



Psiconeuroimunologia e a enfermagem oncológica: estudo teórico

Psychoneuroimmunology and oncology nursing: a theoretical study

Psiconeuroinmunología y la enfermería oncológica: estudio teórico

Como citar este artigo:

Lopes-Júnior LC, Tuma MC, Amorim MHC. Psychoneuroimmunology and oncology nursing: a theoretical study. Rev Esc Enferm USP. 2021;55:e20210159. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2021-0159>

 Luís Carlos Lopes-Júnior¹

 Maria Carolina Tuma²

 Maria Helena Costa Amorim²

¹ Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Enfermagem, Vitória, ES, Brasil.

² Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Enfermagem, São Paulo, SP, Brasil.

ABSTRACT

Objective: To discuss the evolution of research in cancer psychoneuroimmunology, the advances in the management of neuropsychological symptom clusters and their interface with mid-range theories, and practical applications in Nursing. **Method:** This is a theoretical-reflective study anchored in recent literature, as well as in the critical analysis of the authors. **Results:** This is a promising field of investigation, which emphasizes the complexity and interaction of symptoms, the interrelationships among them, the factors influencing them, and their consequences. Subsidized by mid-range theories in Nursing, such as the Theory of Unpleasant Symptoms and the Theory of Symptom Management, analyses of these interrelationships support Oncology Nursing diagnoses and interventions. **Conclusion:** An innovative approach is proposed to qualify Oncology Nursing care based on the integration of recent advances in cancer psychoneuroimmunology, Nursing mid-range theories, and practical tools such as health coaching. The approach proposed may strengthen clinical nursing practice in the management of neuropsychological symptom clusters in oncology and shall be integrated into decision-making during cancer treatment, favoring person-centered care.

DESCRIPTORS

Psychoneuroimmunology; Oncology Nursing; Concurrent Symptoms; Neuroimmunomodulation; Neoplasms; Mentoring.

Autor correspondente:

Luís Carlos Lopes-Júnior
Rua Chapot Presvolt, 51, Praia do Canto
29-055-410 – Vitória, ES, Brasil
lopesjr.lc@gmail.com

Recebido: 14/04/2021
Aprovado: 22/06/2021

INTRODUÇÃO

Desde a época de Hipócrates, vem sendo debatido o pressuposto de que o ajuste biológico aos insultos endógenos ou exógenos, atrelado às emoções e às doenças, seria o resultado de um intrínseco e articulado sistema no qual cada uma das partes evoluiria para desempenhar uma função específica⁽¹⁾. Entretanto, nas últimas décadas, essa adaptação tem sido compreendida a partir de pesquisas e avanços advindos, principalmente, dos campos da biologia molecular, genética e neurociências, que têm contribuído para uma melhor compreensão das vias de comunicações entre o sistema nervoso, endócrino e imunológico⁽¹⁻²⁾.

Os mecanismos fisiológicos implicados na regulação do sistema nervoso, endócrino e imune foram, por muito tempo, um dos principais focos da pesquisa biomédica. No entanto, até recentemente, eram estudados de maneira isolada e fragmentada. Buscou-se, então, estabelecer uma integração das complexas relações existentes entre esses sistemas⁽²⁾. Nesse contexto, o termo “Psiconeuroimunologia” (PNI) foi introduzido na década de 1970⁽¹⁾, para “designar o campo da ciência que estuda, de modo interdisciplinar, a interação entre os processos psicológicos e função neurológica, endócrina e imunológica e sua influência na saúde”⁽²⁾. Ressalta-se que um corpo crescente de pesquisas envolvendo PNI tem fornecido fortes evidências e novos *insights* que sustentam o entendimento de que inúmeras e complexas interações entre os insultos/estressores físicos, bem como aqueles de ordem social, psicológica e espiritual, podem modular a resposta imunológica por meio de vias psiconeuroimunoendócrinas⁽²⁾.

O presente artigo tem como objetivos: i) identificar o impacto da evolução das pesquisas no campo da psiconeuroimunologia do câncer; ii) apresentar o panorama atual dos avanços no campo de manejo dos *clusters* de sintomas neuropsicológicos e iii) discutir sua interface com teorias e a prática da Enfermagem Oncológica.

MÉTODO

Este é um estudo de cunho teórico-reflexivo, cuja fundamentação baseia-se na formulação discursiva acerca da temática, sustentado na literatura científica nacional e internacional e análise crítica dos autores. Com base na construção teórica sobre o pensar reflexivo⁽³⁾, foram abordados aspectos históricos e conceituais sobre a evolução do termo *sickness behavior* aos *clusters* de sintomas neuropsicológicos em Oncologia, e elucidada a interface dos estudos envolvendo PNI com as teorias e a prática da Enfermagem Oncológica.

ESTRESSE SOB A ÓPTICA DA PNI DO CÂNCER

Estresse está associado a inúmeras patologias, incluindo o câncer, exercendo um efeito imunossupressor⁽⁴⁾. O estresse fisiológico que se manifesta com a evolução da doença suprime facetas importantes da resposta imune como, por exemplo, a atividade das células *Natural Killer* (NK) e a proliferação de células T, células que exercem um papel importante na resposta imune contra o câncer⁽⁴⁾. A exposição a agente(s) estressor(es) ativa o eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal

(HHA) a liberar catecolaminas (norepinefrina e epinefrina) por meio do sistema nervoso simpático. Além disso, ativa os neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo, os quais secretam o hormônio liberador de corticotropina. Esse hormônio age na hipófise anterior de forma a promover a liberação do hormônio adrenocorticotrópico, o qual atua no córtex da glândula adrenal, iniciando a síntese e a liberação de glicocorticoides⁽⁴⁻⁵⁾.

A liberação de cortisol segue um padrão circadiano, no qual esse hormônio é normalmente secretado pela adrenal em rajadas curtas, com 15 a 30 pulsos ao longo de um dia⁽⁴⁾. Os níveis de cortisol periférico, mensurado no sangue ou na saliva, refletem a atividade do eixo HHA e podem ser utilizados como biomarcador para avaliar as respostas ao estímulo estressor ou para determinar a eficácia de intervenções para redução de estresse⁽⁴⁾. Altas concentrações de cortisol inibem a apresentação de antígenos, levam à atrofia do tecido linfóide do timo, do baço e dos linfonodos, além de estimularem a morte celular programada (apoptose) de linfócitos. Adicionalmente, níveis aumentados deste glicocorticoide inibem a síntese e a liberação de citocinas e outros mediadores de reações imunes e inflamatórias⁽⁴⁻⁵⁾. O cortisol, em altas concentrações, também modifica o equilíbrio entre a resposta imune celular (Th1), importante na defesa contra o câncer, e a humoral (Th2), em direção à resposta Th2⁽⁴⁻⁵⁾. Essas alterações estão associadas com a diminuição da atividade citotóxica de linfócitos e de células NK, de forma a favorecer, entre outras, a evasão da resposta imune antitumoral. A ruptura do balanço imune pode levar, também, a uma cascata crônica de eventos mediados por citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α e IFN), resultando em retroalimentação do estresse, depressão, ansiedade, fadiga relacionada ao câncer (FRC), distúrbios do sono, alterações cognitivas, e subsequente impacto negativo na qualidade de vida⁽⁵⁻⁶⁾. Resultados de experimentações clínicas têm sugerido que citocinas pró-inflamatórias modulam os efeitos de uma variedade de estressores físicos e psicológicos, sendo que concentrações aumentadas dessas moléculas têm sido relacionadas a piores na qualidade de vida relacionada à saúde⁽⁷⁻⁸⁾. Em síntese, o estresse, por meio da ativação do eixo neuroimunoendócrino, pode influenciar negativamente múltiplas vias biológicas da carcinogênese, do surgimento e progressão da neoplasia até as metástases⁽⁷⁻⁸⁾.

DO “SICKNESS BEHAVIOR” AOS CLUSTERS DE SINTOMAS NEUROPSICOLÓGICOS EM ONCOLOGIA

A progressão tumoral e a terapêutica anticâncer podem resultar na manifestação de inúmeros sintomas durante e até mesmo após o tratamento dos pacientes, incluindo FRC, distúrbios do sono, dor oncológica, disfunção cognitiva, ansiedade, entre outros. Esses 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^(6,9). O termo *cluster* é definido como um aglomerado de sintomas que estão relacionados entre si e que podem ser previsíveis⁽⁶⁾. O desafio atual para a exploração desses agrupamentos de sintomas é demonstrar claramente o significado do *cluster*

em termos de interação, padrões de associação e sinergia. Os primeiros estudos envolvendo *cluster* de sintomas neuropsicológicos são oriundos de experimentações com murinos submetidos à indução de quadros infecciosos e à injeção de citocinas pró-inflamatórias nas patas traseiras desses animais. Assim, foi observado pela primeira vez um padrão de *cluster* de sintomas neuropsicológicos a partir do momento em que esses animais exibiam quadros infecciosos e inflamatórios mediante as induções, o que culminou no fenômeno de “comportamento doentio”, do inglês *sickness behavior*⁽⁶⁻⁷⁾.

O termo *sickness behavior* foi estabelecido em 1992⁽¹⁰⁾, para designar um conjunto de alterações comportamentais que cursavam com diversificados processos patológicos e inflamatórios. Os autores referiam-se, também, a alguns comportamentos alterados no curso dessas doenças como, por exemplo, a perda aparente do interesse desses animais por atividades cotidianas (busca por alimentos, diminuição da interação social e do interesse sexual)⁽¹⁰⁾.

Assim, a história do *sickness behavior* foi, primeiramente, derivada de estudos dos efeitos de produtos bacterianos sobre esse “comportamento doentio”. O LPS, um lipopolissacarídeo de parede de bactérias gram-negativas, é descrito como um dos principais produtos bacterianos analisados nesses processos⁽¹¹⁾. Também se analisaram os efeitos de citocinas pró-inflamatórias, tais como as interleucinas IL-1 β , e IL-6, cujos papéis nos processos inflamatórios têm sido bem relatados na literatura⁽¹¹⁻¹²⁾.

Estudos em animais e humanos têm mostrado que a infusão de citocinas (por via sistêmica ou central) também induz o fenômeno de *sickness behavior*. Os mesmos sintomas são descritos em voluntários injetados com moléculas que induzem a síntese de citocinas endógenas, tais como os lipopolissacarídeos⁽¹⁾. Assim, de modo bastante semelhante ao fenômeno do *sickness behavior*, apresentado por animais de laboratório, em humanos, especialmente em pacientes com câncer, foram observados quadros de dor oncológica, FRC, distúrbios cognitivos e do sono, ansiedade e depressão associados aos altos níveis de expressão de citocinas pró-inflamatórias encontradas^(6,11-12). 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”^(6,13-14).

Existe uma consistência 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⁽¹¹⁻¹³⁾. 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^(9,11). A liberação de citocinas, tais como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-12p70 e

IFN- γ , por exemplo, resulta em sintomas neuropsicológicos, incluindo o humor deprimido, FRC, depressão, distúrbios do sono, e aumento da sensibilidade à dor. Alterações em citocinas e em outros processos neuroimunológicos podem ser críticas para a produção de sintomas e, potencialmente, podem ser consideradas como alvo para prevenção e tratamento dos mesmos^(5-7,12-14).

No microambiente tumoral, citocinas estimulam a resposta do hospedeiro para controlar o estresse celular e reduzir o dano celular⁽¹⁵⁾. Citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) estão intimamente associadas à fisiopatologia da FRC, bem como aos distúrbios do sono⁽⁵⁻⁶⁾. Um estudo que compreendeu uma amostra de 28 mulheres com câncer de mama, em diferentes estágios da doença, detectou que altas concentrações do antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) estavam correlacionadas com altos níveis de FRC ($p < 0,03$)⁽¹⁶⁾.

Evidências suportam uma forte associação entre depressão, ansiedade, caquexia e altos níveis de expressão das citocinas IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , INF- γ e fractalina (CX3X) em pacientes com câncer.^(6,11-12) Essas proteínas de sinalização são mediadoras essenciais e possuem papel central na resposta imune dirigida a tumores, uma vez que estão intrinsecamente associadas ao processo de carcinogênese no microambiente tumoral, atuando tanto na sinalização do crescimento tumoral quanto no desenvolvimento de metástases⁽¹⁵⁾. Estudos têm demonstrado que alterações nos genes codificadores de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6), e suas concentrações elevadas, contribuem sobremaneira para a ocorrência, intensidade e severidade de diversos sintomas em pacientes oncológicos⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Pesquisadores demonstraram uma associação entre polimorfismos dos genes que codificam a IL-1 β e IL-6 e a FRC. Os preditores de FRC incluíram a presença de pelo menos uma citocina no alelo IL1 β -511 (IC95% = 0,91–16,6, $p = 0,007$) e homozigotidade para qualquer variante do genótipo IL6-174 (G/G ou C/C; IC95% = 1.12–17.9, $p = 0,027$)⁽¹⁷⁾.

Polimorfismos genéticos de nucleotídeo único (do inglês, *Single Nucleotide Polymorphism – SNP*) da IL-1 β , IL-10, e TNFR2 têm contribuído para a identificação de pacientes em risco elevado para um dado conjunto de sintomas. Em um estudo realizado com 599 pacientes recém-diagnosticados com câncer de pulmão, verificou-se que, nos 55 polimorfismos analisados, um efeito aditivo dos alelos mutantes da IL-1 β , IL-10 e os genes TNFR2 foram preditivos para o *cluster* de dor severa, humor deprimido e FRC nesses pacientes. Além disso, SNPs no gene codificante de IL-10 foram correlacionados a um aumento significativo do risco para FRC, isto é, mulheres com o genótipo Lis/Glu tinham 0,49 vezes menos risco de FRC severa do que aquelas mulheres que exibiam o genótipo Lis/Lis (OR = 0,49, IC95% = 0,25–0,92, $p = 0,027$)⁽¹⁸⁾.

Nesse cenário, a PNI vem contribuindo na identificação de possíveis mecanismos subjacentes aos *clusters* de sintomas oncológicos, que podem ser usados como uma estrutura para avaliar a toxicidade neurocomportamental de terapias anticâncer, particularmente em pacientes que apresentam maior risco de severidade dos sintomas^(9,14).

PNI E ENFERMAGEM ONCOLÓGICA: IMPACTO NA PESQUISA E NA PRÁTICA PROFISSIONAL

Até recentemente, pesquisas acerca da PNI, realizadas pela Enfermagem, eram relativamente limitadas. À medida que enfermeiros buscam formação como pesquisadores e integram equipes de pesquisa em áreas de ciência básica, também se tornam mais conscientes das projeções e impacto clínico de abordagens psiconeuroimunológicas^(7,9). O resultado dessas colaborações é um crescimento sinérgico na investigação translacional e interdisciplinar focada na fusão das dimensões biológicas, psicológicas e socioculturais da assistência ao paciente, com vistas a melhorar os desfechos em saúde dos mesmos⁽⁹⁾. Alguns trabalhos, considerados marco da PNI, pesquisada pela Enfermagem no Brasil, são discutidos aqui.

Um trabalho pioneiro na área de Psiconeuroimunologia e Enfermagem Oncológica no Brasil, de 1998⁽¹⁹⁾, avaliou o efeito de uma intervenção de enfermagem-relaxamento no sistema imunológico em mulheres com câncer de mama. Foram comparados dois grupos de mulheres com câncer de mama sem metástases e submetidas a cirurgias, e investigada a atividade das células NK (Natural Killer) como parâmetro imunológico, além de avaliados os padrões de comportamento para estresse, *coping* e ansiedade nessas pacientes. Os resultados demonstraram que o relaxamento modulou e aumentou a atividade NK do sistema imune no grupo experimental⁽¹⁹⁾.

Um outro estudo⁽²⁰⁾ avaliou a expressão das citocinas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IL-12p70 e as correlacionou com FRC, padrão de sono e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em pacientes pediátricos com câncer. Foi evidenciada uma correlação negativa entre os escores da fadiga geral e IL-1 β . Já a eficiência e duração do sono correlacionaram-se positivamente com IL-10. Observou-se ainda uma correlação negativa entre a IL-1 β e o escore total de QVRS, indicando que níveis aumentados de IL-1 β resultam em diminuída QVRS⁽²⁰⁾.

Mais recentemente, estudos quase-experimentais⁽²¹⁻²²⁾ investigaram os efeitos da intervenção dos *clowns* sobre o estresse psicológico e a FRC em pacientes pediátricos com câncer em tratamento quimioterápico. Neste estudo, foram coletadas oito amostras de saliva no pré-intervenção e oito no pós-intervenção em horários definidos (+1h, +4h, +9h e +13h após o despertar). Foram medidas as concentrações de cortisol salivar, sAA (alfa-amilase salivar), citocinas pró- e anti-inflamatórias e metaloproteinases da matriz-9 (MMP-9), enquanto estresse e FRC foram avaliados por escalas validadas (Escala de Estresse Infantil – ESITM e Escala Multidimensional de Fadiga-PedsQLTM, respectivamente). Observou-se que os níveis de estresse psicológico total, bem como os de fadiga geral dos pacientes pediátricos oncológicos, melhoraram significativamente após a intervenção. Além disso, os níveis de IL-1 β e de cortisol mostraram-se reduzidos nestes pacientes. Houve uma correlação positiva, também, entre níveis de citocina IL-1 β , cortisol e sAA após a intervenção. Estes resultados sugerem que os *clowns* podem ser usados como uma intervenção não-farmacológica para

reduzir o estresse psicológico e a FRC em pacientes pediátricos oncológicos sob quimioterapia⁽²¹⁻²²⁾.

Os resultados de investigações científicas desenvolvidas por enfermeiros, à luz das ciências básicas, são balizadores do cuidado personalizado⁽⁹⁾. 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 a intervir efetivamente^(9,20). Sobretudo, enfermeiros encontram-se em posição ideal para desenvolver intervenções personalizadas pois, notoriamente, são os profissionais que estão na linha de frente do cuidado, prestando assistência ininterrupta aos pacientes. Esses aspectos suportam a Prática Baseada em Evidências, favorecendo a autonomia científica dos cuidados prestados por estes profissionais, dando subsídios para uma assistência qualificada. Entretanto, a PNI ainda ocorre de modo bastante incipiente no universo da enfermagem brasileira^(7,9).

Pesquisas na área de PNI têm o potencial de validar aspectos do cuidado que os enfermeiros, intuitivamente, usam em benefício de seus pacientes, além de subsidiar a implementação do uso de terapias complementares na prática de enfermagem⁽⁷⁾. Assim, pesquisas para avaliar a eficácia de intervenções de enfermagem, se projetadas sob a perspectiva da PNI, permitirão que os pesquisadores enfermeiros investiguem quais processos bio-comportamentais estão intimamente entrelaçados e precisam ser considerados na prestação de cuidados ao paciente de modo a auxiliá-los com qualidade e segurança em seus itinerários terapêuticos^(7,9,20).

Atualmente, uma das temáticas emergentes para os Enfermeiros Oncologistas é o manejo dos *clusters* de sintomas neuropsicológicos relacionados ao câncer^(2,9,13). 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, a prática profissional nos mostra que raramente os sintomas ocorrem separadamente mas, sim, 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 predizer o desenvolvimento de sintomas futuros^(2,6-7,9,13).

Enfermeiros pesquisadores devem estar cientes e sensibilizados à experiência dos pacientes em relação a esses sintomas desagradáveis. O estudo deles gera oportunidades ricas de pesquisa, como, por exemplo: a) a trajetória, o desenvolvimento e a gravidade desses sintomas ao longo do tempo (tratamento e pós-tratamento); b) as inter-relações entre esses sintomas considerando-se faixa etária, aspectos socioculturais e espirituais, diagnóstico e fase do tratamento; e c) quais fatores contribuem para a formação dos agrupamentos entre os sintomas⁽⁹⁾. Há, também, um grande potencial para o avanço da Enfermagem por meio de pesquisas que avaliam as vias psiconeuroimunoendócrinas envolvidas na gênese desses *clusters* de sintomas. Uma vez identificada a associação entre sintomas e o grau de sensibilidade e especificidade de biomarcadores adequados, os mesmos

podem ser utilizados para avaliação precisa da eficácia das intervenções de Enfermagem. Estabelecidas essas relações, será possível prever em que contexto – quais práticas, para quais pacientes, em que fase da doença e do tratamento – as intervenções terão maior chance de promover benefício clínico^(7,9,13,20).

TEORIAS DE ENFERMAGEM E PNI: SUBSÍDIOS PARA O MANEJO DE SINTOMAS

É consenso que em pacientes oncológicos os sintomas geralmente ocorrem simultaneamente, formando *clusters* que podem compartilhar mecanismos semelhantes^(2,6,9,12). A Teoria de Médio Alcance dos Sintomas Desagradáveis (TSD), do inglês “*The Middle-Range Theory of Unpleasant Symptoms*”, defende a premissa de que exista uma associação multiplicativa e integrada entre os sintomas. A TSD foi desenvolvida e introduzida em 1995, por meio de um esforço conjunto de enfermeiros pesquisadores engajados na prática clínica⁽²³⁾. A TSD propõe que alguns dos fatores comuns podem influenciar a experiência de um número de diferentes sintomas e, por conseguinte, intervenções semelhantes podem ser eficazes no alívio de mais de um sintoma⁽²³⁾. De acordo com a TSD, um sintoma teria um efeito sinérgico com outros, impactando na intensidade, ocorrência e severidade dos sintomas concomitantes, e consequentemente, modulando a QVRS do paciente⁽²³⁾.

A TSD tem três componentes principais: os sintomas que o indivíduo está experimentando, os fatores que originam ou influenciam esses sintomas, e as consequências dessa experiência. Cada sintoma é considerado como um evento multidimensional e pode ser mensurado separadamente ou em combinação com outros. Embora os sintomas sejam distintos entre si, existem dimensões comuns entre eles: intensidade, tempo, grau de sofrimento percebido e de qualidade. Nesta teoria, três fatores influenciam estas

dimensões: fatores fisiológicos, fatores psicológicos e fatores situacionais, responsáveis pela variabilidade nas experiências vivenciadas por indivíduos diferentes com sintomas semelhantes⁽²³⁻²⁴⁾ (Figura 1).

Dentre os fatores fisiológicos que impactam as três dimensões comuns aos sintomas desagradáveis está a liberação de citocinas, por exemplo, a IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8, IL-12p70, além de outras citocinas e quimiocinas atuando diretamente sobre o microambiente tumoral, induzindo assim o surgimento de sintomas concomitantes. Ademais, fatores psicológicos, psicossociais e emocionais, e fatores situacionais como a terapia utilizada, são cruciais para o surgimento desses *clusters* de sintomas^(6,9,12-13,24).

A sinergia dos fatores fisiológicos, psicológicos, psicossociais, emocionais e situacionais influencia sobremaneira na ocorrência, intensidade, severidade, qualidade e duração dos sintomas. Tal sinergia pode culminar em redução da QVRS dos pacientes, refletindo tanto nos fatores determinantes para o surgimento desses sintomas quanto nos próprios sintomas, funcionando como *feedback* positivo para a incidência de múltiplos sintomas concomitantes⁽²³⁻²⁴⁾. Assim, é plausível afirmar que *clusters* de sintomas oncológicos estão associados a uma piora clínica e de prognóstico em pacientes com câncer, uma vez que esses pacientes tendem a não colaborar e, muitas vezes, adiam ou até mesmo interrompem o tratamento. Isso resulta em um aumento do número de internações, em custos onerosos aos sistemas de saúde, na incidência de emergências oncológicas, diminuição da capacidade funcional e consequente QVRS diminuída desses pacientes⁽²³⁻²⁴⁾. Sintomas desagradáveis, sua interação, sinergia e complexidade são experimentados pelos pacientes sob o cuidado de enfermeiros. A TSD incentiva os enfermeiros a olhar para constelações de sintomas e a propor intervenções adequadas para o cuidado centrado no paciente⁽²³⁻²⁴⁾. Ao identificar um conjunto de potenciais fatores de influência, o

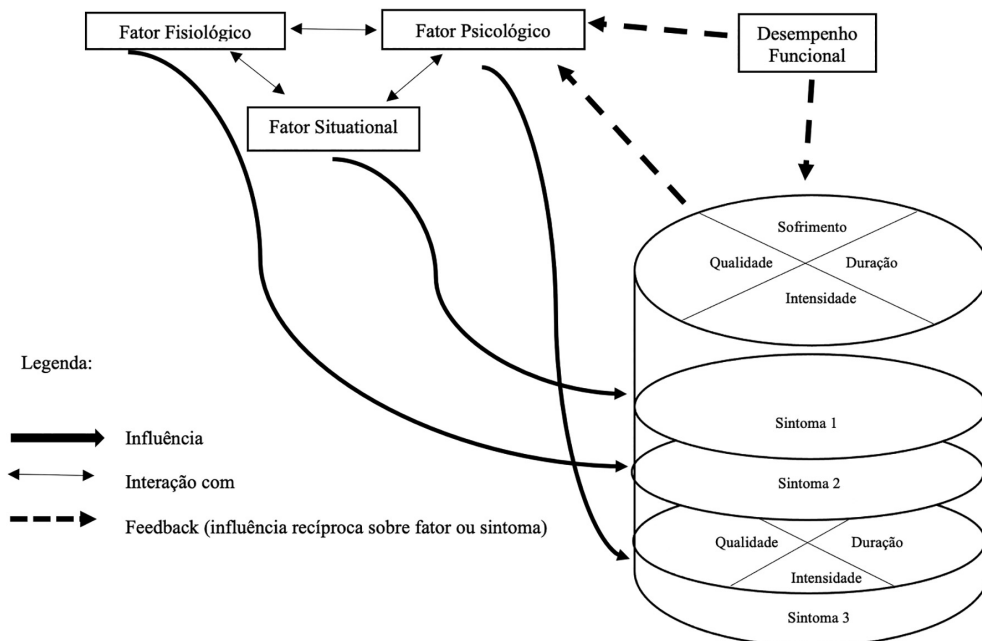


Figura 1 – Teoria dos sintomas desagradáveis (TSD)⁽²³⁾.

enfermeiro encontra nessa teoria uma estrutura para determinar a extensão da sobreposição entre os sintomas, em um nível de abstração compatível com os diagnósticos e as intervenções de enfermagem⁽²³⁻²⁴⁾.

Outra teoria de médio alcance relevante é a Teoria de Gerenciamento de Sintoma (TGS) (*Symptom Management Theory*), cujos pressupostos residem em um processo multi-dimensional de gerenciamento de sintoma, com aplicabilidade clínica, especialmente na Enfermagem. Em 1994, foi lançada sua primeira versão na *University of California, San Francisco*, denominada *Symptom Management Model* (Modelo de Gerenciamento de Sintoma). O então proposto *Symptom Management Model* consistia em um modelo dedutivo para o gerenciamento de um sintoma, focado no processo e contemplando a interação de três componentes, quais sejam: i) a experiência do sintoma ii) as estratégias para o seu gerenciamento e iii) e os desfechos⁽²⁵⁾. Em 2001, já na versão atualizada do *Symptom Management Model*, o processo de gerenciamento de sintomas apresentava uma interface com alguns domínios dos Diagnósticos de Enfermagem. Posteriormente, em 2008, o Modelo foi atualizado e renomeado para *Symptom Management Theory* (Teoria de Gerenciamento de Sintoma) e, finalmente, validado para uso no Brasil⁽²⁵⁻²⁶⁾ (Figura 2).

A TGS é baseada em seis hipóteses, sendo elas: i) o padrão-ouro para o estudo dos sintomas é baseado na percepção e autorrelato do indivíduo que apresenta o sintoma; ii) o sintoma não precisa ser experimentado por um

indivíduo para que este modelo de gerenciamento de sintoma possa ser aplicado – o indivíduo pode estar em risco para o desenvolvimento de um sintoma devido à influência de uma variável de contexto, de modo que as estratégias de intervenção podem ser iniciadas antes mesmo de um indivíduo experimentar um determinado sintoma; iii) para pacientes sem habilidades verbais (bebês e pessoas afásicas), a interpretação dos sintomas dada pelo cuidador imediato é assumida como sendo precisa para fins de implementação de uma intervenção; iv) todos os sintomas desagradáveis precisam ser gerenciados; v) a estratégia de gerenciamento pode ser direcionada a um indivíduo, um grupo, uma família ou um ambiente de trabalho; vi) o gerenciamento do sintoma é um processo dinâmico, isto é, modificado por percepções individuais e pelas influências dos domínios da Enfermagem, ou seja, da pessoa, do meio ambiente e do processo saúde-doença⁽²⁵⁾.

Os pressupostos da TGS residem no fato de que o gerenciamento adequado de um sintoma ou grupo de sintomas exige a consideração dos três componentes da Teoria mencionados acima (experiência do sintoma, estratégias para o seu gerenciamento e seus desfechos), bem como a inter-relação entre eles⁽²⁵⁾. Cumpre ressaltar que a duração da avaliação do sintoma é dependente da sua ocorrência, intensidade e severidade, bem como da necessidade de evolução/avaliação das intervenções propostas. Nesse sentido, quando um sintoma é tratado de forma exitosa e resolvido, o modelo deixa de ser relevante. Contudo, se há a necessidade de uma

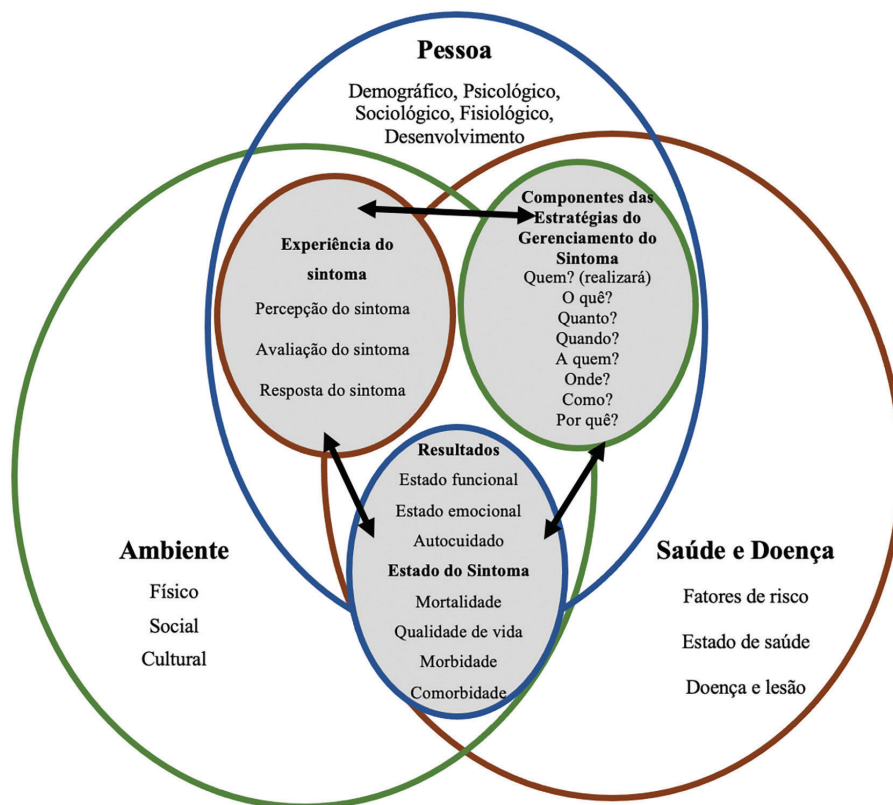


Figura 2 – Diagrama da *Symptom Management Theory* (Teoria de Gerenciamento de Sintoma, na versão adaptada para português do Brasil).

intervenção continuada para controlar sintomas que estão coocorrendo, o modelo persiste e, portanto, deve ser aplicado levando-se em consideração a fase de implementação da intervenção seguida da avaliação do sintoma⁽²⁴⁻²⁵⁾.

Em virtude da sua aplicabilidade tanto na pesquisa quanto no cenário de prática profissional, a TGS tem o potencial de impactar positivamente no cuidado na Enfermagem Oncológica. Tal Teoria fornece uma estrutura conceitual para uma melhor compreensão da intrínseca rede de conexões entre a experiência de um sintoma e seus fatores situacionais associados que podem influenciar o seu manejo. Dessa forma, a TGS pode guiar intervenções de Enfermagem, especificamente quanto ao gerenciamento efetivo dos *clusters* de sintomas oncológicos. Assim também, a TGS possui a capacidade de influenciar as práticas institucionais e criar ambientes de cuidados oportunos para dirimir sintomas concomitantes em um contexto organizacional⁽²⁴⁾.

Uma das questões mais desafiadoras para os enfermeiros, hoje, tanto em ambientes de pesquisa quanto na prática clínica, é a tradução de teorias de Enfermagem para aplicação no contexto em que esses profissionais estão inseridos. Dentre as muitas maneiras de pensar sobre questões teórico-práticas, a experiência dos *clusters* de sintomas oncológicos, sustentada por teorias de Enfermagem de médio alcance, apresenta-se como um modelo adequado e promissor. Pesquisadores e profissionais de Enfermagem estão voltando o olhar para mecanismos biológicos responsáveis pelos quadros clínicos de doenças crônicas como instrumentos norteadores para propor intervenções efetivas. A aliança da teoria e da experiência clínica tem potencial de alavancar a qualidade do cuidar em Enfermagem. Essa abordagem e exploração integradas favorecem o desenvolvimento e implementação de novas ideias que irão se traduzir em novas práticas seguras para o cuidado em saúde^(7,9,20,24-26).

COACHING DE SAÚDE COMO FERRAMENTA PARA O ENFERMEIRO NO GERENCIAMENTO DE SINTOMAS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

Com origem em organizações corporativas e resultados positivos em Psicologia, esportes, negócios e, mais recentemente, em Enfermagem, processos de *coaching* foram adaptados para promoção de mudanças de hábito visando a melhoria de bem-estar e qualidade de vida. Tem-se demonstrado que *coaching* de saúde (*Health Coaching*) é eficaz para incentivar, inspirar e capacitar pacientes a atingir seu potencial máximo de saúde, principalmente por meio de mudanças no estilo de vida⁽²⁶⁾. Essa prática faz uso de entrevista motivacional e elementos de práticas cognitivo-comportamentais que promovem autoconhecimento e alinhamento de valores nos pacientes, capacitando-os para o autocuidado.

Coaching de Saúde Integrativa é uma prática emergente que tem sido sistematizada nas principais escolas de Medicina americanas, desde 2000. Essa prática é centrada na pessoa e não na doença, baseada em evidências e tem por objetivo acompanhar as pessoas na melhora de sua saúde e bem-estar⁽²⁷⁾. *Coaching* de Saúde Integrativa usa técnicas obtidas pela Psicologia Humanista e Positiva, terapias de soluções focadas e baseadas em atenção plena (*mindfulness*) e

coaching de liderança para impulsionar mecanismos de auto-capacitação dos pacientes a vários estágios de aprendizado e mudança⁽²⁸⁾. No caso de pacientes com câncer, o processo de *coaching de saúde* visa a mobilizar o reconhecimento e utilização de recursos próprios para autogerenciamento de sintomas e melhores desfechos.

Em um ensaio piloto quase-experimental controlado, cego, com grupos paralelos, uma intervenção de psicoeducação e *coaching*, realizada por enfermeira, foi associada a redução significativa na gravidade do agrupamento de sintomas, na gravidade da fadiga, na interferência da fadiga, em distúrbios do sono, depressão e ansiedade⁽²⁹⁾. Não foram observadas diferenças significativas quanto à gravidade da dor, interferência da dor, estado funcional e qualidade de vida relacionada à saúde. A eficácia de uma intervenção psicoeducacional foi avaliada em ensaio randomizado em pacientes com câncer de pulmão no grupo de sintomas de ansiedade, dispneia e fadiga⁽²⁹⁾. Educação sobre o manejo dos sintomas e treinamento no uso de relaxamento muscular progressivo resultaram em diferença significativa entre o grupo experimental e o grupo de controle recebendo cuidado usual, no padrão de mudança do agrupamento de sintomas, com efeitos significativos sobre os padrões de mudanças na falta de ar, fadiga, ansiedade e capacidade funcional⁽¹²⁾.

Técnicas de *coaching* de saúde e de terapia comportamental cognitiva têm sido utilizadas para reformular a dor, promovendo sensação de controle e autoeficácia⁽³⁰⁾ e intervenções cognitivo-comportamentais para mudança de hábito ou de perspectiva, bem como intervenções de práticas respiratórias e de relaxamento têm sido exploradas para gerenciamento de *clusters* de sintomas⁽³⁰⁾. O impacto positivo de *coaching* de saúde no gerenciamento da dor em pacientes com câncer foi demonstrado em revisões e metanálises^(26,30). Uma análise abrangente destes dados propõe que estratégias ideais incluam intervenções centradas no paciente e adaptadas às necessidades individuais, incorporadas às relações terapêuticas e de comunicação profissional-paciente da saúde, capacitando os pacientes a autogerenciar e coordenar seus cuidados de maneira integrada ao tratamento padrão do câncer. Sendo o enfermeiro aquele mais diretamente envolvido no gerenciamento de sintomas em pacientes oncológicos, fica claro o potencial da capacitação deste profissional para usar processos de *coaching* de saúde na promoção de autocuidado e autoeficácia em pacientes oncológicos, contribuindo para o gerenciamento de sintomas e melhora do comportamento doentio.

Salienta-se que o presente estudo teórico articulou a Psiconeuroimunologia com Teorias de Médio Alcance, metodologias e técnicas que podem também ser exploradas em outros contextos interpretativos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As abordagens recentes de PNI têm mostrado um vasto campo de análises para a compreensão das conexões entre os diversos sistemas e as alterações biocomportamentais em pacientes em diferentes contextos, particularmente na área de Oncologia. Tais conexões não devem ser desprezadas ou subestimadas na pesquisa biomédica, pois podem

ser responsáveis por fenômenos ainda não totalmente elucidados. A integração dessas complexas conexões de sistemas biológicos vem se tornando cada vez mais importante e emergente para a Enfermagem Oncológica. Ademais, as intervenções terapêuticas cujos alvos são o eixo neuroimunoendócrino são promissoras para o cuidado de enfermagem personalizado, por sua capacidade de interferir na fisiologia

dos sistemas biológicos e modular a resposta imune dirigida a tumores, conferindo maior cientificidade e autonomia no cuidado aos clientes por enfermeiros. Por fim, intervenções que promovam autoeficácia, como *coaching* de saúde, são ferramentas que podem ser usadas por enfermeiros para favorecer o autogerenciamento de sintomas por pacientes oncológicos.

RESUMO

Objetivo: Discutir a evolução das pesquisas em psiconeuroimunologia do câncer, os avanços no manejo dos *clusters* de sintomas neuropsicológicos e sua interface com teorias de médio alcance e aplicações práticas pela Enfermagem. **Método:** Estudo teórico-reflexivo ancorado em literatura recente, bem como na análise crítica dos autores. **Resultados:** Este é um campo promissor de investigação, que enfatiza a complexidade e a interação dos sintomas, as inter-relações entre os mesmos, os fatores que os influenciam e suas consequências. Subsidiadas por teorias de médio alcance em Enfermagem, como a Teoria dos Sintomas Desagradáveis e a Teoria de Gerenciamento de Sintomas, análises destas inter-relações corroboram os diagnósticos e as intervenções de Enfermagem em Oncologia. **Conclusão:** Propõe-se uma abordagem inovadora para qualificar o cuidado de Enfermagem Oncológica a partir da integração de avanços recentes em psiconeuroimunologia do câncer, teorias de médio alcance de Enfermagem, e ferramentas práticas como *coaching* de saúde. A abordagem proposta pode fortalecer a prática clínica da Enfermagem no manejo dos *clusters* de sintomas neuropsicológicos em oncologia e deve ser integrada na tomada de decisões durante o tratamento oncológico, favorecendo o cuidado centrado na pessoa.

DESCRITORES

Psiconeuroimunologia; Enfermagem Oncológica; Sintomas Concomitantes; Neuroimunomodulação; Neoplasias; Tutoria.

RESUMEN

Objetivo: Discutir la evolución de las investigaciones en psiconeuroinmunología del cáncer, los avances en el manejo de los *clusters* de síntomas neuropsicológicos y su interface con teorías de rango medio y aplicaciones prácticas por la Enfermería. **Método:** Estudio teórico-reflexivo ancorado en literatura reciente, así como en el análisis crítico de los autores. **Resultados:** Este es un campo promisor de investigación, que tiene énfasis en la complejidad y la interacción de los síntomas, las interrelaciones entre ellos, los factores que los influyen y sus consecuencias. Subsidiadas por teorías de rango medio en Enfermería, como la Teoría de los Síntomas Desagradables y la Teoría del Manejo de Síntomas, análisis de estas interrelaciones corroboran los diagnósticos y las intervenciones de Enfermería en Oncología. **Consideraciones Finales:** Se ha propuesto un abordaje innovador para calificar el cuidado de Enfermería Oncológica a partir de la integración de avances recientes en psiconeuroinmunología del cáncer, teorías de rango medio de Enfermería y herramientas prácticas como *coaching* de salud. El abordaje propuesto puede fortalecer la práctica clínica de Enfermería en la gestión de los *clusters* de síntomas neuropsicológicos en oncología y debe ser integrado en las acciones y decisiones durante el tratamiento oncológico que favorezcan el cuidado centrado en las personas.

DESCRIPTORES

Psiconeuroinmunología; Enfermería Oncológica; Síntomas Concomitantes; Neuroinmunomodulación; Neoplasias; Tutoria.

REFERÊNCIAS

1. Ader R. On the development of psychoneuroimmunology. *Eur J Pharmacol.* 2000;405(1-3):167-76. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(00\)00550-1](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(00)00550-1).
2. McDonald GP, O'Connell M, Lutgendorf SK. Psychoneuroimmunology and cancer: a decade of discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. *Brain Behav Immun.* 2013;30(Suppl):S1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.01.003>.
3. Souza RA. The foundations of pedagogy by John Dewey: a reflection on pragmatist epistemology. *Rev Contrap Eletr.* 2012 [citado 2021 Abr 3];12(2):227-33. Disponível em: <https://www6.univali.br/seer/index.php/rc/article/viewFile/2087/2247>.
4. Abrahão CA, Bomfim E, Lopes-Júnior LC, Pereira-da-Silva G. Complementary therapies as a strategy to reduce stress and stimulate immunity of women with breast cancer. *J Evid Based Integr Med.* 2019;24:1-7. DOI: <https://doi.org/10.1177/2515690X19834169>.
5. Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, Tannock IF. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(11):887-99. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc2507>.
6. Kim HJ, Barsevick AM, Fang CY, Miaskowski C. Common biological pathways underlying the psychoneurological symptom cluster in cancer patients. *Cancer Nurs.* 2012;35(6):E1-E20. DOI: <https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e318233a811>.
7. Amorim MHC, Lopes-Júnior LC. Psychoneuroimmunology and nursing research: discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. *Acta Paul Enferm.* 2021;34:e-EDT1. DOI: <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2021EDT1>.
8. Silveira DSC, Veronez LC, Lopes-Júnior LC, Anatriello E, Brunaldi MO, Pereira-da-Silva G. *Lactobacillus bulgaricus* inhibits colitis-associated cancer via a negative regulation of intestinal inflammation in azoxymethane/dextran sodium sulfate model. *World J Gastroenterol.* 2020;26(43):6782-94. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i43.6782>.
9. Lopes-Júnior LC, Olson K, Omena Bomfim E, Pereira-da-Silva G, Nascimento LC, Lima RA. Translational research and symptom management in Oncology Nursing. *British Journal of Nursing.* 2016;25(10):S12-S16. DOI: <https://doi.org/10.12968/bjon.2016.25.10.S12>.
10. Kent S, Bluth RM, Kelley KW, Dantzer R. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends Pharmacol Sci.* 1992;13(1):24-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(92\)90012-u](https://doi.org/10.1016/0165-6147(92)90012-u).

11. Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*. 2007;21(2):153-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.09.006>.
12. Barsevick AM, Whitmer K, Nail L, Beck S, Dudley WM. Symptom cluster research: conceptual, design, measurement, and analysis issues. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(1):85-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.05.015>.
13. Lopes-Júnior LC, Urbano IR, Schuab, SIPC, Pessanha RM, Rosa GS, Lima RAG. Effectiveness of complementary therapies for the management of symptom clusters in palliative care in pediatric oncology: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP*. 2021;55:03709. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2020025103709>.
14. Dantzer R, Meagher MW, Cleeland CS. Translational approaches to treatment-induced symptoms in cancer patients. *Nature Reviews*. 2012;9(7):414-26. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.88>.
15. Goldszmid RS, Trinchieri G. The price of immunity. *Nat Immunol*. 2012;13(10):932-38. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.2422>.
16. Bower JE, Ganz PA, Tao ML, Hu W, Belin TR, Sepah S, et al. Inflammatory biomarkers and fatigue during radiation therapy for breast and prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(17):5534-40. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2584>.
17. Miaskowski C, Dodd M, Lee K, West C, Paul SM, Cooper B, et al. Preliminary evidence of an association between a functional interleukin-6 polymorphism and fatigue and sleep disturbance in oncology patients and their family caregivers. *J Pain Symptom Manage*. 2010;40(4):531-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.12.006>.
18. Reyes-Gibby CC, Wang J, Spitz M, Wu X, Yennurajalingam S, Shete S. Genetic variations in interleukin-8 and interleukin-10 are associated with pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(2):161-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.07.019>.
19. Amorim MH, Rumjanek V. O efeito da intervenção de Enfermagem relaxamento nas células com atividade natural killer em mulheres com câncer de mama. In: Ferraz, CA. VI Colóquio Pan-Americano de Investigação em Enfermagem. Ribeirão Preto: Informativo Latino-Americano de Enfermagem; 199. p. 344.
20. Bomfim EO. Correlações entre citocinas pró e anti-inflamatórias com a fadiga, o padrão de sono e qualidade de vida em crianças e adolescentes com câncer [Dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2014.
21. Lopes-Júnior LC, Pereira-da-Silva G, Silveira DSC, Veronez LC, Santos JC, Alonso JB, et al. The effect of clown intervention on self-report and biomarker measures of stress and fatigue in pediatric osteosarcoma inpatients: a pilot study. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(3):928-40. DOI: <https://doi.org/10.1177/1534735418781725>.
22. Lopes-Junior LC, Silveira DSC, Olson K, Bomfim EO, Veronez LC, Santos JC, et al. Clown intervention on psychological stress and fatigue in pediatric patients with cancer undergoing chemotherapy. *Cancer Nurs*. 2020;43(4):290-99. DOI: <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000690>.
23. Lenz ER, Gift A, Pugh L, Milligan RA. Theory of unpleasant symptoms. In: Peternon SJ, Bredow TS, editors. *Middle range theories: application to nursing research*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2013. p. 68-81.
24. Lopes-Júnior LC, Omena Bomfim E, Nascimento LC, Pereira-da-Silva G, Lima RA. Theory of unpleasant symptoms: support for the management of symptoms in children and adolescents with cancer. *Rev Gaucha Enferm*. 2015;36(3):109-12. DOI: <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2015.03.51465>.
25. Linder L. Analysis of the UCSF Symptom Management Theory: Implications for Pediatric Oncology Nursing. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2010;27(6):316-24. DOI: <https://doi.org/10.1177/1043454210368532>.
26. Smith L. Integrative health coach training: a model for shifting the paradigm toward patient-centricity and meeting new national prevention goals. *Glob Adv Health Med*. 2013;2(3):66-74. DOI: <https://doi.org/10.7453/gahmj.2013.034>.
27. Hayes E, Kalmakis KA. From the sidelines: coaching as a nurse practitioner strategy for improving health outcomes. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2007;19(11):555-62. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2007.00264.x>.
28. Nguyen LT, Alexander K, Yates P. Psychoeducational intervention for symptom management of fatigue, pain and sleep disturbance cluster among cancer patients: a pilot quasi-experimental study. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(6):1459-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.02.019>.
29. Chan CWH, Richardson A, Richardson J. Managing symptoms in patients with advanced lung cancer during radiotherapy: results of a psychoeducational randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(2):347-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.04.024>.
30. Lovell MR, Luckett T, Boyle FM, Phillips J, Agar M, Davidson PM. Patient education, coaching, and self-management for cancer pain. *J Clin Oncol*. 2014;32(16):1712-20. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.4850>.

