

Clusters de sintomas oncológicos em pacientes pediátricos com câncer sob quimioterapia: protocolo de revisão sistemática

Cancer symptom clusters in pediatric patients with cancer undergoing chemotherapy: systematic review protocol

Grupos de síntomas de cáncer en pacientes pediátricos con cáncer que reciben quimioterapia: protocolo de revisión sistemática

Recebido: 19/01/2023 | Revisado: 31/01/2023 | Aceitado: 02/02/2023 | Publicado: 09/02/2023

Jonathan Grassi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5477-5109>
Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil
E-mail: jonathangrassi17@hotmail.com

Marcela Bortoleto Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9968>
Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil
E-mail: bortoletomarcela2@gmail.com

Fernanda Ercília Souza Trigo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0301-6564>
Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil
E-mail: fernandaercilia.souza@gmail.com

Karolini Zuqui Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3433-4925>
Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil
E-mail: karol-zuqui@hotmail.com

Luís Carlos Lopes-Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2424-6510>
Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil
E-mail: lopesjr.lc@gmail.com

Resumo

Trata-se de um protocolo de revisão sistemática cujo objetivo é sintetizar e avaliar a prevalência, a composição, a estabilidade, os preditores e desfechos dos *clusters* de sintomas oncológicos em crianças e adolescentes sob tratamento quimioterápico. O presente protocolo de revisão sistemática é norteado pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols-PRISMA-P*. A busca por evidências abrangerá a MEDLINE/PubMed, Cochrane Library; Embase; PsycINFO e *Web-of-Science*; além dos sites de registros de ensaio clínico (ClinicalTrials.gov e *WHO-ICTRP*) e fontes adicionais: *The British Library*, *Google Scholar* e *preprints for Health Sciences-medRXiv*. Dois pesquisadores irão extrair e avaliar independentemente os estudos incluídos. A qualidade metodológica dos estudos será avaliada por ferramentas específicas por delineamento. Os resultados serão apresentados através de tabelas, gráficos, síntese qualitativa e serão avaliados com base nos desfechos. Esta será a primeira revisão sistemática com alto rigor metodológico reunir as evidências sobre os clusters de sintomas oncológicos na área da Oncologia Pediátrica. A compreensão das experiências de crianças e adolescentes com câncer sobre os *clusters* de sintomas oncológicos pode fornecer uma base científica para direcionar terapêuticas personalizadas, principalmente para o manejo de sintomas concomitantes.

Palavras-chave: Sintomas concomitantes; Antineoplásicos; Neoplasias; Revisão sistemática; Saúde da criança.

Abstract

This is a systematic review protocol whose objective is to synthesize and evaluate the prevalence, composition, stability, predictors and outcomes of cancer symptom clusters in children and adolescents undergoing chemotherapy. This systematic review protocol is guided by the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols-PRISMA-P*. The search for evidence will include MEDLINE/PubMed, Cochrane Library; Embase; PsycINFO and *Web-of-Science*; plus clinical trial registry websites (ClinicalTrials.gov and *WHO-ICTRP*) and additional sources: *The British Library*, *Google Scholar*, and *preprints for Health Sciences-medRXiv*. Two researchers will independently extract and evaluate the included studies. The methodological quality of the studies will be assessed using specific tools per study design. The results will be presented through tables, graphs, qualitative synthesis and will be evaluated based on the outcomes. This will be the first systematic review with high methodological rigor to gather evidence on oncological symptom clusters in the area of Pediatric Oncology.

Understanding the experiences of children and adolescents with cancer on oncological symptom clusters can provide a scientific basis for directing personalized therapies, especially for the management of concomitant symptoms.

Keywords: Concurrent symptoms; Antineoplastic agents; Neoplasms; Systematic review; Child health.

Resumen

Este es un protocolo de revisión sistemática cuyo objetivo es sintetizar y evaluar la prevalencia, composición, estabilidad, predictores y resultados de los grupos de síntomas de cáncer en niños y adolescentes en quimioterapia. Este protocolo de revisión sistemática está guiado por los elementos de informe preferidos para los protocolos de revisiones sistemáticas y metanálisis-PRISMA-P. La búsqueda de evidencia incluirá MEDLINE/PubMed, Cochrane Library; Base; PsycINFO y Web of Science; además de sitios web de registro de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov y WHO-ICTRP) y fuentes adicionales: The British Library, Google Scholar y preprints para Health Sciences-medRxiv. Dos investigadores extraerán y evaluarán de forma independiente los estudios incluidos. La calidad metodológica de los estudios se analizará utilizando herramientas específicas por diseño de estudio. Los resultados se presentarán a través de tablas, gráficos, síntesis cualitativa y se evaluarán en función de los resultados. Esta será la primera revisión sistemática con alto rigor metodológico para recopilar evidencia sobre clusters de síntomas oncológicos en el área de Oncología Pediátrica. Comprender las experiencias de los niños y adolescentes con cáncer sobre los grupos de síntomas oncológicos puede proporcionar una base científica para dirigir terapias personalizadas, especialmente para el manejo de los síntomas concomitantes.

Palabras clave: Síntomas concurrentes; Agentes antineoplásicos; Neoplasias; Revisión sistemática; Salud de los niños.

1. Introdução

Os tumores pediátricos correspondem de 1 a 4% de todos os tumores malignos na maioria das populações (GBD 2017 Childhood Cancer Collaborators, 2019). Em países de baixo e médio desenvolvimento, onde a população infantil atinge cerca de 50%, essa proporção alcança entre 3 e 10% de todas as neoplasias (Bhakta *et al.*, 2019).

O câncer na criança e no adolescente refere-se a um grupo de várias doenças que têm em comum a proliferação descontrolada de células anormais e que pode ocorrer em qualquer local do organismo (GBD 2017 Childhood Cancer Collaborators, 2019). Ademais, o câncer infantojuvenil geralmente cursa com curtos períodos de latência, são mais agressivos, e apresentam crescimento acelerado. Entretanto, os tumores pediátricos apresentam um bom prognóstico, especialmente quando o diagnóstico é precoce e tratado em centros especializados com equipes multidisciplinares e interprofissionais (Bhakta *et al.*, 2019).

O tratamento antineoplásico e a progressão tumoral podem levar ao desenvolvimento de múltiplos sintomas ao longo da vida dos pacientes incluindo, fadiga-relacionada ao câncer (FRC), 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 (Lopes-Júnior *et al.*, 2021; Bhatia & Landier, 2023; Rodgers *et al.*, 2019; Nunes *et al.*, 2023).

O termo cluster é definido como um aglomerado de sintomas que estão relacionados entre si e que podem ser previsíveis (Dood *et al.*, 2004). Um dos grandes desafios postos na atualidade é a exploração desses agrupamentos de sintomas de modo a demonstrar claramente tais clusters em níveis de interação, padrões de associação e sinergia. Salienta-se que um cluster de sintomas oncológicos foi observado pela primeira vez em murinos, submetidos à indução de quadros infecciosos e à injeção de citocinas pró-inflamatórias (Kelley & Kent, 2020). O resultado desse quadro infeccioso e inflamatório exacerbado resultou no fenômeno denominado sickness behavior ou "comportamento doentio" (Lopes-Júnior *et al.*, 2016; Dantzer, 2022; Kelley & Kent, 2020).

O termo 'comportamento doentio' – do inglês sickness behavior - foi demarcado em 1992 (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; Kelley & Kent, 2020).

Assim, de modo bastante semelhante ao fenômeno do sickness behavior apresentado por animais de laboratório, em humanos, quadros de FRC, dor, insônia, depressão e distúrbios cognitivos também foram observados em pacientes com câncer, os quais exibiram altos níveis de expressão de citocinas pró-inflamatórias tais como IL-1 β , TNF- α e IL-6 (Salvador *et al.*, 2021; Lasselin, 2021; Dantzer, 2022; Lopes-Júnior & Veronez, 2022).

Nesse contexto, a compreensão das experiências de crianças e adolescentes com câncer desses diversos clusters de sintomas oncológicos pode fornecer uma base científica para direcionar terapêuticas personalizadas, principalmente para o manejo de sintomas concomitantes, além de possibilitar a identificação de sinais e sintomas para consequente predição de outros clusters relevantes e consequentemente possibilitar uma melhor qualidade de vida e a promoção do cuidado de forma resolutiva.

Assim, o objetivo do presente estudo é sintetizar e avaliar a prevalência, a composição, a estabilidade, os preditores e desfechos comuns dos clusters de sintomas oncológicos em crianças e adolescentes com câncer sob tratamento quimioterápico.

2. Metodologia

Trata-se de protocolo de uma revisão sistemática com alta conformidade com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols* (PRISMA-P) (Shamseer, et al., 2015). O protocolo é um registro público da questão de interesse e dos métodos pretendidos antes que os resultados dos estudos sejam totalmente conhecidos (Shamseer, et al., 2015; Lopes-Júnior *et al.*, 2022). Além disso, este protocolo foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) – Número do Registro: CRD4202283141.

A questão de pesquisa foi elaborada utilizando o acrônimo PICOS (*Patient/Population, Intervention/Exposure, Control or Comparisson, Outcomes, Study Design*), onde P = População: crianças e adolescentes (0 a 19 anos)* com diagnóstico de neoplasia maligna, I = Intervenção (sob tratamento quimioterápico), O = Desfechos (prevalência, composição, estabilidade, preditores e desfechos comuns dos clusters de sintomas oncológicos), S = Desenhos de estudo (estudos observacionais descritivos e analíticos e estudos experimentais, bem como a literatura cinzenta). Essa estratégia facilitou a estruturação do raciocínio crítico sobre o tema e a formulação da seguinte questão: “Quais as evidências científicas disponíveis sobre a prevalência, composição, estabilidade e preditores dos *clusters* de sintomas oncológicos em crianças e adolescentes com câncer sob tratamento quimioterápico?”

A busca por evidências abrangerá as seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via PubMed, Cochrane Library; Excerpta Medica database (Embase); Psychology Information (PsycINFO) e Web of Science; além dos sites de registros de ensaio clínico como ClinicalTrials.gov e WHO International Clinical Trials Registry Platform. Além disso, fontes adicionais também serão pesquisadas, incluindo The British Library, Google Scholar e Preprints for Health Sciences [medRxiv]. Para a estratégia de busca, incluiremos uma combinação de descritores controlados (indexadores nas respectivas bases de dados) sinônimos e palavras-chave. Assim, para busca dos artigos na MEDLINE, utilizaremos os descritores controlados do *Medical Subject Headings* (MeSH); os *Entree terms* para a *Embase*, o *PsycINFO Thesaurus* será consultado para a base PsycINFO, utilizando os operadores booleanos AND/OR/NOT (Lopes-Júnior *et al.*, 2016; Nunes *et al.*, 2018). A partir do acrônimo PICOS, uma estratégia de busca piloto foi estabelecida para a base MEDLINE/PubMed (Tabela 1).

Tabela 1 - Estratégia de busca piloto preliminar na MEDLINE/PubMed.

Estratégia de busca	
	(P) - População
	#1 (“Infant, Newborn” [MeSH Terms] OR “Infants, Newborn” [Title/Abstract] OR “Newborn Infant” [Title/Abstract] OR “Newborn Infants” [Title/Abstract] OR “Newborns” [Title/Abstract] OR “Newborn” [Title/Abstract] OR “Neonate” [Title/Abstract] OR “Neonates” [Title/Abstract] OR “Infant” [MeSH Terms] OR “Infants” [Title/Abstract] OR “Child” [MeSH Terms] OR “Children” [Title/Abstract] OR “Child, Preschool” [MeSH Terms] OR “Preschool Child” [Title/Abstract] OR “Children, Preschool” [Title/Abstract] OR “Preschool Children” [Title/Abstract] OR “Adolescent” [MeSH Terms] OR “Adolescents” [Title/Abstract] OR “Teens” [Title/Abstract] OR “Teenagers” [Title/Abstract] OR “Teenager” [Title/Abstract] OR “Youth” [Title/Abstract] OR “Youths” [Title/Abstract])
MEDLINE /PubMed	#2 (“Neoplasms” [MeSH Terms] OR “Neoplasia” [Title/Abstract] OR “Neoplasias” [Title/Abstract] OR “Neoplasm” [Title/Abstract] OR “Tumors” [Title/Abstract] OR “Tumor” [Title/Abstract] OR “Cancer” [Title/Abstract] OR “Cancers” [Title/Abstract] OR “Malignancy” [Title/Abstract] OR “Malignancies” [Title/Abstract] OR “Malignant Neoplasms” [Title/Abstract] OR “Malignant Neoplasm” [Title/Abstract] OR “Neoplasm, Malignant” [Title/Abstract] OR “Neoplasms, Malignant” [Title/Abstract])
	#3 #1 AND #2
	(I) – Intervenção
	#4 (“Chemotherapy” [Title/Abstract] OR “Induction Chemotherapy” [MeSH Terms] OR “Chemotherapies, Induction” [Title/Abstract] OR “Chemotherapy, Induction” [Title/Abstract] OR “Induction Chemotherapies” [Title/Abstract] OR “Consolidation Chemotherapy” [MeSH Terms] OR “Chemotherapy, Consolidation” [Title/Abstract] OR “Consolidation Chemotherapies” [Title/Abstract] OR “Maintenance Chemotherapy” [MeSH Terms] OR “Chemotherapy, Maintenance” [Title/Abstract] OR “Maintenance Chemotherapies” [Title/Abstract] NOT “Radiotherapy” [MeSH Terms] NOT “Surgery” [Subheading])
	(O) – Desfecho
	#5 (“Signs and Symptoms” [MeSH Terms] OR “Symptoms and Signs” [Title/Abstract] OR “Symptom Cluster” [Title/Abstract] OR “Cluster, Symptom” [Title/Abstract] OR “Clusters, Symptom” [Title/Abstract] OR “Symptom Clusters” [Title/Abstract] OR “Cancer Symptom Clusters” [Title/Abstract] OR “Symptom Constellation” [Title/Abstract] OR “Symptom Management” [Title/Abstract])
	#6 #3 AND #4 AND #5

Fonte: Elaborada pelos autores.

Critérios de inclusão: serão incluídos os estudos observacionais descritivos e analíticos, estudos experimentais, bem como a literatura cinzenta; conduzidos com pacientes pediátricos e hebiátricos com câncer e em quimioterapia, na faixa etária de 0 a 19 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de qualquer tipo de neoplasia maligna. Ressalta-se que nenhuma restrição de data ou idioma será aplicada na seleção dos estudos.

Critérios de exclusão: serão excluídos estudos qualitativos e estudos *in vivo*, *ex vivo* sobre este tema.

Após a busca dos estudos, os artigos serão exportados para o software bibliográfico Endnote Web™ para armazenar, organizar, gerenciar todas as referências e identificar duplicatas. Na sequência, os estudos recuperados serão exportados para o aplicativo Rayyan™ (Ouzzani *et al.*, 2016), para a fase de triagem e seleção de estudos. Nesta etapa, inicialmente será realizada leitura dos títulos e resumos. Dois pesquisadores (JGR e KZN), de modo independente, pesquisarão e selecionarão os registros por títulos e resumos no aplicativo Rayyan™. Após a triagem inicial, os mesmos dois pesquisadores independentes, avaliarão o texto completo dos estudos recuperados para inclusão/exclusão, no aplicativo Rayyan™. Um terceiro revisor, expert em estudos de revisões sistemática (LCLJ) resolverá qualquer discordância em relação aos estudos selecionados.

Dois pesquisadores (JGR e KZN) irão extrair independentemente os dados para cada estudo incluído com base em formulários de extração prévios publicados (Lopes-Júnior *et al.*, 2018; Gonçalves *et al.*, 2019; Lopes-Júnior *et al.*, 2020; Lopes-Júnior *et al.*, 2022; Pessanha *et al.*, 2022). As informações a serem extraídas incluem a) identificação do estudo, com

dados como título do artigo, fator de impacto do periódico, país dos autores do estudo, ano de publicação, instituição anfitriã do estudo (hospital, universidade, centro de pesquisa, estudo multicêntrico ou estudo em uma única instituição), conflitos de interesse e financiamento; b) características metodológicas (delineamento do estudo; objetivo do estudo, questão de pesquisa ou hipóteses; características da amostra), como tamanho da amostra, idade, características do *baseline* dos grupos experimentais e controle, método de recrutamento, perdas, duração do acompanhamento e análises estatísticas; c) principais achados e implicação para a prática clínica e d) conclusões (Figura 1).

Figura 1 - Formulário de extração de dados com base em publicações prévias.

Número do estudo	Nível de Evidência: Avaliação Metodológica:
Características do estudo	
Autores	
Título	
Ano da publicação	
País	
Conflitos de interesses	
Financiamento	
<i>Background</i>	
Justificativa	
Hipóteses	
Objetivos	
Métodos	
A metodologia é relatada em conformidade com o checklist STROBE (estudos observacionais) ou CONSORT (ensaios clínicos) () Sim () Não () Parcialmente	
Delineamento do estudo	
Local:	
Tamanho da amostra:	
Critérios de inclusão	
Critérios de exclusão	
Fatores de confusão/fatores de interação considerados	
Aspectos éticos	
Procedimento para coleta de dados: - Período da coleta de dados: - Procedimentos da coleta de dados:	
Instrumentos/questionários utilizados na coleta de dados	

Desfechos - Desfecho primário - Desfecho secundário	
Seguimento	
Análise estatísticas	
Se, estudo coorte	I. Número de participantes na coorte exposta e não exposta: II. Comparabilidade de coortes expostas e não expostas III. Contaminação (paciente não exposto sendo exposto) IV. Período de acompanhamento/seguinto: V. Perdas:
Se, estudo caso-controle	I. Critérios para seleção de casos: II. Critérios para seleção de controles III. Comparabilidade de grupos IV. Perdas
Se, estudo experimental (Ensaio Clínico Randomizado ou Quase-experimento)	a) Registro do Ensaio Clínico b) Braços do Ensaio Clínico - Grupo Experimental - Grupo Controle c) Randomização: d) Cegamento: e) Protocolo de intervenção: f) Análises <i>per protocol</i> e <i>intention-to-treat</i> : - Per-protocol: - Intention-to-treat: - Perdas:
Resultados	
Principais resultados	
Significância clínico-epidemiológica	
Limitações do estudo	
Potencialidades do estudo	
Conclusões	
Principais conclusões	
Implicação para a prática clínica e pesquisa ou para os tomadores de decisão / partes interessadas	

Fonte: Elaborada pelos autores.

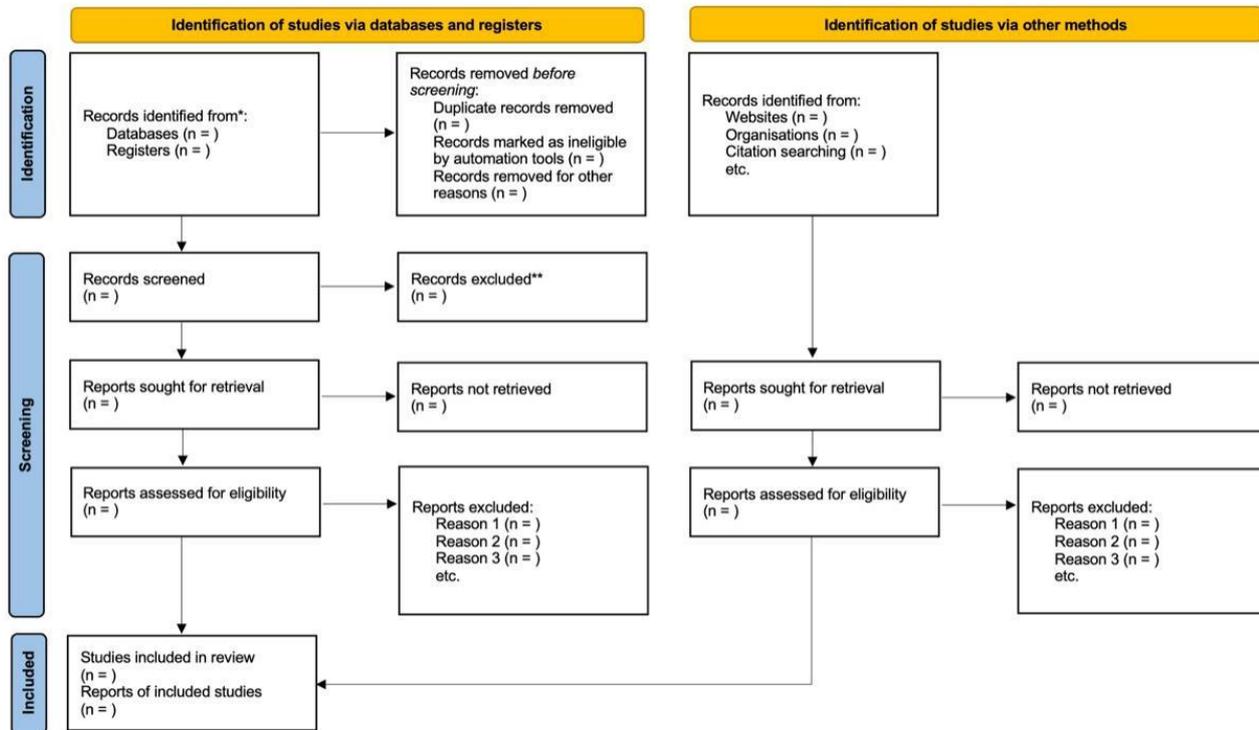
Para a classificação dos estudos selecionados, utilizaremos a hierarquia de evidências do *Center for Evidence Based Medicine* (Centre for Evidence Based Medicine, 2021), que divide as evidências com base em seus respectivos delineamentos em cinco níveis hierárquicos (1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 4 e 5).

A qualidade metodológica dos estudos será avaliada por dois revisores independentes (JGR e KZN), utilizando as ferramentas específicas por delineamento da *Joanna Briggs Institute* (JBI, 2017). Um terceiro revisor, expert em estudos de revisões sistemática (LCLJ) resolverá qualquer discordância em relação a avaliação metodológica.

3. Resultados esperados e Discussão

Inicialmente, um Fluxograma (Figura 2) descreverá todo o processo de seleção de estudos (Page *et al.*, 2021).

Figure 2 - PRISMA flowchart.



Fonte: Page *et al.*, (2021).

Os achados serão apresentados por meio de tabelas, gráficos, síntese qualitativa e serão avaliados com base no tipo de dados/desfechos recuperados.

Para o melhor de nosso conhecimento, essa será a primeira revisão sistemática com método reproduzível para reunir e sintetizar todas as evidências disponíveis, sem restrição de data e idiomas, para avaliar a prevalência, a composição, a estabilidade, os preditores e desfechos comuns dos clusters de sintomas oncológicos em crianças e adolescentes com câncer sob tratamento quimioterápico.

Isso inclui uma pesquisa bibliográfica abrangente de modo a minimizar os vieses inerentes a revisões sistemáticas, tais como o viés de publicação, viés de linguagem e viés de citação. Pesquisaremos nas principais bases de eletrônicas, fontes adicionais, bem como literatura cinzenta.

Atualmente, uma das temáticas emergentes para a Oncologia é o manejo dos *clusters* de sintomas relacionados ao câncer (Miaskowski *et al.*, 2017). Em geral, as pesquisas em Oncologia concentram-se preferencialmente na prevalência de sintomas analisados isoladamente, em vez de considerá-los como sintomas concomitantes que formam aglomerados (*clusters*). Contudo, na prática clínica raramente os sintomas ocorrem separadamente, mas, sobretudo, formam *clusters* que inclusive compartilham mecanismos subjacentes comuns em termos de intensidade e severidade, criando um efeito sinérgico entre os mesmos, ou um efeito antecessor, podendo prever o desenvolvimento de sintomas futuros (Rodgers *et al.*, 2019; Lopes-Júnior *et al.*, 2022; Miaskowski *et al.*, 2017; Lopes-Júnior, 2022).

Pesquisadores devem estar cientes e sensibilizados à experiência de pacientes pediátricos oncológicos em relação a esses sintomas desagradáveis (Amorim & Lopes-Júnior, 2021; Miaskowski *et al.*, 2017; Lopes-Júnior, 2022). O estudo dos

clusters de sintomas oncológicos pode gerar oportunidades fecundas em pesquisa, a saber: 1) a trajetória, o desenvolvimento e a gravidade desses sintomas ao longo do tempo (tratamento e pós-tratamento); 2) as interrelações entre esses sintomas considerando-se faixa etária, aspectos socioculturais e espirituais, diagnóstico e fase do tratamento; e 3) quais fatores contribuem para a formação dos agrupamentos entre os sintomas (Miaskowski *et al.*, 2017; Lopes-Júnior, 2022).

Uma possível limitação do estudo diz respeito ao número de bases utilizadas o que pode influenciar na recuperação dos artigos com potencial elegibilidade. Contudo, a busca sistemática considerará o as bases essenciais segundo o Handbook da Cochrane (MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library), uma base específica (PsycINFO) e uma complementar (Web of Science); além de dois sites de registros de ensaio clínico (ClinicalTrials.gov e WHO International Clinical Trials Registry Platform). Ademais, a literatura cinzenta e fontes adicionais (The British Library, Google Scholar e Preprints for Health Sciences [medRxiv]) serão cobertas.

4. Contribuições para a Prática

Há um grande potencial para o avanço da ciência da Enfermagem por meio de pesquisas que avaliam as vias psiconeuroimunoendócrinas envolvidas na gênese dos *cluster* de sintomas oncológicos. Uma vez identificada a associação entre sintomas e o grau de sensibilidade e especificidade de biomarcadores adequados, os mesmos poderão ser utilizados como alvo de intervenções personalizadas (Rodgers *et al.*, 2019; Lopes-Júnior *et al.*, 2022; Miaskowski *et al.*, 2017; Amorim & Lopes-Júnior, 2021; Lopes-Júnior *et al.*, 2021).

5. Considerações Finais

A compreensão das experiências de crianças e adolescentes com câncer sobre os *clusters* de sintomas oncológicos podem fornecer uma base científica para direcionar terapêuticas personalizadas, principalmente para o manejo de sintomas concomitantes. Estabelecidas as relações das vias psiconeuroimunoendócrinas envolvidas na gênese desses *clusters* de sintomas oncológicos, será possível prever em que contexto – quais intervenções, para quais pacientes, em que fase da doença e do tratamento terão maior chance de promover benefício clínico.

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Espírito Santo (FAPES). Edital n. 14/2022— Women in Science— Process Number 2022-NZXP7.

Referências

- Amorim, M. H. C., & Lopes Júnior, L. C. (2021). Psychoneuroimmunology and Nursing research: discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. *Acta Paul Enferm.*, 34, e-EDT1. <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2021EDT1>
- Barsevick, A. M., Whitmer, K., Nail, L. M., Beck, S. L., & Dudley, W. N. (2006). Symptom cluster research: conceptual, design, measurement, and analysis issues. *Journal of pain and symptom management*, 31(1), 85–95. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.05.015>
- Bhakta, N., Force, L. M., Allemani, C., Atun, R., Bray, F., Coleman, M. P., Steliarova-Foucher, E., Frazier, A. L., Robison, L. L., Rodriguez-Galindo, C., & Fitzmaurice, C. (2019). Childhood cancer burden: a review of global estimates. *The Lancet. Oncology*, 20(1), e42–e53. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30761-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30761-7)
- Bhatia, S., & Landier, W. (2023). Symptom Clusters in Childhood Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 41(3), 439–442. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02051>
- Centre for Evidence Based Medicine (2021). <http://www.cebm.net>
- Dantzer, R. (2022). Evolutionary Aspects of Infections: Inflammation and Sickness Behaviors. *Current topics in behavioral neurosciences*, 10.1007/7854_2022_363. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/7854_2022_363

- Dodd, M. J., Miaskowski, C., & Lee, K. A. (2004). Occurrence of symptom clusters. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, (32), 76–78. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/gh008>
- GBD 2017 Childhood Cancer Collaborators (2019). The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Oncology*, 20(9), 1211–1225. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30339-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30339-0)
- Gonçalves, C. A., Lopes-Júnior, L. C., Nampo, F. K., Zilly, A., Mayer, P. C. M., & Pereira-da-Silva, G. (2019). 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*, 9(7), e026975. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026975>
- Joanna Briggs Institute. *Critical Appraisal Tools*. (2017). <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>
- Kent, S., Bluthé, R. M., Kelley, K. W., & Dantzer, R. (1992). Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends in pharmacological sciences*, 13(1), 24–28. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(92\)90012-u](https://doi.org/10.1016/0165-6147(92)90012-u)
- Kelley, K. W., & Kent, S. (2020). The Legacy of Sickness Behaviors. *Frontiers in psychiatry*, 11, 607269. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.607269>
- Lasselin J. (2021). Back to the future of psychoneuroimmunology: Studying inflammation-induced sickness behavior. *Brain, behavior, & immunity - health*, 18, 100379. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100379>
- Lopes-Júnior L. C. (2021). Personalized Nursing Care in Precision-Medicine Era. *SAGE open nursing*, 7, 23779608211064713. <https://doi.org/10.1177/23779608211064713>
- Lopes-Júnior L. C. (2022). Cancer symptom clusters: from the lab bench to clinical practice. *Revista brasileira de enfermagem*, 75(5), e2022v75n5inov. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2022v75n5inov>
- Lopes-Júnior, L. C., Bomfim, E. O., Nascimento, L. C., Nunes, M. D., Pereira-da-Silva, G., & Lima, R. A. (2016). Non-pharmacological interventions to manage fatigue and psychological stress in children and adolescents with cancer: an integrative review. *European journal of cancer care*, 25(6), 921–935. <https://doi.org/10.1111/ecc.12381>
- Lopes-Júnior, L. C., Bomfim, E., Olson, K., Neves, E. T., Silveira, D. S. C., Nunes, M. D. R., Nascimento, L. C., Pereira-da-Silva, G., & Lima, R. A. G. (2020). Effectiveness of hospital clowns for symptom management in paediatrics: systematic review of randomised and non-randomised controlled trials. *BMJ*, 371, m4290. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4290>
- Lopes-Júnior, L. C., Ferrarini, T., Pires, L. B. C., Rodrigues, J. G., Salaroli, L. B., & Nunes, K. Z. (2022). Cancer symptom clusters in adult patients undergoing chemotherapy: A systematic review and meta-analysis protocol. *PloS one*, 17(9), e0273411. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273411>
- Lopes-Júnior, L. C., Rosa, M. A. D. R. P., & Lima, R. A. G. (2018). Psychological and Psychiatric Outcomes Following PICU Admission: A Systematic Review of Cohort Studies. *Pediatric critical care medicine*, 19(1), e58–e67. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001390>
- Lopes-Júnior, L. C., Tuma, M. C., & Amorim, M. H. C. (2021). Psychoneuroimmunology and oncology nursing: a theoretical study. *Revista da Escola de Enfermagem da U S P*, 55, e20210159. <https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2021-0159>
- Lopes-Júnior, L. C., Lima, R. A. G., Zonta, J. B., Sulino, M. C., Looman, W. S., Correa, L. M., & Okido, A. C. C. (2022). Biomarkers of stress in caregivers of children with special health care needs: A protocol for systematic review. *Medicine*, 101(44), e31448. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031448>
- Lopes-Júnior, L. C., Pessanha, R. M., Bomfim, E., & de Lima, R. A. G. (2022). Cost-effectiveness of home care services versus hospital care for pediatric patients worldwide: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 101(41), e30993. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030993>
- Lopes-Júnior, L. C., Olson, K., de Omena Bomfim, E., Pereira-da-Silva, G., Nascimento, L. C., & de Lima, R. A. (2016). Translational research and symptom management in oncology nursing. *British journal of nursing*, 25(10), <https://doi.org/10.12968/bjon.2016.25.10.S1>
- Lopes-Júnior, L. C., & Veronez, L. C. (2022) Circadian rhythms disruption in cancer, *Biological Rhythm Research*, 53:9, 1382-1399, <https://doi.org/10.1080/09291016.2021.1951470>
- Miaskowski, C., Barsevick, A., Berger, A., Casagrande, R., Grady, P. A., Jacobsen, P., Kutner, J., Patrick, D., Zimmerman, L., Xiao, C., Matocha, M., & Marden, S. (2017). Advancing Symptom Science Through Symptom Cluster Research: Expert Panel Proceedings and Recommendations. *Journal of the National Cancer Institute*, 109(4), djw253. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw253>
- Nunes, M. D. R., Bomfim, E., Olson, K., Lopes-Junior, L. C., Silva-Rodrigues, F. M., Garcia de Lima, R. A., & Nascimento, L. C. (2018). Interventions minimizing fatigue in children/adolescents with cancer: An integrative review. *Journal of child health care*, 22(2), 186–204. <https://doi.org/10.1177/1367493517752498>
- Nunes K. Z., Grassi, J., Lopes, A. B., Rezende, L. D. A., Cavalcanti, J. A., Gomes, K. N., Silva, J. A. D., & Lopes-Júnior, L. C. Clinical Indicators of Cardiovascular Risk in Adult Patients Undergoing Chemotherapy: A Protocol for Scoping Review. *Pharmacoepidemiology*. 2023; 2(1):35-41. <https://doi.org/10.3390/pharma2010004>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*, 5(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pessanha, R. M., Schuab, S. I. P. C., Nunes, K. Z., & Lopes-Júnior, L. C. (2022). Use of family history taking for hereditary neoplastic syndromes screening in primary health care: A systematic review protocol. *PloS one*, 17(7), e0271286. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271286>

Rodgers, C. C., Hooke, M. C., Taylor, O. A., Koerner, K. M., Mitby, P. A., Moore, I. M., Scheurer, M. E., Hockenberry, M. J., & Pan, W. (2019). Childhood Cancer Symptom Cluster: Leukemia and Health-Related Quality of Life. *Oncology nursing forum*, 46(2), 228–237. <https://doi.org/10.1188/19.ONF.228-237>

Salvador, A. F., de Lima, K. A., & Kipnis, J. (2021). Neuromodulation by the immune system: a focus on cytokines. *Nature reviews Immunology*, 21(8), 526–541. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00508-z>

Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L. A., & PRISMA-P Group (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*, 350, g7647.