resultados e dos efeitos colaterais que transcorre do tratamento quimioterápico (MENDES et al., 2019).

Essa mensuração é de extrema importância, como mostra estudo realizado por Rapoport et al. (2002), que objetivou avaliar a qualidade de vida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, e obteve como resultado que a avaliação de forma prévia da qualidade de vida ao tratamento, presume-se na construção de um prognóstico relevante sobre a doença. Sendo, portanto, viável a verificação de como ocorre a relação do desfecho longitudinal dos *clusters* de sintomas oncológicos e à interferência na qualidade de vida de pacientes sob tratamento quimioterápico (RAPOPORT et al, 2002).

#### 5.4 PREDITORES NOS *CLUSTERS* DE SINTOMAS ONCOLÓGICOS EM PACIENTES ADULTOS SOB TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

O câncer está associado a um processo inflamatório, na qual apresenta como principais preditores, as citocinas pró inflamatórias (TNF- $\alpha$ ) e as interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12p70, IL-17), que estão relacionadas com o processo de metástase, crescimento, além da proliferação celular (VIEIRA et al., 2015). A TNF- $\alpha$  é uma

citocina sintetizada pelos macrófagos, marcada pela sua concentração aumentada em pacientes oncológicos, que resume em tais efeitos como a redução da ingestão alimentar e da insulina, além de aumentar as concentrações de cortisol e glucagon. Enquanto as interleucinas IL-1 e IL-6, sintetizadas pelas células epiteliais e pelos macrófagos, assim como as citocinas pró-inflamatórias, elas apresentam-se em concentrações aumentadas no câncer, tendo como efeitos a redução da ingestão alimentar e de água, além de estimular a proliferação das células e promover alterações na síntese proteica (VIEIRA et al., 2015).

Dentre os resultados desta revisão sistemática, apenas um estudo avaliou os preditores associados aos níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias sistêmicas, que induzem ao aparecimento de alterações do sistema nervoso central. Estes preditores foram relacionados principalmente ao sintoma fadiga-relacionada ao câncer (JARDEN et al., 2020).

## 5.5 DESFECHOS COMUNS NOS *CLUSTERS* DE SINTOMAS ONCOLÓGICOS EM PACIENTES ADULTOS SOB TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Os desfechos comuns apresentados nesta revisão sistemática consistiu em agrupamento de sinais e sintomas que ocorrem devido a doença, bem como em decorrência do tratamento que podem variar no decorrer das sessões de quimioterapia. É premente que tais desfechos sejam abordados prontamente pela equipe interdisciplinar em Oncologia de modo a fornecer subsídios para o desenvolvimento e gerenciamento de ferramentas de avaliação dos sintomas ativos, com o intuito de identificar e promover o alívio dos mesmos, e conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes sob tratamento quimioterápico (LOPES-JÚNIOR, LIMA, 2019). Visto que, os principais *clusters* de sintomas elencados neste estudo, podem apresentar vários efeitos adversos nos resultados de saúde desses pacientes, além de ser considerado como um efeito sinérgico de morbidade dos pacientes oncológicos.

## **Limitações do estudo**

Uma limitação desta revisão a ser considerada foi a não avaliação do risco de viés entre os estudos, sendo realizado apenas uma avaliação com uma ferramenta genérica. Outra limitação diz respeito ao fato das avaliações ocorrerem em diferentes tipos tumorais, tornando os estudos heterogêneos.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, dentre os clusters de sintomas evidenciados na população adulta com câncer sob tratamento quimioterápico nesta revisão sistemática, foi possível analisar duas composições principais: cluster 1: fadiga-relacionada ao câncer-dor-distúrbios do sono, podendo levar ao aparecimento de forma concomitante aos clusters emocionais: ansiedade-tristeza. E o cluster 2 de sintomas gastrointestinais compostos por náuseas-vômitos-falta de apetite.

Estes, estão presentes nas doenças crônicas ou terminais, que de certa forma podem não compartilhar da mesma etiologia, mas, relacionam-se entre si de forma isolada ou agrupada. Tendo uma estabilidade que varia de acordo com a duração e a evolução de determinados sintomas, associados a um processo inflamatório que resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias preditoras da progressão tumoral e metástases.

Tais evidências apresentadas neste estudo podem ser úteis no suporte à prática clínica e na melhoria da qualidade do atendimento a esses pacientes em vistas a um cuidado personalizado em Oncologia. O reconhecimento da importância dos clusters, pode subsidiar intervenções efetivas a serem incorporadas na prática clínica para manejo de *clusters* de sintomas em pacientes adultos com câncer sob quimioterapia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORIM, J. R.; SILVA, I. A.; SHIMIZU, I. S. Sleeping quality evaluation in patients with breast cancer in chemotherapy. **Rev Bras Mastologia**, v. 27, n. 1, p. 3-7, 2017.

BARATIERI, T. et al. Longitudinalidade do cuidado: compreensão dos enfermeiros que atuam na estratégia saúde da família. **Escola Anna Nery**, v.15, n.4, 2011.

BARSEVICK, A. M. et al. Symptom cluster research: conceptual, design, measurement, and analysis issues. **J Pain Symptom Manage**. v. 3, n.1, p.85-95, 2006.

Bhatnagar S. et al. Neuropathic pain in cancer patients-prevalence and management in a tertiary care anesthesia-run referral clinic based in urban India. **J Palliat Med**, v.13, n.7, p.819-824, 2010.

BLOOM, D. E. et al. **The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases**. Geneva: World Economic Forum, 2011.

BOEIRA, S. F. et al. Cluster de Sintomas e Câncer na Pesquisa em Enfermagem: Revisão Sistemática. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.60, n.4, p.351-361, 2014.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. 2019.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

BRAY, F.; JEMAL, A.; GREY, N.; FERLAY, J.; FORMAN, D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. **The Lancet Oncology**, v. 13, n. 8, p. 790-801, 2012.

CAMPBELL, M. et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. **BMJ**, v. 368, n. l6890, 2020.

CARLOS LOPES-JÚNIOR, L. et al. Effectiveness of traditional Chinese acupuncture versus sham acupuncture: a systematic review. **Rev Latino-Am Enfermagem**, v. 24, 2016.

DANTZER, R. Cytokine, sickness behavior, and depression. **Immunol Allergy Clin North Am**. v. 29, n. 2, p. 247–264, 2009.

DANTZER, R. et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nat Rev Neurosci**. v. 9, n. 1, p.46–56, 2008.

DANTZER, R. et al. Translational approaches to treatment-induced symptoms in cancer patients. **Nature Reviews**. v. 9, n. 7, p.414-426, 2012.

DANTZER, R.; KELLEY, K. W. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. **Brain Behav Immun.** v. 21, n. 2, p. 153-160, 2007.

DODD, M. et al. Symptom Clusters and Their Effect on the Functional Status of Patients With Cance. *Oncology Nursing Forum*, v. 28, p.465-470, 2001.

DODD, M. J. et al. Occurrence of symptom clusters. **J Natl Cancer Inst.** v. 32, p. 76–78, 2004.

FERLAY, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International Journal of Cancer**, v. 144, n. 8, p. 1941-1953, 2019.

GOLAN-VERED, Y. et al. Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain and Its Relation to Cluster Symptoms in Breast Cancer Patients Treated with Paclitaxel. **Wiley Online Library.** 2012.

GONÇALVES, C. A. et al. Safety, efficacy and immunogenicity of therapeutic vaccines in the treatment of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus: a systematic review protocol. **BMJ Open**, v. 9, n. 7, p. 026975, 2019.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0.** The Cochrane Collaboration. Chichester, UK: John Wiley & Sons 2011.

JARDEN, M. et al. Longitudinal symptom burden in adult patients with acute leukaemia participating in the PACE-AL randomised controlled exercise trial—an explorative analysis. 2020.

KENT, S. et al. Sickness behavior as a new target for drug development. **Trends Pharmacol Sci.** v.13, n1, p24-28, 1992.

KIM HJ. et al. Common biological pathways underlying the psychoneurological symptom cluster in cancer patients. **Cancer Nurs.** v.35, n.6, p.E1-E20, 2012.

KWEKKEBOOM, K. et al. Randomized Controlled Trial of a Brief Cognitive-Behavioral Strategies Intervention for the Pain, Fatigue, and Sleep Disturbance Symptom Cluster in Advanced Cancer, 2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30189462/>

LACERDA, M. A. Quimioterapia e anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 51, n. 3, 2001.

LEFEBVRE, C.; MANHEIMER, E.; GLANVILLE, J. **Searching for studies.** In: Higgins JPT, Greene S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.0. The Cochrane Collaboration 2008.

LOPES-JÚNIOR LC, ROSA MADRP, LIMA RAG. Psychological and psychiatric outcomes following PICU admission: a systematic review of cohort studies. **Pediatr Crit Care Med**, v. 19, n. 1, p. e58-e67, 2018.

LOPES-JÚNIOR, L. C. et al. Non-pharmacological interventions to manage fatigue and psychological stress in children and adolescents with cancer: an integrative review. **Eur J Cancer Care**, v. 25, n. 6, p. 921-935, 2016.

LOPES-JÚNIOR, L. C. et al. Systematic review protocol examining the effectiveness of hospital clowns for symptom cluster management in paediatrics. **BMJ Open**, v. 9, n. 1, p. e026524, 2019.

LOPES-JÚNIOR, L. C. et al. Translational research and symptom management in oncology nursing. **Br J Nurs**. v.25, p.S12 - S14 - S16, 2016.

LOPES-JÚNIOR, LC. Tratado de Enfermagem em Oncologia. **Revista Brasileira de Cancerologia (INCA)**, v. 65, p. 1-2, 2019.

LOPES-JÚNIOR, L. C.; ROSA, G. S.; PESSANHA, R. M.; SCHUAB, S. I. P. C.; NUNES, K. Z.; AMORIM, M. H. C. Efficacy of the complementary therapies in the management of cancer pain in palliative care: A systematic review. **Rev Lat Am Enfermagem**, v. 28, n. e3377, 2020.

LOPES-JÚNIOR. L.C.; LIMA. R. A. G. Cancer care and interdisciplinary practice. **Cadernos de Saúde Pública (FioCruz)**, v. 35, n. 1, p. e00193218, 2019.

MALTA, D. C.; SILVA, M. M. A. D. As doenças e agravos não transmissíveis, o desafio contemporâneo na Saúde Pública. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 23, n. 5, p. 1350, 2018.

MANSANO-SCHLOSSER, et al. Fatores associados à qualidade do sono de idosos submetidos à quimioterapia. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 20, n 6, 2012.

MCDONALD, G. P. et al. Psychoneuroimmunology and cancer: a decade of discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. **Brain Behav Immun**. v.30, p.S1-9. 2013.

MEDRONHO, R. de A. Epidemiologia. São Paulo: Atheneu, 2005.

MENDES, L.C, et al. Intervenções no manejo da fadiga e qualidade de vida em pacientes em quimioterapia: estudo de revisão. **Cogitare Enfermagem**. 2019.

METHLEY, A. M. et al. PICO, PICOS and SPIDER. A comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. **BMC Health Services Res**, v. 14, n. 1, p. 579, 2014.

MIASKOWSKI, C. et al. Advancing symptom science through symptom cluster research: expert panel proceedings and recommendations. **J Natl Cancer Inst**, v. 109, n. 4, p. djw253, 2017.

MILADINIA, M. et al. Effects of Slow-Stroke Back Massage on Symptom Cluster in Adult Patients With Acute Leukemia. **Cancer Nursing: An International Journal For Cancer Care Research**. v.40, p. 31-38, 2016.



MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.

NETO, J.F, et al. Qualidade de vida como medida de desfecho em saúde. **Revista Médica de Minas Gerais**, v.13, n.1, p. 42-46, 2003.

NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cancer-Related Fatigue. National Comprehensive Cancer Network. 2020. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#fatigue](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#fatigue)

NUNES, N. et al. Quality of sleep and symptom cluster in cancer patients undergoing chemotherapy treatment. **Cogitare Enfermagem**, v. 24, p.52-64, 2019.

NUNES, M. D. R.; JACOB, E.; BOMFIM, E. O.; LOPES-JUNIOR, L. C. et al. Fatigue and health related quality of life in children and adolescents with cancer. **Eur J Oncol Nurs**, v. 29, p. 39-46, 2017.

OUZZANI, M. et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Syst Rev**, v. 5, n. 1, p. 210, 2016.

OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. 2011.

RAFIHI-FERREIRA et al. Sono, Qualidade de Vida e Depressão em Mulheres no Pós-tratamento de Câncer de Mama. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, n.25, v. 3, p. 506-513, 2011.

RAPOPORT, A., et al. Qualidade de vida e prognósticos nos carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v.68, n.3, p.400-403, 2002.

RODRIGUES, L.F. A redução da fadiga oncológica através do exercício físico. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**, v.18, n.1, 2019.

SANTANA, L.L. et al. Diagnósticos e intervenções de enfermagem em unidade de pronto atendimento à luz das necessidades humanas básicas. **Revista Cogitare Enfermagem**, v.16, n.4, p.675-681, 2011.

SEIDI, E.M, et al. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. **Caderno de Saúde Pública**, v.20, n.2, 2004.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2020. **CA Cancer Journal for Clinicians**, v. 69, n. 1, p. 7-34, 2020.

SLIM, K.; et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. **ANZ J Surg**, v. 73, n. 9, p. 712-716, 2003.

SMIDERLE C.A, et. al. Desnutrição em Oncologia. Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v.27, n.4, p. 250 – 256, 2012.

SULLIVAN et al. Estabilidade de conjuntos de sintomas em pacientes com câncer de mama recebendo quimioterapia. **HHS Public**, v.55, n.1, p.39-55, 2019.

TANNURE, M. C. et al. Validação de instrumentos de coleta de dados de enfermagem em unidade de tratamento intensivo de adultos. **Revista Mineira de Enfermagem**, v.12, n.3, 2008.

TORRE, L. A. et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention**, v. 25, n. 1, p. 16-27, 2016.

VIDIGAL, P. D. et al. Principais necessidades humanas básicas afetadas em pacientes com câncer e tromboembolismo venoso: revisão integrativa. **Revista Enfermagem**, 2017.

VIEIRA, A.R, et al. Qualidade de vida de pacientes com câncer gastrointestinal. **Revista Comunidade em Ciências da Saúde**, v. 26, p.45-56, 2015.

VON A.D. et al. Research Agenda of the Oncology Nursing Society: 2019-2022. **Oncol Nurs Forum**, v. 46, n. 6, p. 654-669, 2019.

VUTTANONA, et al, 2019. Effect of progressive muscle relaxation on symptom clusters in breast cancer patients receiving chemotherapy: A quasi-experimental controlled trial. **Complementary Therapies in Clinical Practice** p.27–31, 2019.

WANG, D\_ et al. Symptom clusters and quality of life in China patients with lung cancer undergoing chemotherapy. **African Health Sciences**, v.14, n.1, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. **Cancer tomorrow**. 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/home>

XU, S. et al Cognition, quality-of-life and symptom clusters in breast cancer: using Bayesian networks to elucidate complex relationships. **Wiley Online Library**, 2018.

**ANEXO 1 - PRÓSPERO**

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

## Cancer symptom clusters in adult patients undergoing chemotherapy: a systematic review

*Luis Carlos Lopes-Junior, Karolini Zuqui Nunes, Taiani Ferrarini*

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.

**Citation**

Luis Carlos Lopes-Junior, Karolini Zuqui Nunes, Taiani Ferrarini. Cancer symptom clusters in adult patients undergoing chemotherapy: a systematic review. PROSPERO 2021 CRD42021248406 Available from: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42021248406](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021248406)

**Review question**

What scientific evidence is available on the prevalence, composition, severity and predictors of cancer symptoms of cancer symptom clusters in adult cancer patients undergoing chemotherapy?

**Searches**

The search strategy will be undertaken through the following electronic bibliographic databases: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via PubMed, EMBASE (Excerpta Medica dataBASE), CENTRAL Cochrane Library, Web of Science, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Scopus, Psychology Information (PsycINFO) and Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS). In addition, secondary searches in other sources, such as The British Library, Clinical trials.gov-NIH and Google Scholar will be also carried out. The reference section of the included studies will be hand searched for additional relevant studies. The search strategy will comprise for only key terms according to a pre-established PICO (Population/Intervention/Comparison/Outcomes) acronym. There will be no restriction regarding the publication dates or languages for this systematic review. The bibliographic software EndNote will be used to store, organize, and manage all the references and ensure a systematic and comprehensive search. Study selection will be carried out for two independently researchers using the Rayyan™ application, developed by the Qatar Computing Research Institute as an auxiliary tool in the archiving, organization and selection of articles.

**Types of study to be included**

Inclusion: Only observational studies will be included.

Exclusion: Qualitative studies and grey literature will be excluded.

**Condition or domain being studied**

The progression of cancer and its treatment can lead to the development of multiple symptoms over the life of patients, including fatigue, sleep disorders, pain, cognitive dysfunction, anxiety, among others. These symptoms reduce the individual's functional state, with a consequent decrease in the quality of life, which may occur alone or together, constituting clusters of symptoms. There is a high prevalence of cancer symptom clusters in adult cancer patients. These symptom clusters are associated with worse prognosis, and decreased quality of life. Thus, the effective management of the cancer symptom clusters is crucial in Oncology. The importance of evaluating and intervening on cancer symptoms clusters, not only in terms of patient survival, but especially, in terms of quality of life during and after treatment, is a priority and an integral part of the pillars of Oncology research as well as for the advancement of science in the management of symptoms in Oncology.

### **Participants/population**

In this systematic review we will use as a definition the following terms in accordance with the PICO strategy:

P = Population (adult patients [ $\geq 18$  years of age] diagnosed with malignant neoplasms), I = Intervention (chemotherapy treatment), C = Comparison (not applicable), O = Outcomes (prevalence, composition, severity and predictors of clusters of cancer symptoms)

Inclusion criteria: We will include young, young adult and adults of both sexes, age  $>18$  years old and of any ethnicity

Exclusion criteria: Children, adolescents, pregnant women and the elderly people with cancer of both sexes will be excluded

### **Intervention(s), exposure(s)**

Adult cancer patients submitted to chemotherapy treatment.

### **Comparator(s)/control**

Not applicable.

### **Context**

This systematic review will have no restriction with regard to the languages as well as settings of the target population.

### **Main outcome(s)**

Inclusion: The primary outcomes will be the prevalence, composition, severity of and predictors of clusters of cancer symptoms in young people and adults with cancer ( $>18$  years old) resulting from the chemotherapy treatment.

Exclusion: Studies that report prevalence and severity of cancer symptom clusters of young people and adults who have submitted to radiotherapy or surgery oncology.

### **Measures of effect**

Not applicable

### **Additional outcome(s)**

None

### **Measures of effect**

None

### **Data extraction (selection and coding)**

1 – Selection: After performing the searches in the 8 electronic databases, as described above, duplicates will be excluded using EndNote.

2 – Screening: Titles and abstracts of the studies will be screened by two independent reviewers for selection of eligibility of the studies using Rayyan™ app.

3 – Eligibility: The same two reviewers will assess the full-text of the retrieved articles independently to check if they meet all the inclusion criteria.

Discrepancies between the reviewers will be resolved either by discussion or, in the lack of agreement, by a third reviewer using Rayyan™ app

Data extraction:

After agreement on the selected studies, a standardized form will be used for data extraction from the studies included. The same two reviewers will perform the data extraction independently.

Information to be extracted will include: identification of the study; study population and baseline characteristics; type of intervention; study methodology; recruitment methods and study completion rates; outcomes; main findings; times of measurement, follow-up; implications for clinical practice and conclusions. Discrepancies between the reviewers will be resolved either by discussion or, in the lack of agreement, by a third reviewer.

### **Risk of bias (quality) assessment**

The internal validity and risk of bias for observational studies, the Methodological Index for Non-Randomised Studies (MINORS) will be used. This instrument MINORS contains eight items for observational studies: (1) a clearly stated aim; (2) inclusion of consecutive patients; (3) prospective collection of data; (4) endpoints appropriate to the aim of the study; (5) unbiased assessment of the study endpoint; (6) follow-up period appropriate to the aim of the study; (7) loss to follow-up less than 5%; and (8) prospective calculation of the study size. All items from the MINORS tool will be rated from 0 to 2, with score 0 indicating that the information was not reported, 1 indicating the information was inadequately reported and 2 indicating the information was adequately reported (Slim et al., 2003). The same two reviewers will perform the critical appraisal independently.

### **Strategy for data synthesis**

Quantitative data from each study will be extracted and inserted into an Excel sheet by two independent reviewers. Statistical analyses will be carried out using the SPSS v18.0.

Standardized mean differences (SMD) and 95% CI will be used to calculate the effect sizes, as we expect that most of the observational studies included in our likely meta-analysis (i.e., if it is feasible to conduct it) will have reported the differences in prevalence of cancer symptom clusters. All effect sizes will be transformed into a common metric, in order to make them comparable across studies—the bias-corrected standardized difference in means (Hedges' g). For continuous outcome measures, standardized mean differences (SMDs) and risk ratio (RR) for categorical outcomes will be considered

for the final assessment from individual studies. SMD was chosen as a measure of pooled results considering the likely variability in the measuring scales for continuous outcomes. The effect size will be interpreted by Cohen's proposal: 0.20 corresponds to a small effect size, 0.50 corresponds to a medium effect size and 0.80 corresponds to a large effect size.

A random effects model will be selected under the assumption that studies included in the meta-analysis have been carried out with heterogeneous populations. Heterogeneity will also be tested by the  $I^2$  statistic, which can quantify the heterogeneity ranging from 0% (no heterogeneity) to 100% (the differences between the effect sizes can completely be explained by chance alone), and the interpretations of the percentages are as follows: 0%–40% indicates potentially unimportant heterogeneity, 30%–60% indicates moderate heterogeneity, 50%–90% indicates substantial heterogeneity and 75%–100% indicates considerable heterogeneity. To explore the heterogeneity across studies, subgroup analysis will be performed using a mixed effects model according to the following variables: age (young people versus adults), ethnicity and the severity of the cancer symptom clusters (mild vs moderate vs severe).

### **Analysis of subgroups or subsets**

Outcomes will be analyzed according to age (young people versus adults), ethnicity (impact on cancer symptom clusters of patients from a specific ethnic group vs not) and the severity of the cancer symptom clusters (mild vs moderate vs severe).

### **Contact details for further information**

Luis Carlos Lopes-Junior  
lopesjr.lc@gmail.com

### **Organisational affiliation of the review**

Federal University of Espirito Santo (UFES)  
<https://www.ufes.br>

### **Review team members and their organisational affiliations**

Dr Luis Carlos Lopes-Junior. Federal University of Espirito Santo (UFES)  
Dr Karolini Zuqui Nunes. Federal University of Espirito Santo (UFES)  
Miss Taiani Ferrarini. Federal University of Espirito Santo (UFES)

### **Type and method of review**

Systematic review

### **Anticipated or actual start date**

17 March 2021

### **Anticipated completion date**

30 December 2021

### **Funding sources/sponsors**

No funding

### **Grant number(s)**

**State the funder, grant or award number and the date of award**

None

**Conflicts of interest**

None

None known

**Language**

English

**Country**

Brazil

**Stage of review**

Review Ongoing

**Details of final report/publication(s) or preprints if available**

Will be updated when the systematic review is complete

**Subject index terms status**

Subject indexing assigned by CRD

**Subject index terms**

MeSH headings have not been applied to this record

**Date of registration in PROSPERO**

12 May 2021

**Date of first submission**

11 April 2021

**Details of any existing review of the same topic by the same authors**

None

**Stage of review at time of this submission**

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No

Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

*The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.*

*The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.*

## Versions

12 May 2021  
12 May 2021  
23 May 2021

## PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. The registrant confirms that the information supplied for this submission is accurate and complete. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.