

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

3

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

3

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena

Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto

Prof^ª Dr^ª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
 Prof^ª Dr^ª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes
 Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza
 Prof^ª Dr^ª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
 Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
 Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
 Prof^ª Dr^ª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
 Prof^ª Dr^ª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
 Prof^ª Dr^ª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
 Prof^ª Dr^ª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
 Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Prof^ª Dr^ª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof^ª Dr^ª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
 Prof^ª Dr^ª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
 Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
 Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia
 Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia Prof^ª Dr^ª Lara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
 Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
 Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr
 Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
 Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
 Prof^ª Dr^ª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
 Prof^ª Dr^ª Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal
 Prof^ª Dr^ª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá
 Prof^ª Dr^ª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Prof^ª Dr^ª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
 Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas Prof^ª Dr^ª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Prof^ª Dr^ª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
 Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
 Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio
 Prof^ª Dr^ª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
 Prof^ª Dr^ª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
 Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Prof^ª Dr^ª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
 Prof^ª Dr^ª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
 Prof^ª Dr^ª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
 Prof^ª Dr^ª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
 Prof^ª Dr^ª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria
 Prof^ª Dr^ª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
 Prof^ª Dr^ª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Prof^ª Dr^ª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof^ª Dr^ª Welma Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Genética: molecular, humana e médica 3

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Mariane Aparecida Freitas
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
G328	<p>Genética: molecular, humana e médica 3 / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-0979-3 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.793230501</p> <p>1. Genética. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizador). II. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 576</p>
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

Atena Editora
 Ponta Grossa – Paraná – Brasil
 Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

Podemos definir a genética como a parte da ciência que estuda a hereditariedade, assim como a estrutura e função dos genes e a variação dos seres vivos. Através da genética podemos compreender os mecanismos e leis que regem a transmissão das características através das gerações. Essa genética clássica quando aprofundada revela outras subáreas, como a genética molecular que tem as suas fundações na genética clássica, mas dá um enfoque maior à estrutura e função dos genes ao nível molecular, abordando o DNA, genes e o genoma que controlam todos os processos vivos, nos ajudando na compreensão da biologia humana em saúde e doença.

Outra subárea de importância é a genética humana, que tem como estratégia descrever o estudo da transmissão genética em seres humanos, englobando a genética clássica propriamente dita, a citogenética, a bioquímica, genética populacional, genética do desenvolvimento etc. Por fim a genética médica ou genética clínica é a especialidade que lida com o diagnóstico, tratamento e controle dos distúrbios genéticos e hereditários. É uma área que enfoca não só o paciente mas também toda a família, principalmente por meio do aconselhamento genético.





Além das três subáreas que destacamos acima a genética compreende um leque outras áreas específicas, no entanto ao mencionar a genética humana, molecular e médica estamos abrindo caminho para o segundo volume do livro publicado dentro do contexto dessas definições.

É muito nítido que nos últimos anos a genética tem influenciado diversas pesquisas promissoras em todo o mundo, contribuindo de forma significativa em diversas áreas e principalmente na saúde e aliada à revolução tecnológica essa tem contribuído muito com o avanço no campo da pesquisa.

Assim, esperamos que mais uma vez o conteúdo deste material possa somar de maneira significativa aos novos conceitos aplicados à genética, influenciando e estimulando cada vez mais a pesquisa nesta área em nosso país. Desejamos que este terceiro volume seja tão recomendado e lido assim como os dois outros volumes anteriores. E por fim parabenizamos cada autor pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, e principalmente à Atena Editora por permitir que o conhecimento seja difundido e disponibilizado para que as novas gerações se interessem cada vez mais pelo ensino e pesquisa em genética.

Desejo a todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

CAPÍTULO 1	1
A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E SUAS IMPLICAÇÕES NO CAMPO DA GENÉTICA	
Benedito R. da Silva Neto	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7932305011	
CAPÍTULO 2	9
FATORES GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS ENVOLVIDOS NO TRATAMENTO DA DOR PELO MINDFULNESS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	
Adriana Peixoto Cardoso Guerra	
Thais Cidália Vieira Gigonzac	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7932305012	
CAPÍTULO 3	23
O PAPEL DE SOCS3 EM DISTÚRBIOS METABÓLICOS NA HEPATITE C CRÔNICA: REVISÃO DA LITERATURA	
Thais de Oliveira Consuli	
Luísa Hoffmann	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7932305013	
CAPÍTULO 4	39
OBESIDADE MONOGÊNICA NÃO SINDRÔMICA: DOS GENES À TERAPIA	
Kaio Cezar Rodrigues Salum	
Fabiana Barzotto Kohlrausch	
Ana Carolina Proença da Fonseca	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7932305014	
SOBRE O ORGANIZADOR	57
ÍNDICE REMISSIVO	58

FATORES GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS ENVOLVIDOS NO TRATAMENTO DA DOR PELO MINDFULNESS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Data de aceite: 02/01/2023

Adriana Peixoto Cardoso Guerra

Mestranda em Genética pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil. Fisioterapeuta da Clínica Care

Thaís Cidália Vieira Gigonzac

Professora Doutora no Programa de Pós-graduação pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil. Laboratório de Citogenética Humana e Genética molecular

RESUMO: *Introdução:* A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada ao dano tecidual real ou potencial e a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece a dor como uma preocupação global de saúde pública devido a prevalência de 30% no mundo. Nos últimos anos, aumentaram as buscas pelo Mindfulness, por indivíduos com dor, já que o mesmo diminui a percepção da dor e aumenta a sua tolerabilidade. No entanto, os fatores epigenéticos, neurobiológicos e bioquímicos associados a essa melhora ainda são desconhecidos e são objetos de muitos estudos e pesquisas. *Objetivo:* O objetivo desse estudo foi identificar os fatores

genéticos e/ou epigenéticos envolvidos na prática do Mindfulness nesses indivíduos. *Métodos:* As buscas foram feitas no PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Cochrane Library e Embase, seguindo as diretrizes do PRISMA. *Resultados:* Foram incluídos sete estudos, sendo dois com indivíduos fibromiálgicos, dois com indivíduos com câncer e três com indivíduos submetidos a dor, estresse, imagens aversivas. Houve relatos de desacetilação rápida das histonas, expressão negativa e positiva de genes, desregulação de citocinas pró-inflamatórias e antiinflamatórias, além de alterações nos telômeros. *Conclusão:* Conclui-se que os principais fatores epigenéticos foram as modificações rápidas das histonas, a regulação negativa da expressão dos genes pró-inflamatórios, (DRD-5), a desregulação das citocinas pró inflamatórias e antiinflamatórias e alterações dos telômeros. É perceptível que as pesquisas são incompletas a respeito do tema, já que precisam de um tempo maior para a sua aplicabilidade e para que hajam as modificações epigenéticas nos indivíduos.

PALAVRAS-CHAVE: Dor. Expressão gênica. Meditação.

GENETIC AND EPIGENETIC FACTORS INVOLVED IN THE TREATMENT OF PAIN BY MINDFULNESS: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: *Introduction:* Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage and the World Health Organization (WHO) recognizes pain as a global public health concern due to a prevalence of 30% worldwide. In recent years, searches for Mindfulness have increased by individuals with pain, as it decreases the perception of pain and increases its tolerability. However, the epigenetic, neurobiological and biochemical factors associated with this improvement are still unknown and are the subject of many studies and research. *Objective:* The objective of this study was to identify the genetic and/or epigenetic factors involved in the practice of Mindfulness in these individuals. *Methods:* Searches were performed in PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Cochrane Library and Embase, following PRISMA guidelines. *Results:* Seven studies were included, two with individuals with fibromyalgia, two with individuals with cancer and three with individuals submitted to pain, stress, and aversive images. There have been reports of rapid histone deacetylation, negative and positive gene expression, dysregulation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, in addition to telomere alterations. *Conclusion:* It is concluded that the main epigenetic factors were rapid histone modifications, downregulation of pro-inflammatory gene expression (DRD-5), dysregulation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and telomere alterations. It is noticeable that the researches are incomplete on the subject, since they need a longer time for their applicability and for there to be epigenetic changes in individuals.

KEYWORDS: Pain. Gene expression. Meditation.

INTRODUÇÃO

O Mindfulness baseado na redução do stress (MBSR), é definido por um treinamento da mente e corpo caracterizado por estimular a área cerebral responsável pela atenção no momento presente, o que facilita a ativação das áreas cerebrais cognitivas e emocionais, o equilíbrio dos sistemas simpático, parassimpático e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), diminuição da liberação excessiva de cortisol, melhorando o relaxamento mental e físico, o foco, a atenção, a recompensa e as emoções, ajudando o mesmo a lidar com a dor e as limitações físicas, emocionais e cognitivas, já que os caminhos da dor apresentam-se conectados com as áreas afetivas e cognitivas¹. O Mindfulness também tem efeitos positivos nas alterações neuroplásticas relacionadas à idade, trazendo benefícios quanto à longevidade e nos transtornos de humor, diminuindo os índices de ansiedade e depressão^{2,3}. Essa redução do estresse, que significa na diminuição de cortisol e adrenalina no sangue, também implica na melhora do sono, reduz o uso de medicamentos, reduz a pressão arterial e a frequência cardíaca, fatores que primeiro se alteram em indivíduos com dor e estresse.

Estudos recentes reforçam a relação entre o Mindfulness e os fatores ou mecanismos epigenéticos que interferem na regulação da expressão gênica por modificações químicas, tais como a metilação do DNA e da cromatina, modificação das histonas e dos RNAs não

codificadores^{4,5-9}. Sendo assim a expressão negativa ou positiva de determinados genes, associados a uma maior ou menor sensibilidade a dor crônica podem ser moduladas, influenciando diretamente no aparecimento ou na permanência da dor. Como exemplo disso temos o gene *COMT*, citado em diversos estudos relacionados à dor. Outro mecanismo epigenético relacionado ao Mindfulness é o espessamento ou manutenção dos telômeros, observados em praticantes de Mindfulness de vários anos. Estudos apontam a relação desse mecanismo com o aumento na longevidade, pois os telômeros espessados diminuem as quebras de DNA, ajudando a preservar o material genético dos mesmos^{1,2,4,10,11}.

Dessa forma estudos relacionando a prática de Mindfulness, com os fatores e/ou mecanismos epigenéticos em indivíduos com dor, estresse e ansiedade contribuirão para as evidências científicas, sustentando e auxiliando no bem estar desses indivíduos e trazendo para os profissionais afins uma possibilidade de amenizar ou solucionar os transtornos emocionais, cognitivos e físicos que estão correlacionados nos indivíduos portadores de dor.

Apesar da relevância do entendimento dos fatores e mecanismos epigenéticos e/ou os estudos ou genéticos associados à prática de Mindfulness, ainda são escassos e desafiadores. Uma das dificuldades da pesquisa nessa temática é justamente avaliar esses efeitos e monitorar os protocolos de intervenção com confiabilidade nos resultados. Esses estudos demandam tempo e investimentos consideráveis, tornando o assunto um desafio para a comunidade científica.

Desta forma, o objetivo desse estudo foi abordar os fatores e mecanismos genéticos e/ou epigenéticos envolvidos na prática do Mindfulness em indivíduos com dor.

METODOLOGIA

Trata-se de um artigo científico resultante de uma Revisão Sistemática, cujo protocolo está no site de registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas (*International prospective register of systematic reviews* – PROSPERO), com o ID: CRD42020167511, estruturado de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analyses - PRISMA¹².

Os critérios de elegibilidade dos estudos selecionados, incluíram indivíduos de ambos os sexos, de qualquer idade, classe social, etnia, escolaridade, localização geográfica e com relatos de dor ou com doenças crônicas.

A intervenção selecionada dentro dos critérios de elegibilidade foi o protocolo de Mindfulness ou técnicas de áreas afins, com ou sem grupo de comparação.

Os resultados ou desfechos esperados se basearam primeiramente em quais os principais fatores epigenéticos e genéticos estariam envolvidos na prática de Mindfulness e posteriormente, quais os outros fatores como os moleculares, bioquímicos, neurobiológicos seriam modificados após a prática de Mindfulness.

No desenho desse estudo foram incluídos ensaios clínicos, sendo eles qualitativo ou quantitativo, de qualquer localização geográfica, nos idiomas inglês, português, espanhol e francês, afim de ampliarmos ainda mais as buscas. As pesquisas desse estudo não foram limitadas por ano de publicação, por se tratar de um campo relativamente novo e com poucos estudos concluídos e registrados. Foram excluídas revisões de literatura, estudos observacionais, bem como editoriais, cartas e resumos de congressos.

As estratégias de busca foram feitas nas principais bases de dados PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Cochrane Library e Embase. Foram incluídos na pesquisa artigos da “literatura cinzenta” pela Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações – BDTD.

Após as várias tentativas de combinações de descritores, foram utilizadas as palavras-chave ou descritores finais: “*Mindfulness*” OR “*MBSR*” OR “*meditation*” OR “*MBCT*” OR “*M-BCT*” AND “*pain*” AND “*epigenetic*” OR “*epigenomic*” OR “*epigen*” OR “*methylation*” OR “*gene* expression*”, que fazem parte dos termos médicos Medical Subject Headings (MeSH), descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Todos os processos de seleção e extração de dados foram realizados e analisados por uma dupla de revisores (APCG e TCVG), de modo independente, no qual havendo discordância entre ambos, os casos foram resolvidos por consenso. No entanto, não foi necessário um terceiro revisor para solucionar divergências. Os dados obtidos foram registrados com o auxílio do *software* específico de gerenciamento de referências EndNote Web a fim de facilitar a organização dos resultados dos registros finais.

A seleção ocorreu em quatro fases: a de *identificação*, com levantamento de todos os artigos, identificação e remoção dos estudos duplicados; a de *seleção*, com a leitura dos títulos e dos resumos dos artigos, e a exclusão dos que não estavam de acordo com os critérios de inclusão; a de *elegibilidade*, com a leitura dos artigos completos e a seleção dos que atendiam a todos os critérios de elegibilidade (Participantes, Intervenção, Comparação, Resultados, Desenho do Estudo); a de *inclusão*, com os relatos incluídos em síntese quantitativa e qualitativa. Assim, o diagrama de fluxo (modelo PRISMA), foi preenchido de acordo com o modelo de Moher et al.¹², seguindo as suas respectivas fases, que foram realizadas de janeiro a novembro de 2020, de acordo com o modelo ilustrado na Figura 1. O total de estudos elegíveis formou uma base de artigos completos como resultado final dessas buscas estruturando a revisão sistemática.

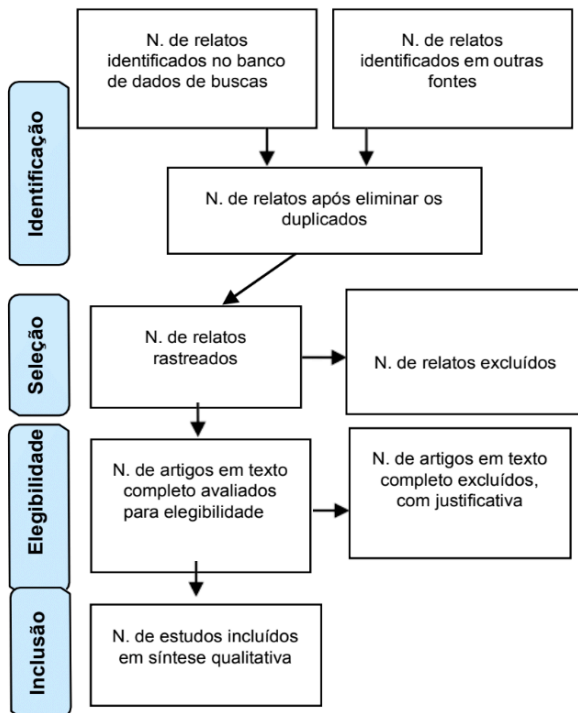


Figura 1. Modelo de diagrama de fluxo PRISMA

Os relatos científicos encontrados foram registradados em uma tabela quantitativa contabilizando os artigos selecionados, o sexo feminino, ambos os sexos, patologias e técnicas e a síntese qualitativa foi registrada em duas tabelas, sendo que a primeira relaciona os mecanismos epigenéticos com as técnicas e a segunda relaciona a patologia com as técnicas utilizadas, o número de participantes e o tipo de estudo. As Tabelas 2, 3 e 4 com os dados dos estudos estão preenchidas e inseridas nos resultados deste estudo.

Para avaliar o risco de viés dos estudos selecionados, foram utilizadas as ferramentas do Instituto Joana Briggs - JBI, uma lista de verificação de avaliação crítica para testes randomizados controlados. O risco de viés, foi classificado em “alta qualidade” e baixo risco de viés, os que atenderam aos requisitos do JBI em maior ou igual a 80%; em “média” qualidade e risco de viés moderado, os que atenderam aos requisitos em maior ou igual a 50% e menor que 80%; em “baixa” qualidade e alto risco de viés, aos que atenderam abaixo de 50%. Foram analisados 13 domínios, dispostos e pontuados em uma Tabela, com a opção de apenas uma resposta para as 4 opções que foram disponibilizadas, tais como: Sim (S), Não (N), Obscuro (O) e Não definido (ND).

RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 95 registros de estudos afins no banco das bases de dados, PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Crocchane Library e Embase e 8 na Biblioteca de Dissertações e Teses de Doutorado – BDTD. Foram excluídos 32 estudos duplicados, ficando 71 para a próxima fase, além de 25 na fase de leitura dos títulos e 17 na leitura dos resumos, por não atenderem aos critérios de inclusão, ficaram apenas 29 registros. Com a leitura dos estudos completos, foram excluídos 22 registros e por fim, foram selecionados

7 estudos randomizados que preencheram os critérios de inclusão, para a síntese qualitativa dos dados finais, conforme a Figura 2.

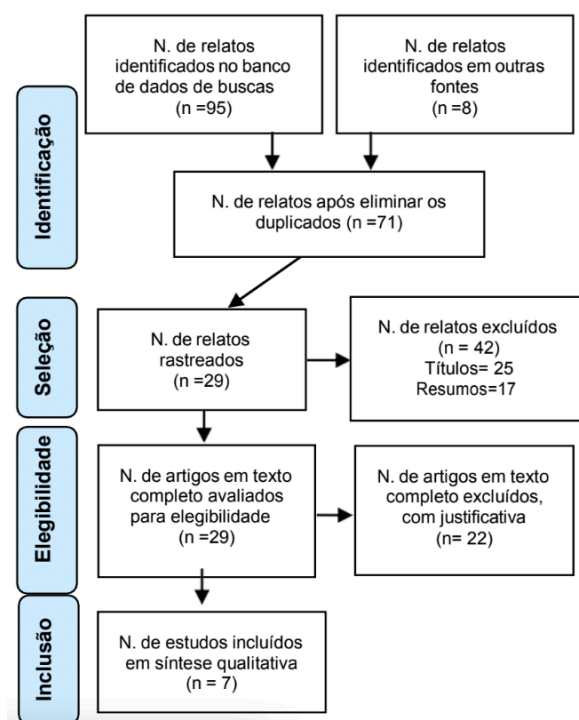


Figura 2. Esquema do PRISMA resumindo o processo de obtenção de dados

Os 7 estudos incluídos envolveram um total de 495 participantes de ambos os sexos. A distribuição dos 495 pacientes incluídos caracterizou-se por 250 mulheres com fibromialgia, 157 mulheres com câncer de mama, 88 indivíduos submetidos à dor ou estresse. Dos 7 estudos incluídos nesta revisão sistemática, 3 usaram a técnica de MBSR, sendo que destes últimos, apenas 1 a utilizou de forma isolada e 2 as utilizaram associada ao TAU, a TAU sozinha e a TAU associada ao FibroQoI. Nos 4 demais estudos inclusos,

1 usou a técnica de Respiração e Meditação; 1 Meditação, gratidão, oração e outros; 1 a técnica de aceitar e reagir e por fim, 1 a técnica de SCT, cuidados médicos e TAU (Tabela 1).

	Quantidade (n°s)
Artigos encontrados	7
Indivíduos	495
Sexo feminino	407
Ambos os sexos	88
Patologias	2
Técnicas	7

Tabela 1. Categorização dos dados encontrados nos artigos selecionados

Os resultados obtidos com esse estudo estão organizados e melhor visualizados a seguir nas Tabelas 2 e 3.

Autor	Título	Ano	Técnica	Mecanismos epigenéticos
1. Andrés-Rodriguez et al.	Vias imunoinflamatórias e alterações clínicas empacientes com Fibromialgia tratados com redução do estresse na atenção plena(MBSR): Um ensaio clínico randomizado e controlado	2019	TAU+MBSR TAU isolado	Modulação dascitocinas inflamatórias (vias imunoinflamatórias)
2. Esh et al.	Aspectos neurobiológicos da atenção plena naautorregulação da dor: Resultados inesperados de um ensaio randomizado controlado e possíveis implicações para a pesquisa de meditação	2017	Respiração+ Consciência corporal (Meditação)	Não identificado
3. Hosseni etal.	A perspectiva islâmica da eficácia da intervençõespiritual na saúdebiopsicológica exibida pela expressão gênica em pacientes com Câncer de mama	2016	Intervenção espiritual (Meditação, oração, gratidão e outros)	Modulação da expressão doreceptor do gene de dopamina,DRD1-5
4. Kaliman etal.	Mudanças rápidas nas histonas desacetilases e expressão de genes inflamatórios emmeditadores experientes	2015	Meditação	Mudanças rápidasna expressãogênica na cromatina, alterações das modificações dashistonas e a modulação de genes pró-inflamatórios
5. Kober et al.	Que seja: A aceitação atenta regula dor e emoção	2019	Aceitação consciente	Não identificado

6. Stoerkel et al.	Eficácia de um Kit de ferramentas de autocuidado para pacientes cirúrgicos com Câncer de mama em uma instalação militar de tratamento	2018	TAU TAU+SCT	Modulação das citocinas inflamatórias
7. Feliu-Soler et al.	Custo-utilidade e sustentação biológica da redução do estresse baseada na atenção plena (MBSR) versus um programa psicoeducacional (FibroQol) para Fibromialgia: Um ensaio clínico randomizado de 12 meses (EUDAIMON)	2016	TAU+MBSR TAU+FibroQol TAU isolado	Modulação das citocinas inflamatórias

Tabela 2. Mecanismos epigenéticos relacionados ao Mindfulness

Autor	Ano	Patologia	Tipo de Estudo	N	Técnica
1. Andrés-Rodríguez et al.	2019	Fibromialgia	Randomizado	70	TAU+MBSR TAU isolado
2. Esh et al.	2017	Indivíduos submetidos à dor	Randomizado	31	Respiração+Consciência corporal (Meditação)
3. Hosseini et al.	2016	Câncer de mama	Experimental e controle	57	Intervenções espirituais (Meditação, oração,
4. Kaliman et al.	2015	Indivíduos submetidos ao estresse	Experimental e controle	40	Meditação
5. Kober et al.	2019	Indivíduos submetidos a estímulos dolorosos, quentes, a imagens neutras e negativas	Experimental, sem grupo controle	17	Aceitação consciente, gratidão e outros)
6. Stoerkel et al.	2018	Câncer de mama	Randomizado, controlado, não cego	100	TAU TAU+SCT
7. Feliu-Soler et al.	2016	Fibromialgia	Randomizado	180	TAU+MBSR TAU+FibroQol TAU isolado

Tabela 3. Técnicas de Meditação relacionadas às patologias crônicas

DISCUSSÃO

Os estímulos ambientais influenciam diretamente a maioria das funções corporais, alterando-as positivamente ou negativamente, no que se diz respeito à responsividade ao estresse e dor e também ao comportamento^{1,13}.

As descobertas desse estudo enfatizadas no estudo de Kaliman et al.¹³, foram a detecção da expressão reduzida de genes de histona desacetilase, *HDAC2*, *3* e *9*, as alterações na modificação global das histonas, H4ac e H3K4me3. A regulação desses genes *HDACs* representa um grande potencial terapêutico das intervenções baseadas na atenção plena, semelhantes aos direcionadas por diferentes drogas anti-inflamatórias. Esse resultado é altamente benéfico, pois adotar o Mindfulness, implica em um tratamento eficaz, mais barato e com menor toxicidade e risco à saúde.

É importante ressaltar a diminuição da expressão de genes pró-inflamatórios, *RIPK2* e *COX2* que houve no grupo ativo em relação ao controle, resultados estes animadores, devido à expressão negativa dos genes causadores da inflamação, o que significa diminuí-las e conseqüentemente gerar menor percepção da dor¹⁴. Ainda foi relatada nesse mesmo estudo a expressão de *RIPK2* e *HDAC2* genes que foram associados a uma recuperação mais rápida do cortisol, em um teste de estresse social, em ambos os grupos. É o que os praticantes de Mindfulness buscam para ter um maior controle do estresse, de possíveis dores e de uma maior longevidade, sendo a taxa de alívio/resposta da meditação de 49%^{1,2,6,10,11,15,16}.

Bishop et al.¹ corroboram com os dados citados acima, quando afirmam que reduções nos marcadores de reatividade ao estresse, como o cortisol, têm sido observados como resultado de um programa de atenção plena em indivíduos com dores crônicas (TEPT), implicando efeitos por meio do eixo HPA (hipotálamo- hipófise-adrenal). Os mesmos investigaram a metilação de *SLC6A4* e *FKBP5* genes antes e depois do Mindfulness-MBSR e sua hipótese é que a redução da metilação em *SLC6A4* e *FKBP5* se associou a uma melhor resposta a esse tratamento. Este estudo infere que a metilação de *FKBP5* pode ser regulada positivamente por intervenções meditativas, facilitando a diminuição do estresse por meio da regulação de *FKBP5* sobre a hiperatividade de glicocorticóides para diminuir o estresse à reversão de desmetilação de *FKBP5*, sendo válido assim destacar o grande potencial do Mindfulness sobre os genes que regulam o eixo HPA.

Segundo Argentieri et al.¹⁷, o eixo HPA é considerado o principal sistema neuroendócrino que controla a reatividade ao estresse. Um número crescente de estudos identificou a metilação do DNA de genes no eixo HPA como um importante mecanismo epigenético através do qual a exposição a ambientes físicos e sociais estressantes pode alterar a regulação de glicocorticóides. No entanto, a interrupção ou a desregulação desse sistema pode levar ao aumento de risco de doenças^{5-8,17}.

Um importante estudo de Buric et al.¹⁸ relata que os fatores de transcrição mais estudados são os relacionados ao estresse e à inflamação, sendo o principal deles o fator nuclear Kappa B (NF-κB), que é produzido quando o estresse ativa o sistema nervoso simpático (SNS). NF-κB transforma estresse em inflamação, e realçam a expressão positiva dos genes que codificam as citocinas inflamatórias, no entanto menor atividade de NF-κB sugere níveis menores da inflamação. Na análise de dezoito artigos utilizados no estudo desses mesmos autores, foi relatado que a meditação e suas variações neutralizam os efeitos do estresse no sistema imunológico, que genes e vias pró inflamatórias são desregulados, expressando-se negativamente e que 81% dos estudos que mediram as atividades de genes relacionados à inflamação e/ou NF-κB apresentaram regulação negativa significativa, que pode ser entendida como uma reversão da assinatura molecular dos efeitos do estresse crônico¹⁹⁻²¹.

No estudo de Kaliman et al.¹³, as informações inferem os mecanismos epigenéticos

relacionados aos indivíduos envolvidos no Mindfulness, especialmente a modificação rápida das histonas, um dos principais mecanismos epigenéticos a nível celular. Esse estudo contribui de forma robusta, pois ainda possuímos uma míope possibilidade de uma base epigenética para os mecanismos envolvidos nos efeitos da meditação da atenção plena nas evidências já existentes. Portanto, há uma necessidade novos estudos para discutir-se eventos tão relevantes na compreensão da epigenética, meditação e dor.

No estudo de Hosseini et al.²², levantou o questionamento das mudanças nas expressões dos receptores gênicos em indivíduos submetidos a uma intervenção espiritual envolvendo a meditação e afins. Houve uma redução significativa na expressão do receptor do gene de dopamina (*DRD1-5*), neurotransmissor que influencia as nossas emoções, aprendizado, humor e atenção, liberada em várias atividades prazerosas, como o Mindfulness²³. Em situações de estresse há o seu aumento, uma hipervigilância, diminuição da função serotoninérgica²⁴. A redução significativa na expressão do *DRD1-5*, é uma resposta positiva ao Mindfulness, pois reduz o nível de estresse, fator que amplifica a dor no organismo, melhora a saúde mental e a qualidade de vida, reduz a proliferação celular e melhora a prevenção e o tratamento dessas mulheres com Câncer.

O estudo de Andrés-Rodríguez et al.²⁵ afirmam que as mudanças nos níveis e na regulação de genes e citocinas inflamatórias e antiinflamatórias foram relatadas após treinamento de Mindfulness em diversas patologias clínicas e não clínicas, bem como no Câncer, depressão e estresse, sendo válido dar ênfase na análise dos biomarcadores imunológicos, tais como a IL-6, CXCL8, IL-10 e hsCRP.

As descobertas encontradas são de que o Mindfulness-MBSR previne a tendência de IL-10 diminuir, o que significa que essa citocina vai ajudar a manter os níveis inflamatórios diminuídos, podendo assim regular a dor. O Mindfulness modula os biomarcadores imunológicos selecionados e específicos para àqueles que diminuem os processos pró-inflamatórios, responsáveis pela dor e inflamação^{26,27}.

Nos estudos de Stoerckel et al.²⁸, houve uma diminuição significativa da ansiedade que ocorreram no grupo de SCT, no qual um dos seus braços era a meditação, além da diminuição da percepção da dor e fadiga, e diminuição das citocinas inflamatórias.

Sob o aspecto positivo da meditação na diminuição das citocinas inflamatórias, Andrés-Rodríguez et al.²⁵ alinham-se com Stoerckel et al.²⁸, mostrando assim um bom caminho para reconhecermos a boa responsividade do Mindfulness.

O estudo em andamento, de Carlson et al.²⁹, com participantes com câncer submetidos ao MBCR e ao Tai Chi/Qigong (TCQ), investiga biomarcadores como o cortisol, as citocinas inflamatórias, as variações de frequência cardíaca e pressão arterial, o comprimento dos telômeros e a expressão gênica, importantes na regulação biológica e antineoplásica essencial, sensíveis às práticas meditativas⁴. É importante lembrar que estudos que envolvam o Mindfulness, a dor e os mecanismos epigenéticos exigem mais tempo, devido a critérios, adaptação, disciplina e aceitação dos participantes, além dos

mecanismos epigenéticos levarem tempo para se adaptarem a nível molecular, por isso os poucos estudos conclusivos e robustos acerca do tema. O estudo dos referidos autores apresentou consistência com os estudos de Andrés- Rodriguez et al.²⁵, Stoerckel et al.²⁸, Feliu- Soler et al.³⁰, Kaliman et al.¹³ quando falam sobre o cortisol e as citocinas inflamatórias como biomarcadores após treinamento meditativo.

No estudo Feliu-Soler et al.³⁰, foram pesquisados os níveis de biomarcadores inflamatórios específicos e fizeram uma avaliação abrangente para coletar variações: funcionais, de qualidade de vida, do sofrimento, dos custos e das alterações psicológicas, além de ser aplicado um kit multiplex de citocinas de alta sensibilidade como IL-6, IL-8, IL-10 e PCR, para verificar os seus níveis. No geral, esses resultados colaboram com a eficiência do MBSR em relação ao FibroQoL e TAU, o que era de se esperar baseados nos autores que defendem os benefícios do Mindfulness nos indivíduos com dor, que afirmam diminuir a percepção da dor, melhorando a tolerabilidade a ela, além de alterar os níveis de estresse, ansiedade e depressão^{2,6,10,11,14,15}. Infere-se com esses dados, que as técnicas de Mindfulness estão associadas a uma diminuição do estresse e queixas nos transtornos do humor, como ansiedade e depressão e que estão alinhados com os estudos de Hilton et al.¹⁰ e Nunes³¹ que afirmam que a ansiedade e afins podem ter impactos negativos nos processos cognitivos da percepção e enfim devem ser controlados pelo Mindfulness. Além disso, as citocinas pró-inflamatórias encontrarem-se diminuídas e desreguladas, devido à regulação dos genes que as produzem, como já citada anteriormente.

Kober et al.³², realçaram a aceitação consciente que faz parte do Mindfulness, como benéfica na melhora os níveis de ansiedade, depressão, dor crônica, qualidade de vida nos indivíduos com câncer e em outras condições crônicas, além de reduzir a expressão dos genes pró-inflamatórios, assim como outros biomarcadores relacionados à saúde e a longevidade³³.

Essas descobertas estabelecem a base para futuros estudos que avaliem ainda mais os mecanismos epigenéticos e neurais pelos quais diferentes formas de Mindfulness modulam a dor e a inflamação. No entanto, não há dados robustos e conclusivos disponíveis atualmente sobre a possibilidade de uma base epigenética que expliquem os mecanismos moleculares envolvidos nos efeitos da meditação da atenção plena e na diminuição da dor. Acredita-se que é por ser uma área muito nova e sem estudos bem delineados que nos façam entender o quadro completo dos mecanismos envolvidos nesse processo. Espera-se, que estudos de coorte comparativos de longo prazo se multipliquem, para investigar todo o potencial do Mindfulness relacionado aos mecanismos e/ou fatores epigenéticos e que possam melhor explicar o aumento à tolerabilidade e menor percepção da dor.

CONCLUSÃO

Os fatores genéticos e epigenéticos encontrados nesse artigo foram as modificações

rápidas das histonas, além de serem encontrados biomarcadores moleculares muito importantes para observarmos a responsividade dos protocolos de Mindfulness, tais como a regulação negativa da expressão dos genes pró inflamatórios, como o receptor do gene de dopamina DRD-5 e a desregulação das citocinas pró inflamatórias e antiinflamatórias.

Estudos genéticos e futuros visam identificar de forma mais delineada e específica quais são os fatores e mecanismos epigenéticos que consolidam os vários efeitos benéficos que o Mindfulness proporciona aos indivíduos portadores da dor. O que foi encontrado ainda é muito pouco para nos direcionar, de uma forma mais robusta para o tratamento desses indivíduos.

REFERÊNCIAS

1. Bishop JR, Lee AM, Mills LJ, Thuras PD, Eum S, Clancy D, et al. Methylation of FKBP5 and SLC6A4 in Relation to Treatment Response to Mindfulness- Based Stress Reduction for Posttraumatic Stress Disorder. *Front Psychiatry*. 2018 Sep; 18(9): 1-11.
2. Gu Q, Hou JC, Fang XM. Mindfulness Meditation for Primary Headache Pain: A Meta-Analysis. *Chin Med J*. 2018; 131(7): 829-38.
3. Kabat-Zinn J, Lipworth L, Burney R. The clinical use of mindfulness meditation for self-regulation of chronic pain. *J Behav Med*. 1985 Jun; 8(2): 163-90.
4. Chaix R, Alvarez-López MJ, Fagny M, Lemee L, Regnault B, Davidson RJ, et al. Epigenetic clock analysis in long-term meditators. *Psychoneuroendocrinology* 2017 Nov; 85: 210-4.
5. Bortolluzi A. Neurobiologia dos transtornos de ansiedade em adolescentes: análise de polimorfismos do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do metiloma do DNA ao longo do tempo [Tese de Doutorado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016. 93p.
6. Zannas AS, Wiechmann T, Gassen NC, Binder EB. Gene–Stress–Epigenetic Regulation of FKBP5: Clinical and Translational Implications. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41(1): 261-74.
7. Needham BL, Smith JA, Zhao W, Wang X, Mukherjee B, Kardia SLR, et al. Life course socioeconomic status and DNA methylation in genes related to stress reactivity and inflammation: The multi- ethnic study of atherosclerosis. *Epigenetics* 2015; 10(10): 958-69.
8. Palma-Gudiel H, Córdova-Palomera A, Leza JC, Fañanás L. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality: A critical review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Aug; 55: 520-35.
9. Bottoni A. Alterações Epigenéticas e Mindfulness: Uma revisão integrativa [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2020. 46p.
10. Hilton L, Hempel S, Ewing BA, Apaydin E, Xenakis L, Newberry S, et al. Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2017; 51(2): 199-213.
11. Grossman P, Niemann L, Schmidt S, Walach H. Mindfulness-based stress reduction and health benefits: A meta- analysis. *J Psychosom Res*. 2004 Jul; 57(1): 35-43.

12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BJM* 2009 Jul; 339: 1-8.
13. Kaliman P, Alvarez-López MJ, Cosín- Tomás M, Rosenkranz MA, Lutz A, Davidson RJ. Rapid changes in histone deacetylases and expression of inflammatory genes in experienced meditators. *Psychoneuroendocrinology* 2015 Feb; 40: 96-107.
14. Teixeira FZ. Meditação e educação física: que relação é essa? [Trabalho de Conclusão de Curso]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016. 76p.
15. Zeidan F, Martucci KT, Kraft RA, Gordon NS, McHaffie JG, Coghill RC. Brain Mechanisms Supporting the Modulation of Pain by Mindfulness Meditation. *J Neurosci*. 2011 Apr; 31(14): 5540-8.
16. Teixeira RJ. Programa de Redução do Stress Baseado no Mindfulness em Estudantes de Medicina: reflexão sobre os efeitos e implicações para o apoio psicológico In Anais do 1º Congresso Nacional de RESAPES-AP, 2010; Lisboa, Portugal.
17. Argentieri MA, Nagarajan S, Seddighzadeh B, Baccarelli AA, Shields AE. Epigenetic Pathways in Human Disease: The Impact of DNA Methylation on Stress-Related Pathogenesis and Current Challenges in Biomarker Development. *EBioMedicine* 2017; 18: 327-50.
18. Buric I, Farias M, Jong J, Mee C, Brazil IA. What Is the Molecular Signature of Mind– Body Interventions? A Systematic Review of Gene Expression Changes Induced by Meditation and Related Practices. *Front Immunol*. 2017; 8: 1-17.
19. Albuquerque AO. Redução da reação oxidativa sistêmica e hepática ocasionada por estresse crônico moderado imprevisível em ratos tratados com eletroacupuntura e trans-anetol [Tese de Doutorado]. Ceará: Universidade Federal do Ceará; 2020. 116p.
20. Oliveira BH. Terapia por diodo emissor de luz 630 nm reduz hiperalgesia mecânica inflamatória por meio da ativação de receptores endotelinérgicos/ opioidérgicos: análise da influência da potência em camundongos machos e fêmeas [Dissertação de Mestrado]. Santa Catarina: Universidade do Sul de Santa Catarina; 2019. 64p.
21. Arruda NM. Comparação de marcadores inflamatórios em pacientes cirúrgicos sob anestesia com desflurano ou desflurano associado ao óxido nitroso [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2018. 70p.
22. Hosseini L, Kashani FL, Akbari S, Akbari ME, Mehr SS. The Islamic perspective of the effectiveness of spiritual intervention in biopsychological health displayed by gene expression in patients with breast cancer. *Iran J Cancer Prev*. 2016 Apr; 9(2): 1-6.
23. Esperidião-Antônio V, Majeski-Colombo M, Toledo-Monteverde D, Moraes-Martins G, Fernandes JJ, Assis MB, et al. Neurobiologia das emoções. *Arch Clin Psychiatry*. 2008; 35(2): 55-65.
24. Margis R, Picon P, Cosner AF, Silveira RO. Relação entre estressores, estresse e ansiedade. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul* 2003; 25: 65-74.
25. Andrés-Rodríguez L, Borràs X, Feliu-Soler A, Pérez-Aranda A, Rozadilla-Sacanel A, Montero-Marin J, et al. Immune- inflammatory pathways and clinical changes in fibromyalgia patients treated with Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR): A randomized, controlled clinical Trial. *Brain Behav Immun*. 2019 Aug; 80: 109-19.

26. Lyra MMF. Imunonutrição em câncer de cabeça e pescoço: efeitos clínicos e nutricionais [Dissertação de Mestrado]. Maceió: Universidade Federal de Alagoas; 2020. 113p.
27. Gregório E. Efeito neuroprotetor do exercício físico em um modelo animal de neuroinflamação aguda [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2019. 113p.
28. Stoerkel E, Bellanti D, Paat C, Peacock K, Aden J, Setlik R, et al. Effectiveness of a self-care toolkit for surgical patients with breast cancer in a military treatment facility. *J Altern Complement Med*. 2018 Sep; 24(9-10): 916-25.
29. Carlson LE, Zelinski EL, Specia M, Balneaves LG, Jones JM, Mina DS, et al. Protocol for the MATCH study (Mindfulness and Tai Chi for cancer health): A preference-based multi-site randomized comparative effectiveness trial (CET) of Mindfulness-Based Cancer Recovery (MBCR) vs. Tai Chi/ Qigong (TCQ) for cancer survivors. *Contemp Clin Trial*. 2017 Aug; 59: 64-76.
30. Feliu-Soler A, Borràs X, Peñarrubia-Maria MT, Rozadilla-Sacanell A, D'Amico F, Moss-Morris R, et al. Cost-utility and biological support for mindfulness-based stress reduction (MBSR) versus a psychoeducational program (FibroQoL) for fibromyalgia: a 12-month randomized clinical trial (EUDAIMON study). *BMC Complement Altern Med*. 2016 Feb; 16: 1- 16.
31. Nunes TC. Investigação sobre queixas de memória e transtornos associados em acadêmicos de medicina da Universidade Federal Fluminense [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense; 2016. 60p.
32. Kober H, Buhle J, Weber J, Ochsner KN, Tor A. Let it be: mindful acceptance down- regulates pain and negative emotion. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2019 Nov; 14(11): 1147-58.
33. Perissinotti DMN, Portnoi AG. Aspectos psicocomportamentais e psicossociais dos portadores de dor neuropática. *Rev Dor* 2016; 17(1): 79-84.

B

Bioinformática 1, 5, 57

Biomarcadores 18, 19, 20, 23, 24, 28, 33, 41

D

Dor 9, 10, 11, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 22

E

Expressão gênica 9, 10, 15, 18

G

Genética 1, 3, 5, 6, 9, 28, 37, 41, 47, 57

H

Hepatite C 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35

I

Inteligência artificial 1, 3

M

Meditação 9, 15, 16, 17, 18, 19, 21

Metreleptina 39, 48

O

Obesidade monogênica não sindrômica 39, 41

P

Polimorfismos 20, 23, 24, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35

S

Setmelanotide 39, 40, 48, 49

Síndrome metabólica 24, 27, 28, 33, 34, 38

SOCS3 23, 24, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38

V

Variantes patogênicas 39, 43, 48

Via leptina-melanocortina 39, 41, 42, 43, 46, 48

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

3

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

3

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br