

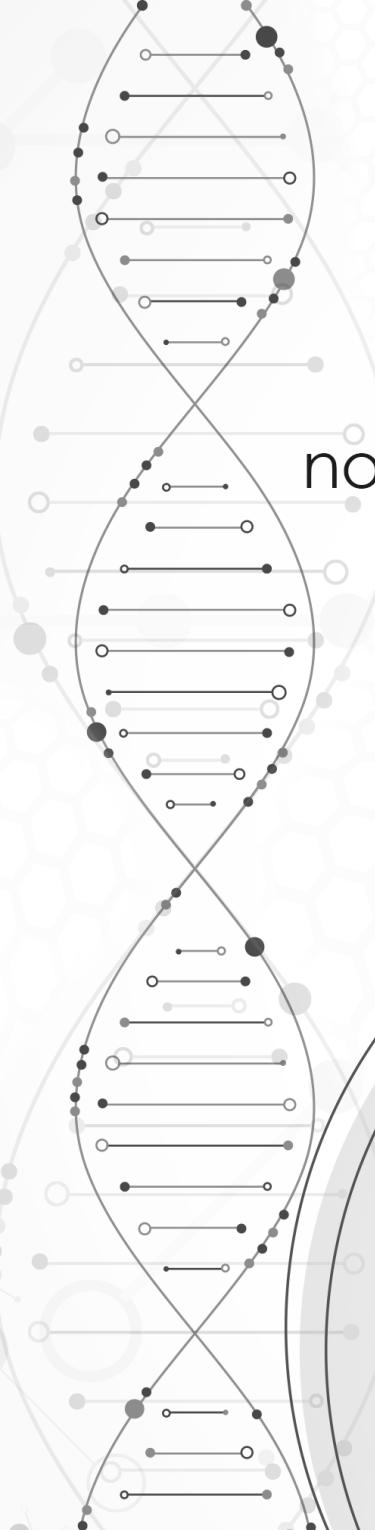
Adriana Peixoto Cardoso Guerra

Orientadora: Thaís Cidália Vieira Gigonzac

# Fatores genéticos e **epigenéticos** envolvidos no tratamento da **dor** pelo **MINDFULNESS:**

Uma revisão sistemática





Adriana Peixoto Cardoso Guerra

Orientadora: Thaís Cidália Vieira Gigonzac

# Fatores genéticos e **epigenéticos** envolvidos no tratamento da **dor** pelo **MINDFULNESS:**

Uma revisão sistemática



**Editora chefe**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evinil Gayde

Thamires Camili Gayde

**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**

- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina  
Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes  
Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Iara 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

**Fatores genéticos e epigenéticos envolvidos no tratamento da dor  
pelo *Mindfulness*: uma revisão sistemática**

**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Maiara Ferreira  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Autora:** Adriana Peixoto Cardoso Guerra

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)</b>	
G934	Guerra, Adriana Peixoto Cardoso Fatores genéticos e epigenéticos envolvidos no tratamento da dor pelo Mindfulness: uma revisão sistemática / Adriana Peixoto Cardoso Guerra. – Ponta Grossa - PR: Athena, 2023.
<p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-1718-7 DOI: <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.187233108">https://doi.org/10.22533/at.ed.187233108</a></p>	
<p>1. Dor. 2. Meditação. 3. Cura pela mente. I. Guerra, Adriana Peixoto Cardoso. II. Título.</p>	
CDD 616.0472	
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

## DECLARAÇÃO DA AUTORA

A autora desta obra: 1. Atesta não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao texto publicado; 2. Declara que participou ativamente da construção do manuscrito, 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. Certifica que o texto publicado está completamente isento de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirma a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhece ter informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autoriza 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.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela minha saúde física, intelectual e emocional, além de toda persistência em chegar até aqui, um momento tão sonhado e especial.

Agradeço aos meus pais, irmão, sogra, cunhados, sobrinhos e à minha família por pelo apoio, amor e acolhimento.

Agradeço especialmente a minha amiga Thaís Cidália Vieira Gigonzac, tão importante em minha vida há muitos anos e que enxergou em mim um potencial e me fez acreditar na realização desse sonho e que durante essa caminhada de muito conhecimento do mestrado foi quem apoiou e acolheu diante dos desafios inerentes a minha formação. Muito obrigada amiga, professora e mestre, você fez parte desse sonho e dessa realização, eu nunca me esquecerei dos nossos momentos.

Agradeço ao amigo e professor Dr. Marc Alexandre Duarte Gigonzac por toda a gentileza e prestatividade em auxiliar com os seus conhecimentos científicos e tecnológicos.

Agradeço o incentivo financeiro proporcionado pela bolsa de estudos CAPES/Taxista, pois com esse apoio tão importante, pude concluir esta etapa científica da minha vida.

Agradeço a toda a equipe do MGene pelo profissionalismo e por nos inspirarem a estar cada vez mais envolvidos com a pesquisa e para aqueles que lapidaram os meus conhecimentos, os docentes, eu os cito aqui com muito respeito, admiração e gratidão: Dr. Alex Silva da Cruz, Dr. Aparecido Divino da Cruz, Dra. Emília Oliveira Alves Costa, Dra. Flávia Melo Rodrigues, Dr. Marc Alexandre Duarte Gigonzac, Dra. Mariana Pires de Campos Teles, Dra. Thais Cidália Vieira Gigonzac.

Agradeço as Dras. Janete Capel Hernandes e Viviane Cruvinel Di Castro por todo a acessoria e suporte nesta metodologia apaixonante, revisão sistemática, e que não mediram esforços em me atender nas solicitações e dúvidas esclarecendo-as e me direcionando.

Agradeço aos meus colegas e amigos do mestrado por caminharmos juntos em busca de mais sonhos e conhecimentos, cada um com o seu jeito muito especial de ser deixou um pouco de si no meu coração e me inspirou e ajudou a chegar até aqui. Muito obrigada Oximano, Jaqueline, Hérida, Maria, Letícia, Elzinha e Ana Flávia, deixo aqui registrado um enorme carinho e um especial reconhecimento por toda a ajuda que o Oximano me dedicou com tanto amor, amizade e prestatividade.

Aos meus amados pais agradeço pela vida, amor, cuidado, incentivo e pelos valores transmitidos em toda a minha vida. Muita gratidão pela saúde e vida de vocês. Ao meu marido, Eduardo Santos Guerra e a milha filha Laís Cardoso Guerra, por todo o apoio, acolhimento, compreensão, paciência, empatia e amor que me dedicaram e que mesmo nos meus momentos ausentes souberam estar ao meu lado e admirar a minha força de vontade, saibam que isso fez toda a diferença no meu crescimento intelectual, emocional e espiritual. Obrigada meus amores, sem o brilho nos olhos de vocês por mim, eu jamais conseguiria cumprir com excelência essa caminhada do mestrado e da vida

“Não morre aquele que deixou na terra a  
melodia de seu cântico na música de seus  
versos”. Cora Coralina

<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....</b>	<b>1</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>9</b>
Dor e suas características .....	9
Dor crônica e regiões cerebrais.....	12
Dor e principais vias genéticas .....	14
Eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e a dor .....	14
Mecanismos epigenéticos .....	17
Genes e os mecanismos relacionados à dor .....	20
Relação dos genes com a dor crônica.....	21
Intervenção Mente Corpo (MBIs) .....	22
Mindfulness e as regiões cerebrais .....	23
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>27</b>
Geral.....	27
Específicos .....	27
<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>28</b>
Tipo de estudo.....	28
Critérios de elegibilidade.....	28
Participantes ( <i>Population</i> ) .....	28
Intervenção ou Exposição ( <i>Intervention or Exposure</i> ).....	28
Comparação ou grupo controle ( <i>Comparison or control group</i> ).....	28
Resultados/Desfechos ( <i>Outcomes</i> ) .....	28
Desenho do estudo ( <i>Study design</i> ) .....	29
Estratégia de busca .....	29
Seleção e extração de dados.....	29

Risco de Viés ( <i>Risk of Bias</i> ) .....	<b>31</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>33</b>
Produção científica.....	33
Introdução .....	33
Metodologia .....	35
Resultados.....	38
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>45</b>
Conclusão .....	54
Aprovação ética e consentimento para participar .....	54
Consentimento para publicação .....	54
Disponibilidade de dados e material .....	55
Interesses competitivos.....	55
Financiamento .....	55
Contribuições dos autores .....	55
Reconhecimentos .....	55
Detalhes do autor.....	55
Referências .....	55
Discussão .....	60
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>67</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>69</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>76</b>
Registro do PRÓSPERO .....	76
Normas da revista de publicação Biomed Central Journals (BMC).....	76

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACC: Córtex Cingulado Anterior

*ADORA2A*: Gene receptor de adenosina A2a

*ADRA1D*: Gene adrenoceptor alfa 1D

AI: Ínsula Anterior

ANT: Teste de Desempenho da Atenção

ARs *B2* e *B3*: Sequências de replicação autônoma dos elementos B2 e B3

*ARDRB2*: Gene do receptor beta-2 adrenérgico

AVD's: Atividades de Vida Diária

AVP's: Atividades de Vida Profissional

*CCL2*: Ligante de quimiocina C-C motivo 2

*CCT5*: Gene chaperonina contendo subunidade 5 de TCP1

*CGH1*: Gene RNA helicase cgh-1 dependente de ATP

*COCH3*: Radical Acetil

*COMT*: Gene Codificador da Enzima Catecol-O-Metiltransferase

COMT: Enzima Catecol-O-Metiltransferase

CPFm: Córtex Pré-Frontal Medial

CREB: Fator de Transcrição

CTRA: Assinatura Molecular do Estresse Crônico

CWP: Dor Crônica Generalizada

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

DNQm: Idade de Metilação do DNA

*DRD1*: Gene receptor de dopamina D1

*DRD2*: Gene receptor de dopamina

D2DTM: Distúrbio Têmpero Mandibular

*DUSP1*: Gene fosfatase 1 de especificidade dupla

EEG: Eletro Encefalograma

EVA: Escala Visual Analógica da Dor

*FATA17313*: Gene

*FKBP5*: FKBP prolil isomerase 5

FM: Fibromialgia

*FOS*: Gene proto-oncogene Fos, subunidade do fator de transcrição AP-1

*GCh*: Gene GTP ciclohidrolase 1

HATs: Histona Acetil-Transferases

HDACs: Enzimas Histonas Desacetilases

5HT: Transportador 5-hidroxitriptamina

*5HHT*: Gene Transportador da Serotonina

HPA: Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

*HTR2A*: Gene receptor 5-hidroxitriptamina 2A

IA: Ínsula Anterior

IASP: Associação Internacional para o Estudo da Dor

*IL-1B*: Interleucina 1

*IL-6*: Interleucina 6

Kappa B: Fator Nuclear Kappa  
MBSR: Mindfulness Baseada na Redução do Estresse  
MBCT: Terapia Cognitiva Baseada em Mindfulness  
MBIs: Intervenções Mente Corpo  
MBPI: Mindfulness para Dor e Doença  
MBRP: Programa Mindfulness para Prevenção Da Recaída  
NAc: Nucleus Accumbens  
NF-Kb: Fator de Transcrição Inflamatório  
NO: Óxido Nítrico  
PAG: Cinza Periaquidatal  
PFC: Córtex Pré-Frontal  
OFC: Córtex Orbitofrontal  
OMS: Organização Mundial da Saúde  
*OPRK*: Gene receptor opioide kappa 1  
*OPRM1*: Gene receptor opioide mu 1  
OR486: Inibidor do gene *COMT*  
*SERPINA6*: Gene membro da família A de serpina 6  
*SGK1*: Gene quinase 1 regulada por soro / glicocorticoide  
SII: Síndrome do Intestino Irritável  
*SLC6A4*: Gene família transportadora de soluto 6 membro 4  
SNPs: Polimorfismo de Nucleotídeo Único  
SNS: Sistema Nervoso Simpático  
SUS: Sistema Único de Saúde  
TAU: Tratamento como grupo de controle usual  
TEPT: Transtorno Pós-Traumático  
*TPH2*: Gene triptofano hidroxilase 2  
TNFalfa: Fator de Necrose Tumoral Alfa  
VBD: Vestibulodínea

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada ao dano tecidual real ou potencial e a Organização Mundial de Saúde reconhece a dor como uma importante preocupação global de saúde pública devido a sua prevalência de 30% na população mundial. Nos últimos anos houve um aumento de indivíduos portadores da dor pelo treinamento de Mindfulness, que tem como parte das suas indicações a diminuição da percepção de dor e o aumento da tolerabilidade da mesma. No entanto, os fatores epigenéticos, neurobiológicos e bioquímicos associados a essa melhora ainda são objeto de muitos estudos e pesquisas. **OBJETIVO:** O objetivo dessa revisão sistemática foi abordar os fatores genéticos e/ou epigenéticos envolvidos na prática do Mindfulness em indivíduos com dor. **MÉTODOS:** Foram feitas buscas nas bases de dados PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Cochrane Library e Embase e os estudos obtidos foram segundo as diretrizes do PRISMA. **RESULTADOS:** De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, sete estudos foram incluídos, sendo dois deles com indivíduos fibromiálgicos, dois com indivíduos com câncer e três com indivíduos submetidos a dor, estresse, imagens aversivas e calor doloroso. 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 nessa revisão sistemática que os principais fatores epigenéticos encontrados foram as modificações rápidas das histonas, considerado um dos principais, além da regulação negativa da expressão dos genes pró-inflamatórios, como o receptor do gene de dopamina DRD-5, a desregulação das citocinas pró inflamatórias e antiinflamatórias e alterações dos telômeros. É notável que as pesquisas são poucas e incompletas, a respeito dos fatores epigenéticos na diminuição da dor e aumento da sua tolerabilidade nos indivíduos em tratamento pelo Mindfulness, já que os estudos precisam de um tempo maior para a sua aplicabilidade e para que haja as modificações epigenéticas nesses indivíduos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Dor. Expressão gênica. Meditação.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Pain is an unpleasant sensory and emotional experience, associated with actual or potential tissue damage and the World Health Organization recognizes pain as an important global public health concern due to its 30% prevalence in the world population. In recent years there has been an increase in individuals with pain due to Mindfulness training, which has as part of its indications a decrease in pain perception and an increase in pain tolerability. However, the epigenetic, neurobiological and biochemical factors associated with this improvement are still the subject of many studies and research. **OBJECTIVE:** The objective of this systematic review was to address the genetic and / or epigenetic factors involved in the practice of Mindfulness in individuals with pain. **METHODS:** Searches were made in the PubMed / Medline, Scopus, Web of Science, Cochrane Library and Embase databases and the studies obtained were according to PRISMA guidelines. **RESULTS:** According to the inclusion and exclusion criteria, seven studies were included, two of them with fibromyalgia individuals, two with individuals with cancer and three with individuals submitted to pain, stress, aversive images and painful heat. There have been reports of rapid deacetylation of histones, negative and positive gene expression, deregulation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, as well as changes in telomeres. **CONCLUSION:** It is concluded in this systematic review that the main epigenetic factors found were rapid changes in histones, considered one of the main, in addition to the negative regulation of the expression of pro inflammatory genes, such as the receptor for the dopamine gene DRD-5, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and alterations in telomeres. It is noteworthy that research is few and incomplete, regarding epigenetic factors in decreasing pain and increasing its tolerability in individuals being treated by Mindfulness, since studies need more time for its applicability and for changes to occur epigenetics in these individuals.

**KEYWORDS:** Pain. Gene expression. Meditation.

# INTRODUÇÃO

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, do inglês, *International Association for the Study of Pain*), a dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada ao dano tecidual real ou potencial, sendo reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma importante preocupação global de saúde pública (NASCIMENTO, 2018). A dor foi classificada como aguda e crônica, sendo esta última uma condição mal-adaptativa persistente por mais de três meses, estimada em afetar até 30% da população mundial (TURNES, 2019; FREITAS, 2018; SOUZA, 2015). É válido lembrar que esses distúrbios ocorrem com mais frequência em mulheres do que em homens, são de natureza persistente, diária e que se estende por anos (RAJA et al., 2020; THOMAS; GARLAND, 2018; DESCALZI et al., 2017; CISZEK et al., 2016; ZORINA- LICHENWALTER et al., 2016).

Existem muitas patologias que em seu curso se tornam crônicas, e são caracterizadas exatamente por persistirem dores desagradáveis e por muito tempo, o que se caracterizam pela sua cronicidade surgindo patologias, tais como, as cefaléias, a fibromialgia (FM), a dor oncológica, os distúrbios temporomandibulares (DTM), a vestibulodínea (VBD) e a dor osteomuscular. O estudo com esse tipo de dor é uma área prioritária de saúde hoje, conforme revelado pelos dados dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças, e os mesmos indicam que 78% dos adultos acima de 55 anos apresentam uma ou mais doenças com essas características (CHAIX et al., 2017; CISZEK et al., 2016).

Adaptações nas regiões cerebrais relacionadas ao humor e estresse, que corroboram com efeitos correspondentes nos comportamentos relacionados à nociceção, motivação, ansiedade e depressão, bem como na eficácia analgésica foram descritas em diversos estudos (NASCIMENTO, 2018). Adicionalmente, estudos de neuroimagem em pacientes com dor crônica mostraram atividade neurotransmissora alterada no nucleus accumbens (NAc) e no córtex pré-frontal medial (CPFM), que ambos fazem parte do centro de recompensa do cérebro envolvidos com a fisiopatologia da depressão (DESCALZI et al., 2017).

É importante destacar que os aspectos cognitivos também influenciam de forma importante na percepção da dor, e isto se deve a conectividade das regiões cerebrais responsáveis pela percepção da mesma, como a atenção, o aprendizado, a memória, a expectativa e os estados emocionais (NASCIMENTO, 2018; BURIC et al., 2017; HILTON et al., 2017; MOZZAMBANI, 2016). Além disso, alterações em regiões cerebrais envolvidas na modulação cognitiva e emocional da dor estão relacionadas com ansiedade e depressão em pacientes com dor crônica à longo prazo (MOZZAMBANI, 2016).

Nos últimos anos, devido à alta incidência de indivíduos com dores crônicas e às altas perdas na qualidade de vida dos mesmos, o vício no uso da medicação na tentativa de minimizar esses sinais desagradáveis e suas condições, os gastos elevados com a

saúde física e emocional através de tratamentos médicos, farmacológicos e terapêuticos, além de perdas na produtividade que desafiam os sistemas de saúde e trabalhistas de um país, as terapias integrativas começaram a ganhar maior evidência no tratamento para combater o estresse, a ansiedade, depressão e assim as dores crônicas. Assim o persistente crescimento do uso de novas práticas terapêuticas tem chamado a atenção de diversos fatores biopsicossociais, como, os níveis crescentes de perda de produtividade, ansiedade, depressão, conflitos interpessoais no trabalho e na vida pessoal desses indivíduos entre outros, tanto na sociedade civil como no Estado. Denominadas alternativas, complementares, integrativas ou holísticas, essas práticas ganharam progressivo espaço em grupos civis e em instituições e serviços públicos de saúde (SOUZA; LUZ, 2009).

No ano de 2006, o Ministério da Saúde, por meio da Portaria n.º 971, criou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), e assim o Sistema Único de Saúde (SUS) estendeu a atenção aos cuidados com a saúde, democratizando o seu acesso que até então estavam limitados às instituições privadas, proporcionando aos indivíduos portadores de dor a obter uma forma diferenciada de cuidar da saúde estimulando o autocuidado. O Ministério da Saúde, através das portarias de n.º 849, em março de 2017, e de n.º 702, em março de 2018, incorporou 24 práticas de atenção à saúde. Com isso, em 2018, a PNPIC somou 29 diferentes modalidades de cuidado. São elas: apiterapia, aromaterapia, arteterapia, ayurveda, biodança, bioenergética, constelação familiar, cromoterapia, dança circular, geoterapia, hipnoterapia, homeopatia, imposição de mãos, medicina antroposófica/antroposofia aplicada à saúde, medicina tradicional chinesa/ acupuntura, meditação, musicoterapia, naturopatia, osteopatia, ozonioterapia, plantas medicinais – fitoterapia, quiopraxia, reflexoterapia, reiki, shantala, terapia comunitária integrativa, terapia de florais, termalismo social/crenoterapia, yoga (BRANCO et al., 2020; CONTATORE, 2020; ALMEIDA NETO, 2019).

Dentre as várias técnicas integrativas para meditação uma delas é o Mindfulness baseado na redução do stress (MBSR), criado por John Kabat, em Massachussets, nos EUA, na década de 70, que é definido por um treinamento da mente caracterizado por prestar atenção ao momento presente com abertura, curiosidade e aceitação, ocorrendo um equilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático, modulando-os e diminuindo a liberação excessiva de cortisol, no qual o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é modulado, melhorando o relaxamento, o foco, a atenção, a recompensa e as emoções para que o indivíduo saiba lidar com as adversidades físicas, emocionais e cognitivas (BISHOP et al., 2018). Como é baseado na redução do estresse, consequentemente apresenta os benefícios de diminuir as tensões musculares, as dores e a incapacidade, de melhorar o sono, redução do uso de medicamentos, redução da pressão arterial e da frequência cardíaca, de ativar o sistema nervoso parassimpático e consequentemente na diminuição dos níveis de cortisol e adrenalina no sangue. Práticas como a meditação

também apresentam efeitos positivos nas alterações neuroplásticas relacionadas à idade e nos transtornos de humor e cognitivos (GU et al., 2018; KABAT-ZINN et al., 1985).

Como forma de avaliar os efeitos nocivos a saúde ligados ao estresse e o desenvolvimento e persistência da dor, cresce o interesse em práticas que envolvem o treinamento da mente, meditação, entre outros, e para o momento presente, destaca-se a Terapia Cognitiva baseada em Mindfulness (MBCT), Mindfulness para Dor e Doença (MBPI), Mindfulness baseado na redução do stress (MBSR) e Programa Mindfulness para prevenção da Recaída (MBRP). Cada técnica tem o seu tempo de treinamento que varia entre 8 a 12 semanas e vários são os braços utilizados em cada programa, como a da respiração, do escaneamento corporal, da “uva passa”, dos sons e pensamentos, dos movimentos, da autocompaição, do silêncio e a do perdão (FERNANDES, 2018).

Estudos recentes reforçam o Mindfulness como capaz de promover ação de mecanismos epigenéticos ocasionando modificações genéticas, resultando na regulação da expressão gênica (CHAIX et al., 2017; BORTOLUZI, 2016; ZANNAS et al., 2016; NEEDHAM et al., 2015; PALMA-GUDIEL et al., 2015) e da cromatina, envolvendo modificação nas histonas e nos RNAs não codificadores e no entanto, resultam em mudança fenotípica sem alteração da sequência de bases do DNA (BOTTONI, 2020). Sendo assim a expressão negativa ou positiva de determinados genes, associados a uma maior ou menor sensibilidade a dor crônica podem ser modulados epigeneticamente, como exemplo o gene *COMT*, citado em diversos estudos relacionados à dor (BISHOP et al., 2018; GU et al., 2018; CHAIX et al., 2017). Outro exemplo de mecanismo epigenético consequente à meditação é o aumento ou manutenção dos telômeros, que pode se espessar e aumentar assim a longevidade do indivíduo, pois o material genético humano fica preservado pelas extremidades do cromossomo (telômeros), e as quebras de DNA ficam menores, isto quer dizer que meditadores com prática de vários anos, aumentam assim a sua longevidade (BISHOP et al., 2018; GU et al., 2018; CHAIX et al., 2017; HILTON et al., 2017; GROSSMAN et al., 2004).

Este estudo baseou-se em evidências relacionando o Mindfulness como um protocolo benéfico e positivo nos indivíduos portadores de doenças crônicas e consequentemente com dor. Entretanto, os estudos repetem incansavelmente em suas conclusões a falta de informações precisas e pesquisas mais sistemáticas e mais bem delineadas sobre quais são os mecanismos genéticos, epigenéticos, moleculares, neurobiológicos envolvidos e que expliquem a melhor tolerabilidade e uma menor percepção da dor.

Dessa forma, torna-se importante investigar o impacto do Mindfulness em indivíduos com dor ou dores crônicas de origem primária ou secundária e se existem de fato mudanças epigenéticas nesses indivíduos e assim permitir a identificação dos mecanismos envolvidos em todo o contexto do indivíduo portador da dor (PAIVA et al., 2019; BISHOP et al., 2018; GU et al., 2018; HILTON et al., 2017; GROSSMAN et al., 2004).

Estudos de Mindfulness que visem uma abordagem integrativa entre o físico, o

emocional e o cognitivo na dor podem contribuir no ganho de uma melhor qualidade de vida desses indivíduos reduzindo o estresse e a reatividade a ele, melhorando as relações interpessoais, a produtividade, a percepção e tolerabilidade à dor e no enfrentamento da mesma. Além disso, contribuirá para o mundo científico gerando dados mais robustos e conclusivos que possam sustentar e auxiliar nas estratégias para a melhora do bem-estar dessas pessoas, podendo trazer para os profissionais afins uma ferramenta a mais de tratamento visando amenizar ou solucionar os tantos transtornos físicos, emocionais e cognitivos que estão correlacionados nos indivíduos portadores da dor.

É importante ressaltar que devido aos efeitos da pandemia COVID-19, os indivíduos que se encontraram submetidos a condições de estresse e consequente, amplificação de suas dores, tiveram um maior interesse por técnicas meditativas. Dessa forma, o Mindfulness ganhou um maior destaque no ano de 2020, devido a sua capacidade de contribuir na modulação de áreas cognitivas e emocionais envolvidas nesse processo de estresse mental, emocional e físico.

Apesar da relevância de se identificar e entender os fatores genéticos e epigenéticos associados à prática de Mindfulness, estudos ainda são escassos. Uma das dificuldades para o desenvolvimento de pesquisa nessa temática é justamente na logística, tempo de duração, envolvimento sistemático dos participantes, avaliação dos efeitos e monitoração dos protocolos de intervenção que resultem em resultados confiáveis.

Uma revisão sistemática sobre esse assunto pode trazer caminhos novos e mais esclarecedores contribuindo não só para a sociedade científica como para esses indivíduos acometidos pela dor, fomentando conhecimento para outros pesquisadores e profissionais que venham a atuar nessa área.

# REVISÃO DE LITERATURA

## 1 | DOR E SUAS CARACTERÍSTICAS

A dor crônica é um problema de saúde significativo e debilitante, que dura por mais de meses ou após o tempo normal de cicatrização tecidual, atingindo 100 milhões de americanos e afetando 30% da população mundial (DESCALZI et al., 2017; HILTON et al., 2017; CISZEK et al., 2016; ZORINA-LICHTENWALTER et al., 2016). Pode levar ao acometimento por regiões do corpo ou levar ao comprometimento geral do organismo, sendo que por regiões acomete 25% da população, enquanto que a geral acomete 10%. Este problema tão debilitante, apresenta consequências médicas, sociais e econômicas significativas, além de problemas de relacionamentos, pois o indivíduo acometido catastrofiza a dor devido ao quadro emocional negativo em que se encontra, não se dispondo a executar suas atividades de vida diária (AVD's) e atividades de vida profissional (AVP's), gerando assim conflitos com as pessoas do seu convívio pessoal e profissional (HILTON et al., 2017; CROFFORD, 2015). Além disso, o Instituto de Medicina considera um problema de saúde importante que gera aos cofres públicos 560 a 635 bilhões por ano, incluindo os custos com assistência médica e perda de produtividade, na qual se torna expressiva nesses indivíduos (HILTON et al., 2017).

Um importante contribuinte para a dor crônica é o estresse percebido que é desenvolvido como resultado de ameaças psicológicas, promovendo assim doenças relacionadas à inflamação, além do sistema de resposta ao estresse que se refere à forma como o indivíduo responde à dor e suas consequências (BURIC et al., 2017; CROFFORD, 2015). Estes portadores apresentam um conjunto de emoções que incluem o medo, o ódio, a auto- imagem negativa, tudo isso consequentes às emoções desagradáveis vivenciadas através de suas experiências emocionais e sensoriais indesejadas.

As formas anormais de perceber a dor e reagir às informações sensoriais, bem como a sua hipersensibilidade estão associadas a esses indivíduos aumentando à suscetibilidade a dor crônica e diminuindo a qualidade de vida dos mesmos. A percepção da dor varia muito entre os indivíduos, não apenas sob o ponto de vista biológico/genético, mas também depende do contexto em que o indivíduo se encontra, do significado da dor, do estado psicológico da pessoa e dos fatores cognitivos e emocionais, pois estes últimos influenciam diretamente na dor devido à conectividade entre as regiões do cérebro que controlam a percepção, atenção, expectativa e estados emocionais (KERR; BURRI, 2017; CROFFORD, 2015; FOULKES; WOOD, 2008).

A dor pode ter uma combinação nociceptiva, neuropática e central e os indivíduos portadores desta cronicidade têm maior probabilidade de desenvolver a forma de dor mais centralizada, pois certamente tem algum, embora variável, elemento de sensibilização central, sendo geralmente multifocal, difícil de localizar com precisão, que muda de um local para outro e que pode ter descrições de vários tipos de dor (CROFFORD, 2015).

A dor sendo subjetiva e uma experiência desagradável, apresenta-se com dimensões importantes do tipo sensorial, que se trata do local e de sua intensidade, emocional que se descreve o quanto desagradável é a dor e cognitiva que se diz respeito à interpretação da mesma, definindo-a quanto ao seu tipo (Figura 1). Assim, um corpo de evidências científicas sugere que a dor crônica se intromete em vários aspectos da vida de uma pessoa, sendo que os mais comprometidos são o aspecto cognitivo e emocional, devido à interação entre a dor e os caminhos afetivos. As reações comuns e esperadas para quem a apresenta são a tristeza e as alterações do humor, tais como a ansiedade e depressão. Descalzi et al. (2017), corrobora com essas informações quando afirmam que alterações nas vias inflamatórias que estão presentes em indivíduos com dor, promovem mudanças nos circuitos cerebrais envolvidos no humor, estresse e dor, explicando assim essa interação (DESCALZI et al., 2017; CROFFORD, 2015).

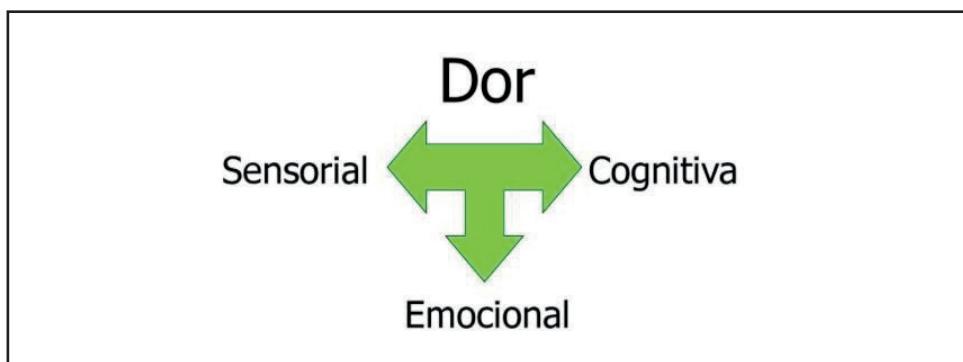


Figura 1. Classificação da dor.

Sob os aspectos dos estudos de imagem, os mesmos confirmam que as vias ascendentes e descendentes da dor (Figura 2) podem ser modificadas pelo estado de atenção, emoções positivas e negativas entre outros fatores não relacionados ao estímulo da dor e que essas vias quando alteradas, amplificam a dor central ao nível do cérebro, intensificando-a. Além disso, são constatadas alterações nas regiões do cérebro responsáveis pela modulação cognitiva e emocional da dor, que contribuem para ocorrer a distorção cognitiva e o sofrimento psicológico, o que facilitará o surgimento e a sua amplificação. O risco de um indivíduo desenvolver a amplificação da dor central pode ser antecedido por uma história pessoal ou familiar de dor crônica e também por fatores de riscos genéticos compartilhados, ansiedade e depressão de surgimento primário. Daí surge a explicação de o porquê que a ansiedade e a depressão estão relacionadas na maioria desses indivíduos (THOMAS; GARLAND, 2018; CROFFORD, 2015).

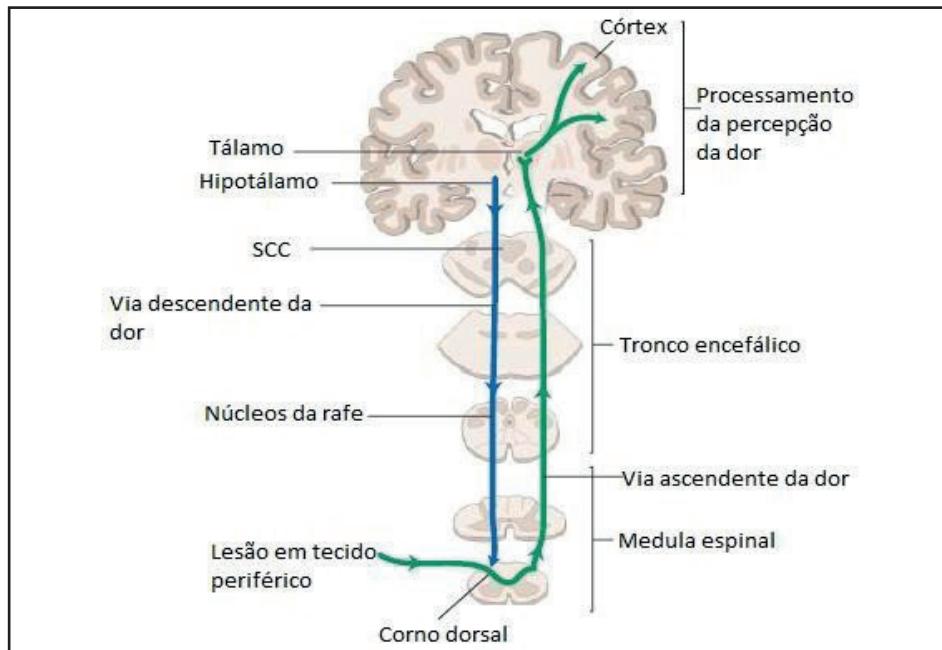


Figura 2. Vias ascendentes e descendentes da dor.

Fonte: Winfield (2016).

A dor assim como a experiência aversiva e o estado emocional negativo, podem estreitar e sintonizar a atenção em relação aos danos presentes e potenciais ameaças. Esse viés negativo de atenção pode resultar de uma espécie de estreitamento cognitivo, evitando que o indivíduo perceba e aprecie eventos e experiências agradáveis, no entanto tanto a hipervigilância como a catastrofização da dor estreitam a atenção e o cognitivo e podem reduzir assim o bem-estar hedônico do indivíduo. Em indivíduos com dor crônica, a capacidade hedônica diminuída, na qual há a diminuição do prazer, da motivação, da recompensa e do bem-estar físico e emocional de forma continuada, tornam-se causa de morbidade significativa (THOMAS; GARLAND, 2018; CROFFORD, 2015).

O indivíduo com dor crônica tem o hábito de usar e abusar de opióides analgésicos de forma indevida, abusiva e à longo prazo, nos quais acabam não sendo eficazes e inclusive podendo causar dependência, sendo assim um pré-requisito para se instalarem sintomas depressivos e de ansiedade, virando um ciclo fechado de dor, ansiedade e depressão. Esses indivíduos ficam sujeitos a progredir para a falta da capacidade de sentir prazer e recompensa de estímulos agradáveis, o que é chamado de anedonia, o que tem tido um peso emocional grande na vida desses indivíduos.

As taxas registradas de depressão associadas à dor crônica nos EUA estão entre 30 a 60%, sendo maior que a taxa de prevalência de 6,7% somente de depressão entre a população geral. Dados da OMS, de 2019, afirmam que 5,8% da população, cerca de 12

milhões de brasileiros sofrem de depressão, sendo a maior taxa da América Latina, e a segunda maior das Américas, atrás apenas dos Estados Unidos (MELLIS, 2019). Estima-se que 20% a 25% da população brasileira tiveram, tem ou terão depressão, sendo essa a doença psiquiátrica com maior prevalência no Brasil. Em seguida aparece a ansiedade com 9,3% da população, que acomete cerca de 19,4 milhões dos brasileiros e faz com que o Brasil ocupe o primeiro lugar da lista dos países mais ansiosos do mundo (THOMAS; GARLAND, 2018; HILTON et al., 2017; CROFFORD, 2015).

Ador quando persistente por três meses ou mais, está enquadrada dentro dos diversos distúrbios crônicos, tais como a FM, a cefaléia, a DTM, a VBD, a dor musculoesquelética, a dor oncológica, a síndrome do intestino irritável (SII), cistite intersticial/bexiga irritável, dor pélvica entre outros. Podem estar associadas com outros sintomas somáticos como hipersensibilidade a estímulos externos, fadiga, sono não reparador, des-cognição e distúrbios do humor (CISZEK et al., 2016; ZORINA-LICHTENWALTER et al., 2016; CROFFORD, 2015).

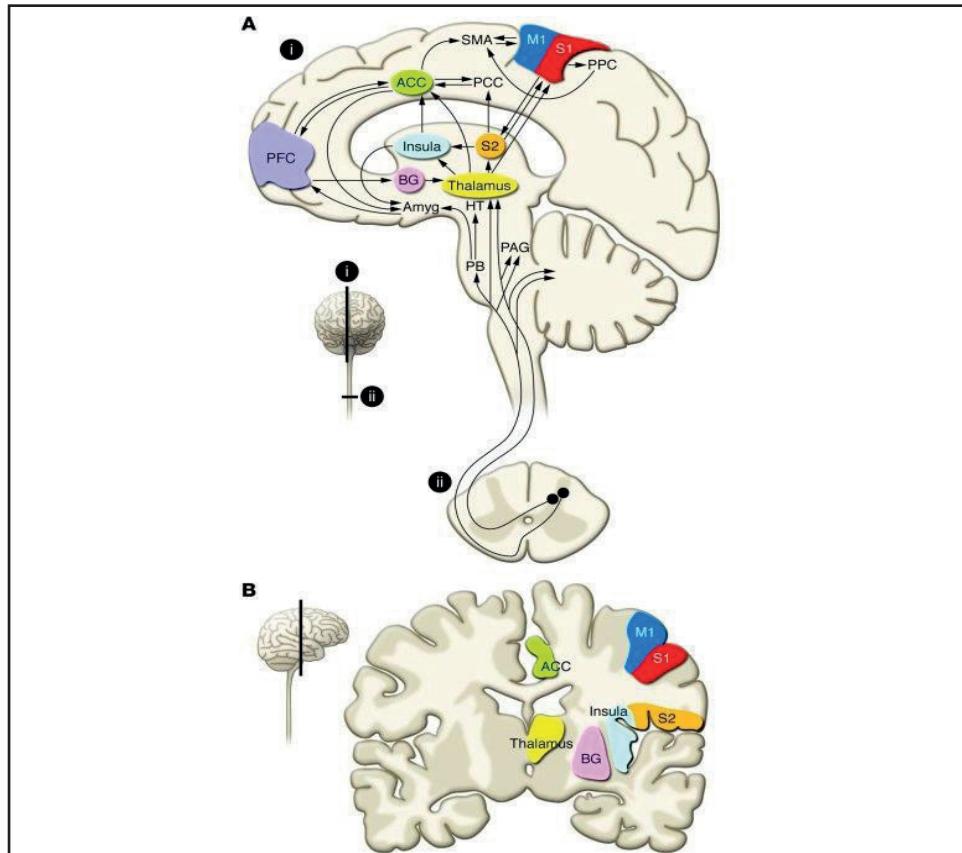
Quando se fala da relação das mesmas com o sexo, as mulheres são mais propensas a sofrerem de uma variedade de distúrbios de dor crônica, incluindo a FM, síndrome dolorosa regional complexa e neuralgia do trigêmeo. Isso se deve, porque os homens apresentam uma maior limitação na percepção de sua dor, além da questão social de assumir sua fragilidade, pois as mulheres são mais fáceis de reconhecerem que estão com dor do que os homens, o que dificulta os registros de incidência da dor ou dos distúrbios crônicos, além de as mulheres apresentarem hormônios que contribuem para o surgimento de desconfortos e distúrbios relacionados à cronicidade da dor (ZORINA-LICHTENWALTER et al., 2016; LAROCCHA et al., 2011; FOULKES; WOOD, 2008).

## 2 | DOR CRÔNICA E REGIÕES CEREBRAIS

A dor em humanos está associada à atividade alterada em regiões específicas do cérebro como as alterações do NAc, do CPFm e no cinza periaquidatal (PAG), pois as mesmas exibem conexões importantes entre si e formam uma rede capaz de exercer a regulação da entrada nociceptiva, isto é, da dor. Em exames de neuroimagem em pacientes com dor crônica são visualizados NAc e no CPFm, regiões estas que fazem parte do centro de recompensa do cérebro e tem papéis documentados na depressão (BURIC et al., 2017; DESCALZI et al., 2017). O NAc está ligado a várias regiões do cérebro que modulam a percepção nociceptiva e o humor e mostra atividade alterada de depressão induzida por estresse, além de estimulação nociva ou alívio da dor, incluindo o córtex pré-frontal (PFC), área tegmentar ventral, amígdala, tálamo e o hipocampo. O PAG desempenha um papel importante na modulação descendente da dor, medeia a analgesia com opioides e é uma região que é induzida a plasticidade, consequentes a dor crônica e estresse, além de sua ativação e modulação nos comportamentos semelhantes à ansiedade. O estresse

crônico e a lesão nervosa resultam em morfologia alterada da espinha dendrítica do CPFm, enquanto a ativação optogenética das projeções CPFm-NAc modula os sintomas sensoriais e afetivos da dor neuropática e induz resiliência ao estresse crônico de derrota social e assim fica claro que as condições crônicas e o estresse crônico estão relacionados a mudanças na plasticidade no CPFm, NAc e PAG (Figura 3).

Sugere-se então que a exposição a estressores graves pode influenciar o corpo e levar a alterações prejudiciais em sua estrutura, como a diminuição da substância cinzenta em várias regiões do cérebro (BURIC et al., 2017; DESCALZI et al., 2017).



A. Representação esquemática das vias ascendentes da dor e regiões do cérebro envolvidas no processamento da dor.

B. As regiões codificadas por cores sobrepostas em uma ressonância magnética anatômica (corte coronal).

Figura 3. Vias ascendentes da dor no cérebro humano.

Fonte: Monteiro et al. (2014).

### 3 | DOR E PRINCIPAIS VIAS GENÉTICAS

A dor crônica e a sua sensibilidade são impulsionadas por um forte background genético, sendo que suas contribuições genéticas variam entre 30 a 76%, além da hereditariedade variar de 16 a 50%. Existe uma variedade de genes como os canais iônicos e a via metabólica da monoamina que estão relacionados à sensibilidade da dor, genes estes que estão relacionados com várias vias, tais como a estrogênica glutamatérgica, fatores de crescimento, catecolaminérgicas, GABAérgica, purinérgica e orexinérgica, proteinases, além de duas vias principais de neurotransmissores que tem sido associadas à dor crônica e explicam os mecanismos envolvidos na sua transmissão: a adrenérgica e a da serotonina (ZORINA-LICHTENWALTER et al., 2016; FOULKES; WOOD, 2008).

Na via adrenérgica, temos o gene *COMT* que codifica a enzima catecol-O-metiltransferase e tem a função de catabolizar o neurotransmissor catecol em epinefrina, norepinefrina e dopamina e é o mais frequentemente associado às condições de dor (ZORINA-LICHTENWALTER et al., 2016; CROFFORD, 2015; FOULKES; WOOD, 2008). Estudos realizados sobre o gene *COMT* mostraram o risco aumentado de dor crônica associado a um polimorfismo (Val59Met, rs4680) do gene, assim como a variação genética do receptor B2-adrenérgico (*ARDRB2*; rs1042713 e rs1042714). Na via serotoninérgica, temos os genes específicos que incluem o receptor 5-hidroxitriptamina 2A (*HTR2A*) e o transportador 5HT (*SLC6A4*) e um polimorfismo na região do promotor do gene *SLC6A4* que está relacionado ao risco de condições de dor crônica.

É importante ressaltar que as vias genéticas estão intimamente relacionadas a fenótipos ou endofenótipos que estão presentes nos pacientes com distúrbios e dores crônicas como: desregulação autonômica, processamento e modulação alterada da dor, distúrbios do sono e ansiedade (via adrenérgica). Algumas características da personalidade, como depressão, ansiedade e consciência somática estão associadas à variação genética na via da serotonina e predispõem ainda mais o indivíduo a portar a dor crônica (CROFFORD, 2015).

#### 3.1 Eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e a dor

Os genes implicados na regulação dos glicocorticóides desempenham um papel importante na regulação do impacto fisiológico do estresse social e ambiental. Vários estudos identificaram a metilação do DNA de genes no eixo HPA, importante mecanismo molecular através do qual a exposição a ambientes físicos e sociais estressantes podem alterar a regulação dos glicocorticóides. O eixo HPA envolve várias vias de feedback bioquímico entre o hipotálamo, hipófise anterior e glândulas supra renais, sendo responsável por regular muitos processos corporais fundamentais como, o sistema imunológico, metabólico, humor e cognição. Além disso, é o principal sistema neuroendócrino que controla a reatividade ao

estresse e regula os níveis do hormônio do estresse (glicocorticóide) no corpo e a interrupção do mesmo pode levar ao aumento do risco de doenças. As vias e mecanismos de feedback do eixo HPA envolvem a interação entre vários hormônios, proteínas e receptores, não podendo deixar de evidenciar a participação importante do eixo HPA e suas alterações na dor crônica, estresse e fadiga (ARGENTIERI et al., 2017).

Nos estudos de Slavich; Irwin (2014 apud BURIC et al., 2017), sugerem que o estressor ambiental físico ou social, ativará inicialmente as regiões cerebrais associadas à dor e posteriormente se projetará em regiões inferiores que modulam a inflamação através do eixo HPA e do sistema nervoso simpático (SNS). O primeiro estágio de modulação ocorre quando o SNS produz moduladores epinefrina e norepinefrina e estes promovem a inflamação ativando os fatores de transcrição que se ligam e ativam genes pró-inflamatórios e os traduz em proteínas chamadas citocinas que inibem ou iniciam a inflamação, portanto as mesmas retornam ao cérebro e iniciam assim os sintomas de depressão. Já o segundo estágio o eixo HPA produz agentes metabólicos, como os glicocorticóides e o neurotransmissor acetilcolina que suprime a inflamação em condições normais (Figura 4). Em estresse prolongado o corpo se adapta a secreção contínua dos mesmos, se tornando menos sensível aos seus efeitos antiinflamatórios, levando a assinatura molecular do estresse crônico (CTRA) e predispondo a altos riscos de doenças relacionadas à inflamação, infecção, envelhecimento precoce e acelerado e morbidade antecipada (BURIC et al., 2017; CROFFORD, 2015).

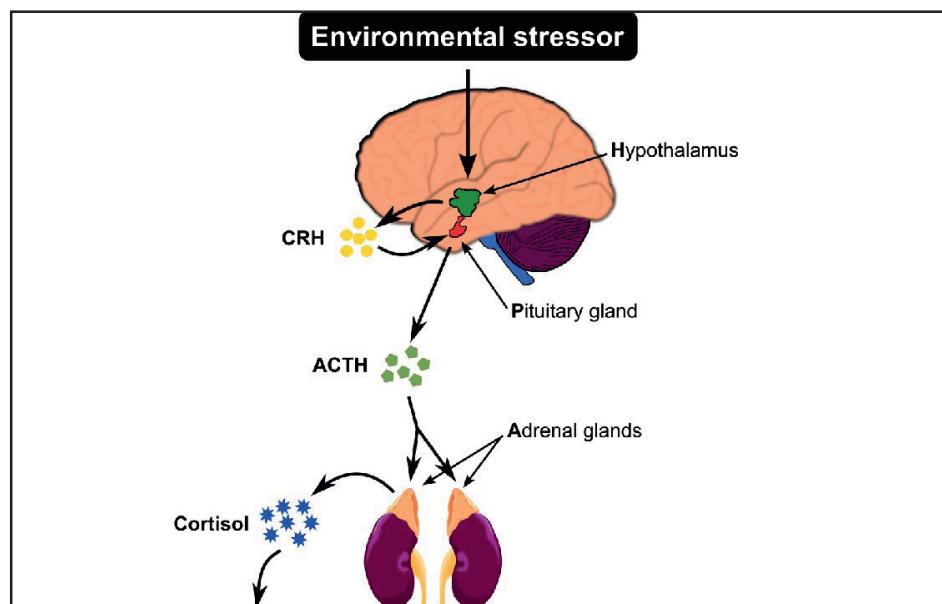


Figura 4. Visão geral do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o estresse.

Fonte: Bezerra (2020).

Existem alguns fatores que são pontos gatilhos e que predispõem a dor crônica tais como o ambiente, a dor aguda, história de estresse na infância, estresse psicossocial, crenças, capacidade de enfrentamento, humor entre outros. Traços hereditários determinam uma manifestação visível ou detectável de um genótipo (fenótipo) e são moldados por uma interação entre o ambiente e fatores genéticos, assim sendo a expressão gênica é regulada por vários fatores de transcrição, mas também por fatores externos como o nosso comportamento, ambiente que vivemos, além de pensamentos e emoções vivenciadas, podendo gerar a herança epigenética transgeracional (PAIVA et al., 2019; CROFFORD, 2015).

Essa herança consiste de marcas epigenéticas através de células germinativas, que controlam os padrões de expressão gênica e são passados de uma geração para outra (PAIVA et al., 2019; CROFFORD, 2015). Os genes são capazes de moldar nossas estruturas neurais, imunológicas, endocrinológicas, provenientes de estímulos obtidos das experiências sociais, emocionais e do ambiente em que vivemos e assim impactam nosso material genético, mudam a sua expressão e promovem as mudanças comportamentais (KERR; BURRI, 2017; CROFFORD, 2015). Como a dor crônica é uma classe heterogênea de transtornos, a mesma é impulsionada por diferentes caminhos de vulnerabilidade que incluem contribuição genética molecular diferencial, no entanto lembramos que ela é considerada poligênica, onde todas as categorias de dor mostram um enriquecimento para os genes envolvidos na neurotransmissão, ressaltando a importância da sinalização neuronal, especificamente sinalização inibitória nociceptiva e descendente ascendente (PAIVA et al., 2019; ZORINA-LICHTENWALTER et al., 2016).

Os fatores de transcrição são muito importantes nos mecanismos da dor, por serem proteínas que ajudam a transformar genes específicos em “ligados” ou “desligados” através da conexão a um DNA próximo e impulsionarem assim a transcrição gênica. Os mais estudados na dor crônica são os fatores de transcrição do estresse e os da inflamação sendo o principal o fator nuclear Kappa B (NF- $\kappa$ B), que é produzido quando o estresse ativa o SNS. Esse fator traduz estresse em inflamação, alterando a expressão de genes que codificam as citocinas inflamatórias, o que nos leva a compreensão de que quanto menor é a atividade de NF- $\kappa$ B, menor é o processo inflamatório, devido o mesmo ser o regulador chave da expressão gênica pró inflamatória. É válido descrever como curiosidade que os mesmos são mais expressos em pessoas solitárias e que estão mais sujeitas a inflamação (Figura 5).

O CTRA consiste em um padrão molecular comum que é encontrado em pessoas expostas a vários tipos de adversidades como o luto, câncer, traumas, solidão, baixo nível socioeconômico, sendo a assinatura molecular do estresse encontrada em nossos genes. Sua característica principal é a regulação positiva dos genes pró-inflamatórios a nível celular enquanto que sua característica secundária é a regulação de genes antivirais. Outro fator de transcrição citado por Buric et al. (2017), é o CREB, este que tem uma função

antagônica à CTRA devido a sua participação da regulação negativa do SNS.

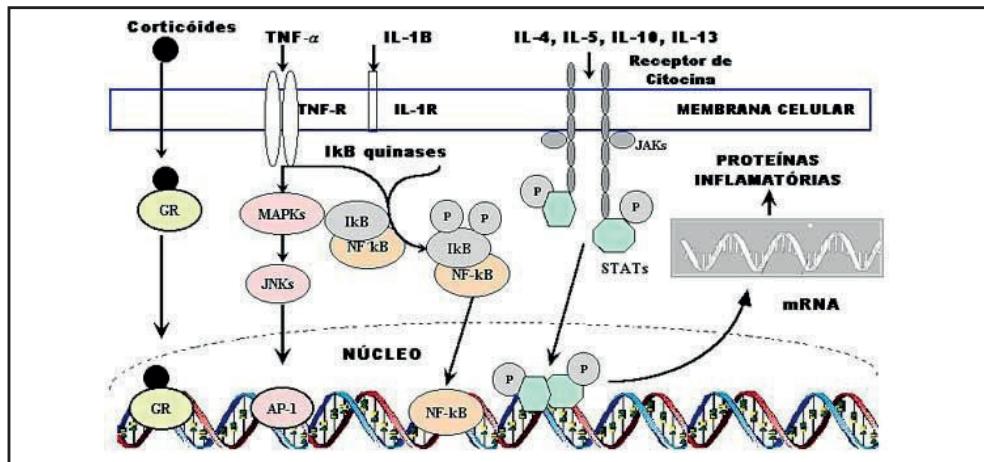


Figura 5. Fatores de transcrição no DNA.

Fonte: Telles Filho (2019).

Como essas proteínas são essenciais na comunicação genética e no controle da expressão gênica, logo a mesma sequência de genes pode ser expressa normalmente ou transcricionalmente silenciada dependendo da conformação da cromatina – eucromatina ou heterocromatina. Assim o estudo de como o padrão de expressão é passado para os descendentes, como ocorre a mudança de expressão espaço temporal de genes durante a diferenciação de um tipo de célula e como fatores ambientais podem mudar a maneira como os genes são expressos é chamado de epigenética.

## 4 | MECANISMOS EPIGENÉTICOS

A epigenética é um termo que se refere a mudanças na expressão gênica ou na atividade de gene, que são herdadas durante a divisão celular e ao longo das gerações, mas que não alteram a sequência de bases nucleotídicas da molécula de DNA e se perpetuam nas meioses ou mitoses, não incluindo apenas a expressão gênica, mas também a regulação de elementos importantes e o controle da estrutura da cromatina. Pode ser induzida como uma resposta a fatores ambientais externos ou eventos estocásticos dentro da célula e ser altamente dinâmica e muitas vezes específica do tecido (PAIVA et al., 2019; KERR; BURRI, 2017).

Os mecanismos epigenéticos apresentam um importante papel no desenvolvimento normal do corpo humano e são muito importantes para determinar a correta expressão gênica. Durante o nosso desenvolvimento, as marcas epigenéticas ficam registradas nos cromossomos e se associam aos processos de transcrição e tradução dos genes.

Estas marcas estão envolvidas na ativação ou desativação de um gene, em determinados tecidos, nas quais a sua expressão se faz ou não necessária. No entanto, é necessária uma compreensão maior dos mecanismos epigenéticos para que possamos relacionar com as práticas meditativas, já que estas conseguem modular expressões dos genes que agem nas vias que participam da dor crônica, inflamação, stress e ansiedade. Existem dois mecanismos epigenéticos principais, a metilação do DNA, que modificam diretamente a molécula de DNA e a modificação das histonas, que afeta e modifica a cromatina (BISHOP et al., 2018; KALIMAN et al., 2015).

A metilação do DNA é uma das modificações epigenéticas mais estáveis e conhecidas e reversíveis, além de ser a principal candidata a coordenar a herança epigenética por gerações, contribuindo para alterações na expressão gênica de maneira hereditária, sem afetar as sequências genômicas subjacentes. Tal contribuição é propagada após a replicação do DNA e tem muita importância na expressão gênica epigenética. Consiste na adição de um radical metil na posição 5 de uma molécula de citosina na sequência do DNA, seguida por guanina, um dinucleotídeo CpG, onde se localizam os sítios de ligação e reconhecimento desses fatores (PAIVA et al., 2019; KERR; BURRI, 2017). A expressão gênica é regulada pela inibição direta da ligação dos fatores de transcrição em sequências específicas do DNA, precisando esse mecanismo transcracional do contato com a citosina para a sua ligação com a dupla hélice do DNA, o que não é facilitado devido a metilação das ilhas CpGs. As regiões altamente metiladas tendem a ocorrer menos a transcrição e ser menos ativas, o que pode gerar algum impacto sobre o fenótipo, manifestação visível ou detectável de um genótipo e por outro lado, a ausência da metilação do DNA deixa a cromatina livre e com estrutura aberta facilitadora para o início da transcrição (PAIVA et al., 2019; KERR; BURRI, 2017).

A modificação das histonas faz parte dos mecanismos epigenéticos mais importantes no estudo biológico do ser humano, no entanto as histonas são proteínas que se localizam no núcleo de eucariotos e que se associam ao DNA para formar a cromatina. Apresentam função essencial na estrutura da dupla hélice e são fundamentais, nas modificações após a transdução, no controle da expressão dos genes, metilação do DNA, ativação do genoma e ativação do cromossoma X. A contribuição desse mecanismo consiste nas modificações das caudas das histonas, o que favorece ou não, uma maior ou menor compactação da cromatina. Em casos de uma maior compactação, os sítios de ligação dos fatores de transcrição se tornam inviáveis e podem interferir na afinidade de ligação das histonas ao DNA. Esse mecanismo é regulado por diversas enzimas, as quais podem adicionar ou remover modificações covalentes e robustas sendo essas modificações herdadas nas divisões celulares e serem consideradas muito mais complexas devido à replicação independente das moléculas de histonas (Figura 6) (PAIVA et al., 2019; KERR; BURRI, 2017).

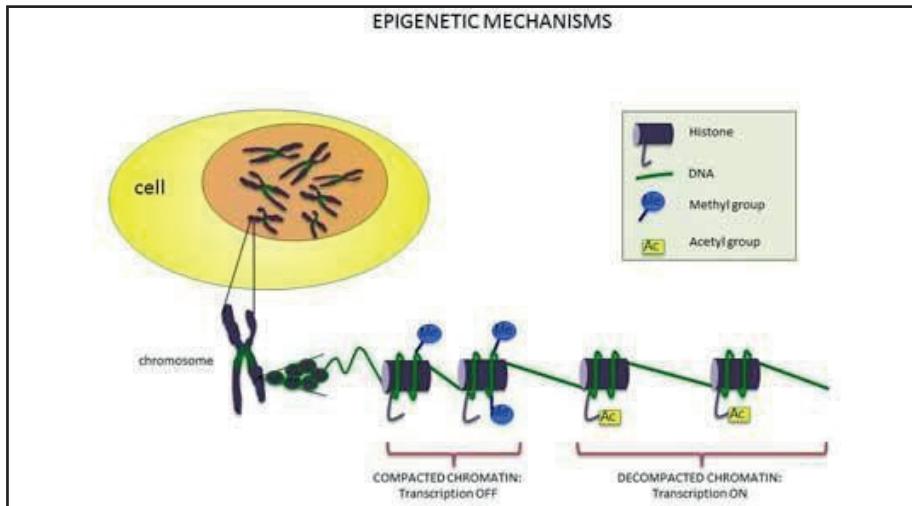


Figura 6. Mecanismos epigenéticos.

Fonte: Florean (2014).

Relógios epigenéticos precoces têm sido associados ao prejuízo da longevidade e no aumento das doenças crônicas e representam uma ferramenta precisa para medir a eficácia de intervenções baseadas no estilo de vida para a prevenção de doenças relacionadas a idade, sendo um robusto biomarcador do envelhecimento biológico. O impacto nocivo do estresse psicológico na extensão da saúde existe e foi demonstrado que o estresse crônico cumulativo e o trauma ao longo da vida são pré-requisitos para o envelhecimento acelerado. A idade de metilação do DNA (DNQm) pode ser estimada a partir dos níveis de metilação de 353 locais CpG do genoma e foi altamente correlacionada à idade cronológica e estável na maioria dos tecidos e tipos de células mono, cerebrais, mama, rim, fígado, pulmão e saliva (CHAIX et al., 2017).

A expressão de um grande subconjunto de genes associada às 3 regiões cerebrais (CPFm, NAc e PAG) identificou moléculas envolvidas na depressão e ansiedade e nas condições semelhantes a dor, sendo que alterações na expressão gênica em redes relacionadas ao humor podem afetar a percepção de informações nociceptivas, bem como a responsividade à medicamentos antidepressivos. Como a dor é poligênica, foram detectadas um total de 39 genes relacionando essas 3 alterações, sendo 8 na depressão, 9 na ansiedade, 5 na dor, 4 associados a depressão e ansiedade, 2 associados a dor e depressão, 2 na dor e ansiedade e 9 implicados em todas as três condições. Tais genes são *TPH2* (CPFm), *DUSP1* (CPFm), *FOS* (NAc), *ADORA2A* (PAG), *ADRA1D* (PAG), *SGK1* (PAG) todos envolvidos na depressão, ansiedade e dor, com exceção do *SGK1* que está envolvido somente na depressão e dor. Vários genes no CPFm, NAc e PAG são regulados de maneira semelhante pelos estados de dor neuropática e estresse crônico imprevisível

(DESCALZI et al., 2017).

## 5 | GENES E OS MECANISMOS RELACIONADOS À DOR

Os mecanismos relacionados à dor crônica são mal compreendidos, no entanto existem relatos que indicam um papel importante para as vias adrenérgicas. Os indivíduos com dor exibem níveis aumentados de catecolaminas e diminuição da catecol-O-metiltransferase (COMT), esta última que é uma enzima expressa que metaboliza catecolaminas. As catecolaminas circulantes perifericamente contribuem para a transmissão da dor do tipo inflamatória e neuropática, bem como em distúrbios de dor crônica (ZORINALICHENWALTER et al., 2016; FOULKES; WOOD, 2008). As variantes funcionais do gene *COMT* estão associadas à maior suscetibilidade aos distúrbios crônicos como a FM, DTM e dor experimental, bem como na resposta diminuída ao tratamento, sendo que dois terços dos indivíduos com dor crônica possuem as variantes do *COMT* de baixa atividade. Existem relatos no estudo de Ciszek et al. (2016), que em consistência com os distúrbios clínicos, a administração do inibidor da *COMT*, o OR486, produz aumento da dor em vários locais do corpo, além de alterações de comportamentos cognitivos e afetivos relacionados a essa condição.

Estudos sugerem que os níveis aumentados de catecolaminas, resultantes da redução da atividade de *COMT*, conduzem a dor por meio de ARs *B2* e *B3*, expressos em regiões periféricas, espinhais e centrais onde podem causá-la, contribuindo para a dor persistente dependente da *COMT*. Isso se deve por ARs *B2* e *B3* serem localizados em nociceptores aferentes primários, pelos comportamentos das dores dependentes de *COMT* serem mediados por vias periféricas localizadas nos mesmos e serem expressos em diversas células periféricas mediadoras da dor, tais como, células imunes envolvidas em respostas adaptativas (células T, mastócitos e macrófagos), adipócitos, queratinócitos e glia satélite (BISHOP et al., 2018; CISZEK et al., 2016).

Os genes envolvidos com a monoamina e a função do eixo HPA foram examinados em estudos epigenéticos e genéticos no estresse pós-traumático (TEPT) e também em estudos de risco de doença e na resposta a tratamentos para transtornos de humor. Os genes são o *SLC6A4* que codifica o transportador da serotonina 5HTT e que regula a captação de serotonina da fenda sináptica e o *FKBP5* (proteína 5 de ligação *FK506*), sendo esses mesmos genes investigados quanto a metilação antes e depois da técnica meditativa e de estilo de vida baseada na redução do estresse através da atenção plena, chamada de MBSR (BISHOP et al., 2018; GU et al., 2018; CISZEK et al., 2016). Bishop et al. (2018), sugerem em seus estudos que a metilação de *FKBP5* pode ser modificada por intervenções não farmacológicas e que as regiões metiladas relativamente estáveis são de fato maleáveis por meio de terapias que podem ajudar os pacientes a regularem o feedback do estresse, diminuindo-o.

Existem estudos que estabeleceram a relação entre a baixa de *COMT* e a dor, pois a aplicação do inibidor de *COMT*, o OR486, produziu aumentos robustos nas respostas comportamentais a estímulos mecânicos. Em poucas horas, essa administração resulta em aumentos circulantes de Óxido Nítrico (NO) e das citocinas pró inflamatórias, fator de necrose tumoral-alfa (TNFalfa), interleucina 1B (IL-1B), interleucina 6 (IL-6) e quimiocina (motivo CC), ligante 2 (CCL2) que são transmissores nociceptivos implicados em distúrbios de dores crônicas. O aumento dos mastócitos foi observado em diversas doenças crônicas, tais como a FM, cefaléias, SII e VBD, assim como observaram também as células T que estão mais presentes e ativadas na FM. Alterações genéticas e farmacológicas que resultam na diminuição da atividade *COMT*, estão associadas ao aumento da dor experimental e à probabilidade de desenvolver distúrbios de dor crônica (CISZEK et al., 2016).

## 5.1 Relação dos genes com a dor crônica

Nos estudos de Crofford (2015), vários autores citaram e descreveram em seus estudos a relação dos genes com a dor crônica. Nicholl et al. (2011), descreveram a associação de haplótipos *ADRB2* na dor crônica, portanto nenhuma associação de variantes genéticas de genes *COMT* e dor crônica associados. Skouen et al. (2012) relataram a associação do SNPs no gene *ADRB2* com dor músculoesquelética crônica. Holliday et al. (2010) compararam a variedade de genes relacionados ao eixo HPA entre indivíduos com dor crônica generalizada (CWP) e saudáveis e foi notório os vários SNPs em torno do gene SERPINA6 influenciando a CWP. Peter et al. (2013) descreveram a associação de CCT5 e FATA17313, genes estes com risco de 30% mais para dor crônica generalizada. Hocking et al. (2011) descreveram variantes genéticas da *ADRB2* e do *COMT*, candidatos prováveis para a dor crônica. Showen et al. (2012) investigaram haplótipos e polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs) dos genes *ADRB2* e *COMT* e perceberam associações estatisticamente significativas entre variantes genéticas no gene *ADRB2* na CWP ou na dor crônica e nenhum polimorfismo da *COMT* foi relevante para predispor a CWP, portanto há o envolvimento serotoninérgico e do eixo HPA (gene SERPINA6) na CWP. Kerr; Burri (2017), citaram dois estudos que mostram a associação do gene *ADRB2*, mas nenhuma relação do gene *COMT* envolvido na CWP e na sensibilidade à dor. Na meta análise de Tamimaki (2012) foi descrito um alelo de um SNP da *COMT* que aumenta o risco de CWP, mas não para outras condições de dor crônica, além de Peters et al. (2013) relatarem OPRM1, GCh e *COMT* serem conectados ao CWP. Descobriram também que os SNPs candidatos com associações mais fortes estavam localizados nas regiões dos genes OPRM1, CGH1 e *COMT* que são os mais estudados genes da dor. Parece que o gene *COMT* contribui para CWP, e é o mais estudado e citado na genética da dor humana, sendo altamente polimórfico com múltiplos SNPs funcionais, como o Val158met (KERR; BURRI, 2017; ZORINA-LICHENWALTER et al., 2016) (Quadro 1).

Autor	Patologia	Gene	Proteína que codifica	Função desempenhada
Nicholl et al.,2011	Dor Crônica	Associação de haplótipos <i>ADRB2</i> e nenhuma associação de variantes genéticas para <i>COMT</i>	Transportador da serotonina 5HTT	Regula a captação de serotonina da fenda sináptica
Skouen et al.,2012	Dor musculoesquelética crônica	Associação do SNPs no gene <i>ADBR2</i>	Transportador da serotonina 5HTT	Regula a captação de serotonina da fenda sináptica
Holliday et al.,2010	Dor crônica generalizada (CWP)	SNPs em torno do gene <i>SERPINA6</i>	Alfa globulina compropriedades de se ligar a corticosteróides	Produção de uma proteína chamada globulina de ligação a corticosteróides (CBG) Transporte de glicorticóides
Peter et al., 2013	Dor crônica generalizada	Associação de <i>CCT5</i> e <i>FATA17313</i>	Proteína 1 do complexo T	Regula a manutenção dos telômeros
Hocking et al.,2011	Dor crônica generalizada	Variantes genéticas da <i>ADBR2</i> e do <i>COMT</i> ,	Transportador da serotonina 5HTT e Catecol-O-metiltransferase (COMT)	Regula a captação de serotonina da fenda sináptica Afeta a regulação da dopamina
Showen et al.,2012	Dor crônica generalizada	Haplótipos e polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs) dos genes <i>ADBR2</i> e <i>COMT</i>	Transportador da serotonina 5HTT e Catecol-O-metiltransferase (COMT)	Regula a captação de serotonina da fenda sináptica Afeta a regulação da dopamina
Tamimaki, 2012	Dor crônica generalizada	Alelo de um SNP da <i>COMT</i>	Catecol-O-metiltransferase (COMT)	Afeta a regulação da dopamina
Peters et al.,2013	Dor crônica generalizada	<i>OPRM1</i> , <i>GCh</i> e <i>COMT</i>	Catecol-O-metiltransferase (COMT)	Afeta a regulação da dopamina

Quadro 1. Relação dos genes com as proteínas codificadoras e as funções desempenhadas.

## 6 | INTERVENÇÃO MENTE CORPO (MBIs)

Existem evidências consideráveis na eficácia das intervenções mente corpo (MBIs) na melhoria da saúde mental e física com efeitos benéficos no estresse e nas alterações neuroplásticas relacionadas à idade, transtornos de humor e cognitivos. Diversos mecanismos moleculares estão envolvidos no processo de envelhecimento, tais como a inflamação, as vias imunes e epigenéticas e a diminuição dos telômeros, estes que são sensíveis e preservados ou aumentados nas práticas contemplativas. Chaix et al. (2017), afirmam que o treinamento de meditação influencia os biomarcadores do envelhecimento, torna os telômeros mais longos e aumenta a atividade da telomerase. Em relação à biologia

dos telômeros, sugere-se que a prática da meditação pode modular diferentes mecanismos moleculares envolvidos no envelhecimento celular e pode representar uma estratégia preventiva útil para doenças crônicas relacionadas à idade. Reduções nos marcadores de reatividade ao estresse, como o cortisol, têm sido observados como resultado de um programa de atenção plena implicando efeitos por meio do eixo HPA (BISHOP et al., 2018; CHAIK et al., 2017).

Sabe-se que as MBIs revertem à expressão de genes envolvidos em reações inflamatórias induzidas pelo estresse e segundo Buric et al. (2017), em dezoito artigos analisados em seu estudo, as MBIs revertem à distorção do transcriptoma relacionado à adversidade que neutraliza os efeitos do estresse no sistema imunológico, genes e vias pró inflamatórias foram desregulados, a maioria dos estudos (81%) que mediram a atividade de genes relacionados à inflamação e/ou NF- $\kappa$ B, encontrou uma regulação negativa significativa e por fim, um estudo não detectou alterações nas vias inflamatórias. A regulação negativa dos genes direcionados a NF- $\kappa$ B pode ser entendida como a reversão da assinatura molecular dos efeitos do estresse crônico (BURIC et al., 2017).

## 7 | MINDFULNESS E AS REGIÕES CEREBRAIS

O Mindfulness é uma técnica meditativa e é considerada uma MBI importante, no entanto os efeitos da meditação em conjunto com a dor alteram as dimensões sensoriais cognitivas e afetivas de nossa experiência subjetiva, as regiões cerebrais são ativadas e moduladas consequentes à meditação e estão relacionadas com as áreas envolvidas no processamento da dor. Estudos de neuroimagem sugerem que os MBIs aumentam, expandem a massa cinzenta nas regiões do cérebro relacionadas à regulação emocional, aprendizado, memória, processos autoreferenciais e tomada de perspectiva, além do EEG e dos estudos de imagem também mostrarem como a técnica meditativa chamada Mindfulness influencia a atividade e a estrutura do cérebro em regiões associadas à síntese e liberação de neurotransmissores (BISHOP et al., 2018; BURIC et al., 2017). Supõe-se que a meditação envolva regiões do cérebro como o PFC, córtex cingulado anterior (ACC) e ínsula anterior (IA), regiões estas conhecidas por controle atencional e do processamento afetivo. Experimentos realizados em indivíduos submetidos à meditação relataram que os indivíduos apresentaram as maiores reduções nas classificações de intensidade e no desagrado da dor e exibiram a maior atividade na IA direita, ACC e no córtex orbitofrontal (OFC), respectivamente após a meditação, e uma maior desativação do tálamo também nas classificações do desagrado da dor. A meditação reduz as classificações de intensidade de dor e desagradabilidade variando de 11 a 70% e de 20 a 93% respectivamente, sendo que alguns desses benefícios colaboram com os estudos de Zeidan et al. (2011) no qual descrevem aumento nas habilidades da atenção de 14% após quatro dias de treinamento em comparação com o pré-treinamento, redução da intensidade da dor em 40% nas

classificações da Escala Visual Analógica da Dor (EVA) e a diminuição significativa das classificações do desagrado da dor em 57% (BURIC et al., 2017; ZEIDAN et al., 2011).

A meditação excita áreas relacionadas à auto-regulação da dor como as áreas envolvidas no controle cognitivo (ACC médio), na regulação da emoção (OFC bilateral) e na consciência interoceptiva (IA direita) e foram mais ativas durante a meditação do que no repouso, sendo que após o treinamento a atividade cerebral foi mais pronunciada no pólo frontal, tálamo, PFC medial e no ACC e ativadas bilateralmente em conjunto com SI e SII. Além dessas regiões, o OFC, o estriado ventral, o PFC ventro-lateral e a amígdala também estão associadas à modulação cognitiva da dor. Por outro lado, a meditação foi associada a desativações no PFC medial e no córtex cingulado posterior consistente com a ativação da rede no modo padrão e servem então como um possível substrato para a modulação da dor. Portanto, o que é importante ressaltar é que o alívio da dor relacionada à meditação está diretamente relacionado às regiões do cérebro associadas à modulação cognitiva da dor, melhorando diretamente o humor, a positividade e a redução da percepção da dor alterando os seus índices (ZEIDAN et al., 2011).

Como a meditação possivelmente altera a dor, aprimora o controle cognitivo e reformula a avaliação contextual das informações nociceptivas, a constelação de interações entre expectativas, emoções e avaliações cognitivas intrínsecas à construção da experiência sensorial pode ser regulada pela nossa capacidade metacognitiva sem julgamento. Devido às condições de dor crônica geralmente evoluírem para dor permanente, durando até mesmo uma vida inteira, estudos futuros com período de tratamento mais prolongado com bases científicas mais robustas e persistentes são fortemente encorajados (PATETSOS; HORJALES- ARAÚJO, 2016).

Indivíduos com dor crônica procuram cada vez mais tratamentos através da meditação da atenção plena, pois estes indivíduos enfrentam transtornos psiquiátricos, vícios em medicações para a dor, depressão e apresentam uma alta prevalência da mesma, e em decorrência aumentaram-se muito os interesses em planos de tratamento que incluam terapias adjuvantes ou integrativas, sendo uma delas o Mindfulness do tipo MBSR. A meditação Mindfulness pode ser uma ferramenta eficaz para a aprendizagem social e emocional, pois facilita uma postura de atenção plena da observação desapegada, prestando atenção no momento presente com abertura, curiosidade e aceitação, conseguindo reajustar a mente no presente e aumentar a consciência do ambiente externo e das sensações internas, o que permite que o indivíduo reformule suas experiências (HILTON et al., 2017; TEIXEIRA, 2016; DAVIDSON et al., 2003).

O cérebro humano continua a crescer e desenvolver ao longo de todo o ciclo de vida humano, acrescentando conexões neuronais constantemente à medida que temos novas experiências ou deixamos os velhos padrões de pensamentos e de comportamento para trás. O Mindfulness mostrou um aumento da capacidade das pessoas de expandirem sua atenção, de regularem as emoções e até mesmo de aumentar a sua felicidade em geral.

Refere-se a uma conscientização sem julgamentos da experiência momento a momento, além de cultivar a concentração e o discernimento e o relaxamento fisiológico. O uso do Mindfulness é múltiplo podendo ser aplicado em indivíduos que fazem uso de substâncias e medicamentos de forma abusiva, em indivíduos em tratamento de dor crônica, ansiedade e depressão, para diminuir ou eliminar o tabagismo, na redução do estresse, sendo suas perspectivas promissoras nas perturbações do humor, na ansiedade e depressão. Existem estudos que analisam o Mindfulness na dor em lombalgias, na FM e nos distúrbios de somatização e que os resultados se apresentam na melhoria da aceitação da dor, na qualidade de vida e no estado funcional (HILTON et al., 2017; TEIXEIRA, 2016).

Existem métodos que a meditação pode ser aplicada para melhorar a autoregulação atencional e emocional como a meditação transcendental, o MBSR e o MBCT. A meditação transcendental utiliza o uso de um mantra pelo qual a pessoa é transcendida para um estado sem esforço no qual a atenção concentrada está ausente. O MBCT é utilizado para evitar a recidiva de depressão maior, e que surgiu das idéias e estudos de Segal et al. (2015). E o MBSR que é um programa de meditação em grupo, conhecido como redução do estresse baseada em atenção plena para promover relaxamento e alcançar uma sensação elevada de bem-estar (BISHOP et al., 2018; TEIXEIRA, 2016).

Tem origem nas tradições budistas, no entanto não é religioso e nem esotérico e foi elaborado e criado por um médico e professor americano chamado John Kabat-Zinn, fundador da Stress Reduction Clinic em Massachusetts, e um dos pioneiros no desenvolvimento de pesquisas para a experimentação da meditação Mindfulness. Em 1979, ele apresentou ao mundo o que se tornou a Mindfulness-Based Stress Reduction – MBSR, um treinamento de oito semanas inicialmente desenvolvido para ajudar as pessoas a controlar a dor. Desde então, esta técnica também tem se mostrado útil para ajudar pessoas com ansiedade e depressão e um grupo de temas clínicos e não clínicos que chegaram até os neurônios dos processos inflamatórios, e desde então começou a ser usado como prática terapêutica. Além dos muitos outros benefícios citados temos a diminuição da ansiedade, do sofrimento psíquico, incluindo a depressão e o aumento da empatia em geral (TEIXEIRA, 2016).

A natureza da nossa atividade mental pode ser manipulada para promover a auto-regulação através da prática de meditação de atenção plena, pois trata-se de um treinamento mental que se caracteriza pela consciência imparcial, não avaliativa e sustentada momento a momento de estados e processos mentais perceptíveis, além de uma consciência contínua e imediata de sensações físicas, percepções, estados afetivos, pensamentos e imagens. O indivíduo é levado a dar atenção plena de uma forma bem expandida aos conteúdos mentais, portanto, sem pensar, comparar ou avaliar, isto é, sem criar diálogos internos consigo mesmo, apenas observar-se, sentir-se, perceber-se e se conhecer (ZEIDAN et al., 2011; GROSSMAN et al., 2004).

É válido ressaltar que devido ao estilo de vida moderno que os indivíduos levam atualmente, os mesmos vivem no piloto automático, sem qualquer consciência de suas

experiências, tanto físicas, mentais, quanto emocionais. No entanto, a consciência momento a momento da experiência proporcionará um sentido de vida mais rico e mais cheio de vitalidade e com isso a participação plena ativa substituirá a reatividade inconsciente, beneficiando assim os praticantes desta técnica, que permite essa maior consciência, percepção e atenção. Outro ponto a ser destacado é que somos capazes de desenvolver habilidades de observar e manter a atenção ao conteúdo mental, visto que essa observação deve ser contínua, persistente, gradual e de forma progressiva e que dará origem a uma maior percepção das respostas mentais aos estímulos externos e internos, levando o indivíduo praticante a um maior auto-controle, maior tolerância às adversidades e menor reatividade.

Este treinamento pode ser uma intervenção com um grande potencial para auxiliar muitos a aprender a lidar com as doenças crônicas e ao estresse, podendo ajudar a aliviar os sintomas associados aos distúrbios físicos, psicoemocionais e psiquiátricos, tais como, FM, céfaléias, dor de cabeça, dor no câncer, ansiedade, depressão, entre outros. Nos estudos de Gu et al. (2018) e Grossman et al. (2004), o programa de meditação reduziu a frequência da dor de cabeça, mas não a duração, podendo ter um aspecto positivo na intensidade da dor, não na sua ausência e sim na melhora da capacidade de enfrentamento da dor.

Os resultados de um estudo de meta análise de Grossman et al. (2004), sugerem que o MBSR é uma intervenção que apresenta bons resultados para as doenças crônicas, pois pode melhorar características de como lidar com o sofrimento e a deficiência no dia a dia nas desordens graves ou no estresse. Em um dos estudos desta meta análise foram encontradas taxas de recaídas em depressivos, enquanto que em outro estudo analisado em pacientes com transtornos de humor, como a ansiedade e depressão mostraram melhorias pré e pós- intervenção nos resultados de saúde mental.

Como o Mindfulness desperta uma maior percepção e consciência corporal, o mesmo pode proporcionar aos seus praticantes uma maior percepção verídica, uma diminuição do afeto negativo, um aumento do enfrentamento às adversidades e sofrimento e consequentemente uma maior vitalidade.

---

# OBJETIVOS

## 1 | GERAL

- Identificar os fatores genéticos e/ou epigenéticos no tratamento da dor pelo Mindfulness.

## 2 | ESPECÍFICOS

- Analisar estudos que abordem o Mindfulness ou técnicas afins para identificar os procedimentos utilizados.
- Identificar quais as principais condições patológicas associadas com dor tratadas com Mindfulness.
- Descrever e discutir os principais fatores epigenéticos envolvidos na técnica de Mindfulness.

# METODOLOGIA

## 1 | TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma Revisão Sistemática, uma investigação científica que reúne estudos relevantes, utilizando o banco de dados da literatura que trata sobre a questão como fonte e métodos de identificação, seleção e análises sistemáticas, com intuito de se realizar uma revisão crítica e abrangente da literatura, cujo protocolo está no site de registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas (*International prospective register of systematic reviews* – PROSPERO), com o ID: CRD42020167511 (Anexo 1).

Essa dissertação foi elaborada e obteve como resultado um artigo científico, visando atender às diretrizes de elaboração de artigos de revisões sistemáticas, estando o mesmo adaptado para ser publicado na revista Biomed Central Journals (BMC) (Anexo 2).

Esse estudo foi estruturado de acordo com as diretrizes da lista de verificação Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analyzes - PRISMA (MOHER et al., 2009). O PRISMA consiste na principal ferramenta desenvolvida exclusivamente para revisões sistemáticas de intervenções, amplamente utilizada, na qual várias extensões e adaptações da sua versão original já foram propostas (PACHECO et al., 2018).

## 2 | CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os estudos foram selecionados de acordo com os critérios, listados abaixo:

### 2.1 Participantes (*Population*)

Estudos com indivíduos de ambos os sexos, de qualquer idade, classe social, etnia, escolaridade, localização geográfica e com relatos de dor associados ou não com doenças crônicas.

### 2.2 Intervenção ou Exposição (*Intervention or Exposure*)

A intervenção selecionada dentro dos critérios de elegibilidade é o protocolo de Mindfulness ou áreas afins.

### 2.3 Comparação ou grupo controle (*Comparison or control group*)

Com ou sem grupo de comparação.

### 2.4 Resultados/Desfechos (*Outcomes*)

Primário: Quais os principais mecanismos epigenéticos envolvidos na prática de Mindfulness?

Secundário: Outros mecanismos como os moleculares, bioquímicos, neurobiológicos foram modificados após a prática de Mindfulness?

## 2.5 Desenho do estudo (*Study design*)

No desenho desse estudo foram incluídos ensaios clínicos, sendo ele qualitativo ou quantitativo, de qualquer localização geográfica, nos idiomas inglês, português, espanhol e francês, afim de ampliarmos ainda mais as buscas. Puderam fazer parte e serem incluídos neste estudo trabalhos como dissertações de mestrado e teses de doutorado, visto que existem muito poucos estudos interrelacionando a Epigenética, o Mindfulness e a Dor. 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, sendo o primeiro estudo encontrado publicado em 2006. Foram excluídas revisões de literatura, estudos observacionais, bem como editoriais, cartas e resumos de congressos.

## 3 | ESTRATÉGIA DE BUSCA

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.

Como estratégia de buscas foram utilizadas palavras-chave ou descritores, que fazem parte dos termos médicos Medical Subject Headings (MeSH), descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Inicialmente foram feitas várias tentativas de combinações de descritores, no entanto, os descritores finais foram: “*Mindfulness\**” OR “*MBSR\**” OR “*meditation\**” OR “*MBCT\**” OR “*M-BCT\**” AND “*pain\**” AND “*epigenetic\**” OR “*epigenomic\**” OR “*epigen\**” OR “*methylation\**” OR “*gene\* expression\**”.

## 4 | SELEÇÃO E EXTRAÇÃO DE DADOS

Todo o processo de seleção e extração de dados foi realizado e analisado por uma dupla de revisores (APCG e TCVG), de modo independente, no qual havendo discordância entre ambos os casos foram resolvidos por consenso. 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, nas quais após cada uma delas os revisores verificaram inclusões e exclusões, buscando um consenso dos relatos entre os mesmos. No entanto, não foi necessário um terceiro revisor para solucionar divergências.

Na primeira fase – a de identificação – foi feito o levantamento dos estudos, por meio do software EndNote, na qual foram identificados os estudos duplicados, a fim de removê-los. Na segunda fase – a de seleção – realizou-se a leitura dos títulos e dos resumos dos artigos, e foram excluídos os que não estavam de acordo com os critérios de inclusão. Na terceira fase – a de elegibilidade – foi feita a busca manual e a leitura dos artigos completos, com a seleção dos que atendiam a todos os critérios de elegibilidade (Participantes, Intervenção, Comparação, Resultados, Desenho do Estudo). Na quarta

e última fase – a de inclusão – na qual se chegou aos resultados incluídos em síntese quantitativa e qualitativa. Assim, o diagrama de fluxo (modelo PRISMA), foi preenchido de acordo com o modelo de Moher et al. (2009), seguindo as suas respectivas fases de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão, de acordo com o modelo ilustrado na Figura 7.

As etapas foram realizadas de janeiro a novembro de 2020 de acordo com os critérios de inclusão descritos para obtenção dos resultados finais. O total de estudos elegíveis formou uma base de artigos completos como resultado final dessas buscas estruturando a revisão sistemática.

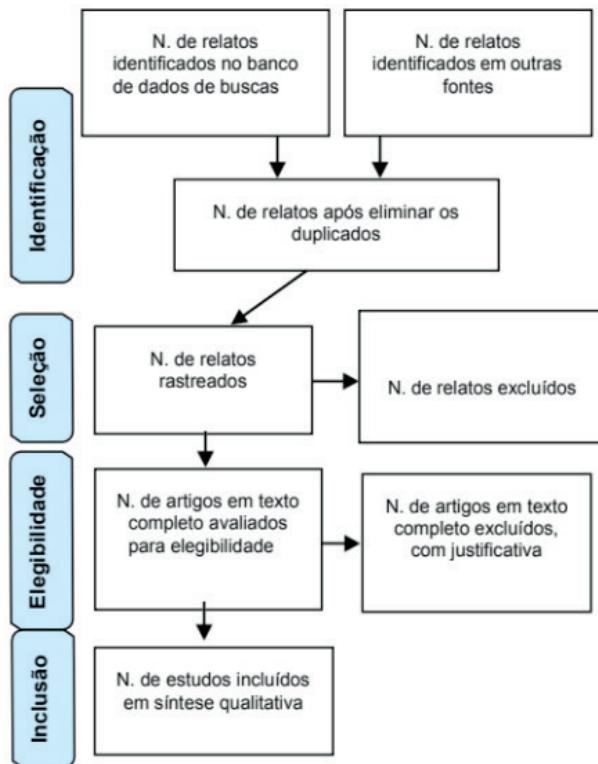


Figura 7. Modelo de diagrama de fluxo PRISMA.

Fonte: Moher et al. (2009).

Os relatos científicos encontrados foram registrados 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 3, 4 e 5 com os dados dos estudos estão preenchidas e inseridas nos resultados deste estudo.

## 5 | RISCO DE VIÉS (*RISK OF BIAS*)

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. Ao avaliar o risco de viés, os estudos que atenderam aos requisitos do JBI em maior ou igual a 80% foram considerados de “alta qualidade” e baixo risco de viés. Aquele que apresentou maior ou igual a 50% e menor que 80%, foi classificado como de “média” qualidade e risco de viés moderado e o estudo que alcançou abaixo de 50% foi considerado com “baixa” qualidade e alto risco de viés. Através do mesmo foi possível avaliar o risco de viés sob o aspecto de 13 domínios 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). Foi elaborada uma tabela compondo os 13 domínios, a fim de serem pontuados os níveis de vieses correlacionados aos estudos encontrados (Tabela 1).

# JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:  Include  Exclude  Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

# RESULTADOS

## 1 | PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Artigo Científico

Fatores Genéticos e Epigenéticos envolvidos no tratamento da dor pelo Mindfulness:  
Uma revisão sistemática

*Genetic and Epigenetic Factors involved in the treatment of pain by Mindfulness: A systematic review*

Adriana Peixoto Cardoso Guerra<sup>1,2</sup>, Thaís Cidália Vieira Gigonzac<sup>1,3</sup>

**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 an important global public health concern due to its 30% prevalence in the world population. In recent years there has been an increase in individuals with pain due to Mindfulness training, which has as part of its indications a decrease in pain perception and an increase in pain tolerability. However, the epigenetic, neurobiological and biochemical factors associated with this improvement are still the subject of many studies and research.

**OBJECTIVE:** The objective of this systematic review was to address the genetic and / or epigenetic factors involved in the practice of Mindfulness in individuals with pain. **METHODS:** Searches were made in the PubMed / Medline, Scopus, Web of Science, Cochrane Library and Embase databases and the studies obtained were according to PRISMA guidelines.

**RESULTS:** According to the inclusion and exclusion criteria, seven studies were included, two of them with fibromyalgia individuals, two with individuals with cancer and three with individuals submitted to pain, stress, aversive images and painful heat. There have been reports of rapid deacetylation of histones, negative and positive gene expression, deregulation of pro-inflammatory and anti- inflammatory cytokines, as well as changes in telomeres.

**CONCLUSION:** It is concluded in this systematic review that the main epigenetic factors found were rapid changes in histones, considered one of the main, in addition to the negative regulation of the expression of pro inflammatory genes, such as the receptor for the dopamine gene DRD-5, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and alterations in telomeres. It is noteworthy that research is few and incomplete, regarding epigenetic factors in decreasing pain and increasing its tolerability in individuals being treated by Mindfulness, since studies need more time for its applicability and for changes to occur epigenetics in these individuals.

**SYSTEMATIC REVIEW RECORD:** PRÓSPERO ID: CRD42020167511

**KEYWORDS:** Pain, Gene expression, Meditation.

## INTRODUÇÃO

Dentre as várias técnicas integrativas para meditação uma delas é o Mindfulness baseado na redução do stress (MBSR), criado por John Kabat, em Massachussets, nos EUA, na década de 70. É definido por um treinamento da mente caracterizado por prestar atenção ao momento presente com abertura, curiosidade e aceitação, ocorrendo um equilíbrio entre

os sistemas simpático e parassimpático, equilibrando-os e diminuindo a liberação excessiva de cortisol, no qual o eixo hipotálamo- hipófise-adrenal (HPA) é modulado, melhorando o relaxamento, o foco, a atenção, a recompensa e as emoções para que o indivíduo saiba lidar com as adversidades físicas, emocionais e cognitivas, já que os caminhos da dor apresentam uma conectividade com essas áreas afetivas e cognitivas (BISHOP et al., 2018). Como é baseada na redução do estresse, consequentemente apresenta os benefícios de diminuir as tensões musculares, as dores e a incapacidade, de melhorar o sono, de reduzir o uso de medicamentos, de reduzir a pressão arterial e a frequência cardíaca, de ativar o sistema nervoso parassimpático e consequentemente de diminuir os níveis de cortisol e adrenalina no sangue, equilibrando-os. A meditação também tem efeitos positivos nas alterações neuroplásticas relacionadas à idade e nos transtornos de humor e cognitivos (GU et al., 2018; KABAT-ZINN et al., 1985).

Estudos recentes reforçam que o Mindfulness possa ocasionar modificações genéticas através dos mecanismos epigenéticos que promovem a regulação da expressão gênica por modificações químicas, além de ser um robusto marcador do envelhecimento biológico, tais como a metilação do DNA (CHAIX et al., 2017; BORTOLUZI, 2016; ZANNAS et al., 2016; NEEDHAN et al., 2015; PALMA-GUDIEL et al., 2015) e da cromatina, modificação das histonas e dos RNAs não codificadores e no entanto, resultam em mudança fenotípica sem alteração da sequência de bases do DNA (BOTTONI, 2020). Sendo assim a expressão negativa ou positiva de determinados genes, associados a uma maior ou menor sensibilidade a dor crônica pode ser modulada, como exemplo o gene *COMT*, citado em diversos estudos relacionados à dor. Outro exemplo de mecanismo epigenético consequente à meditação é o aumento ou manutenção dos telômeros, que pode se espessar e aumentar assim a longevidade, pois o material genético dos indivíduos fica preservado pelas extremidades do cromossomo, os telômeros, e as quebras de DNA ficam menos intensas, isto quer dizer que meditadores com prática de vários anos, aumentam assim a sua longevidade (BISHOP et al., 2018; GU et al., 2018; CHAIX et al., 2017; HILTON et al., 2017; GROSSMAN et al., 2004).

Outro ponto importante é a investigação do impacto do Mindfulness em indivíduos com diferentes tipos de dor e analisar se existem de fato mudanças epigenéticas nesses indivíduos e identificar os mecanismos envolvidos em todo o seu contexto (PAIVA et al., 2019; BISHOP et al., 2018; GU et al., 2018; HILTON et al., 2017; GROSSMAN et al., 2004).

Estudos de Mindfulness que visem uma abordagem integrativa entre o físico, o emocional e o cognitivo na dor podem contribuir no ganho de uma melhor qualidade de vida desses indivíduos reduzindo o estresse e a reatividade a ele, melhorando as relações interpessoais, a produtividade, a percepção e tolerabilidade à dor e no enfrentamento da mesma. Além disso, contribuirá para o mundo científico gerando dados mais robustos e conclusivos que possam sustentar e auxiliar nas estratégias para a melhora do bem estar dessas pessoas, podendo trazer para os profissionais afins uma ferramenta a mais de

tratamento visando amenizar ou solucionar os tantos transtornos emocionais, cognitivos e físicos que estão correlacionados nos indivíduos portadores da dor.

É importante ressaltar que devido à pandemia atual em que vivemos os indivíduos que se encontraram submetidos a condições de estresse e consequente amplificação de suas dores, têm buscado cada vez mais pelas técnicas meditativas para passar por esse grande desafio mundial que surgiu em 2020 e se prolonga há um ano. Vivemos um momento potencialmente estressante, considerando as medidas de prevenção e contenção da Covid-19, bem como seus impactos econômicos, políticos e sociais, com poucas perspectivas futuras do controle sanitário. Dessa forma, o Mindfulness ganhou ainda mais destaque no ano de 2020 e que se estende em 2021, para modular as áreas cognitivas e emocionais envolvidas nesse processo de estresse mental, emocional e físico em que vivemos.

Apesar da relevância do entendimento dos fatores e mecanismos epigenéticos e genéticos associados à prática de Mindfulness, os estudos 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 genéticos e/ou epigenéticos envolvidos na prática do Mindfulness em indivíduos com dor.

## METODOLOGIA

Trata-se de um artigo científico que resultou 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.

Esse estudo foi estruturado de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analyzes - PRISMA (MOHER et al., 2009).

Os estudos foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade e 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 ele 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, sendo o primeiro estudo encontrado publicado em 2006. 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.

Como estratégia de buscas foram utilizadas palavras-chave ou descritores, que fazem parte dos termos médicos Medical Subject Headings (MeSH), descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Foram feitas tentativas de combinações de descritores e no entanto, os descritores finais foram: “*Mindfulness*” OR “*MBSR*” OR “*meditation*” OR “*MBCT*” OR “*M-BCT*” AND “*pain*” AND “*epigenetic*” OR “*epigenomic*” OR “*epigen*” OR “*methylation*” OR “*gene* expression”.

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. 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, nas quais após cada uma delas os revisores verificaram inclusões e exclusões, buscando um consenso dos relatos entre os mesmos. No entanto, não foi necessário um terceiro revisor para solucionar divergências.

Na primeira fase – a de identificação – foi feito o levantamento dos estudos. Por meio do software EndNote, foram identificados os estudos duplicados, a fim de removê-los. Na segunda fase – de seleção – realizou-se a leitura dos títulos e dos resumos dos artigos, e foram excluídos os que não estavam de acordo com os critérios de inclusão. Na terceira fase – de elegibilidade – foi feita a busca manual e a leitura dos artigos completos, com a seleção dos que atendiam a todos os critérios de elegibilidade (Participantes, Intervenção, Comparação, Resultados, Desenho do Estudo). Na quarta e última fase – de inclusão – na qual se chegou aos 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. (2009), seguindo as suas respectivas fases de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão, de acordo com o modelo ilustrado na Figura 1.

As etapas foram realizadas de janeiro a novembro de 2020 de acordo com os critérios de inclusão descritos para obtenção dos resultados finais. O total de estudos elegíveis formou uma base de artigos completos como resultado final dessas buscas estruturando a revisão sistemática.

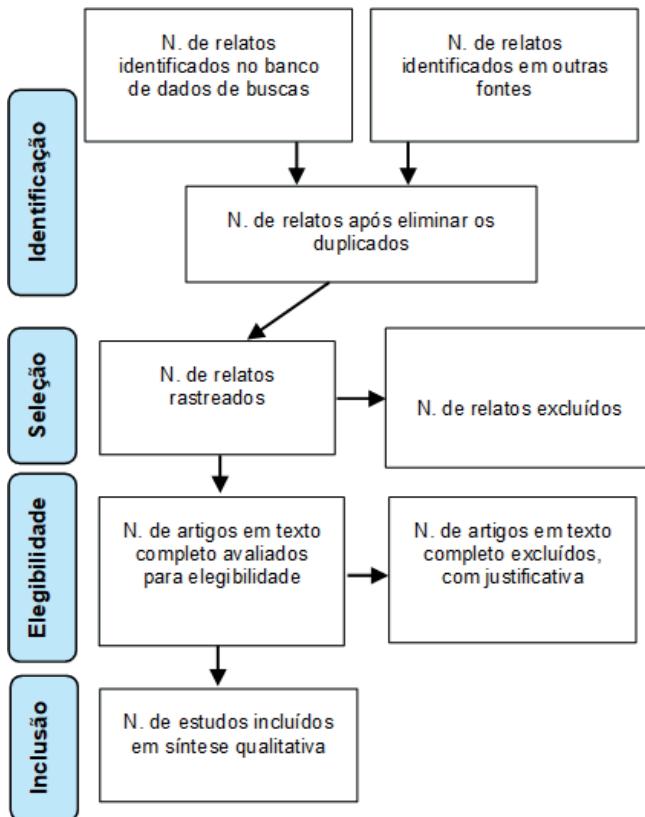


Figura 1. Modelo de diagrama de fluxo PRISMA.

Fonte: Moher et al. (2009).

Os relatos científicos encontrados foram registrados 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. Ao avaliar o risco de viés, os estudos que atenderam aos requisitos do JBI em maior ou igual a 80% foram considerados de “alta qualidade” e baixo risco de viés. Aquele que apresentou maior ou igual a 50% e menor que 80%, foi classificado como de “média” qualidade e risco de viés moderado e o estudo que alcançou abaixo de 50% foi considerado com “baixa” qualidade e alto risco de viés. Através do

mesmo foi possível avaliar o risco de viés sob o aspecto de 13 domínios 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). Foi elaborada uma tabela compondo os 13 domínios, a fim de serem pontuados os níveis de vieses correlacionados aos estudos encontrados

## RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 95 registros no banco de bases de dados 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, ficando apenas 29 registros. Com a leitura dos estudos completos, foram excluídos 22 registros e por fim, foram selecionados 7 estudos para a síntese qualitativa dos dados finais, conforme a Figura 2.

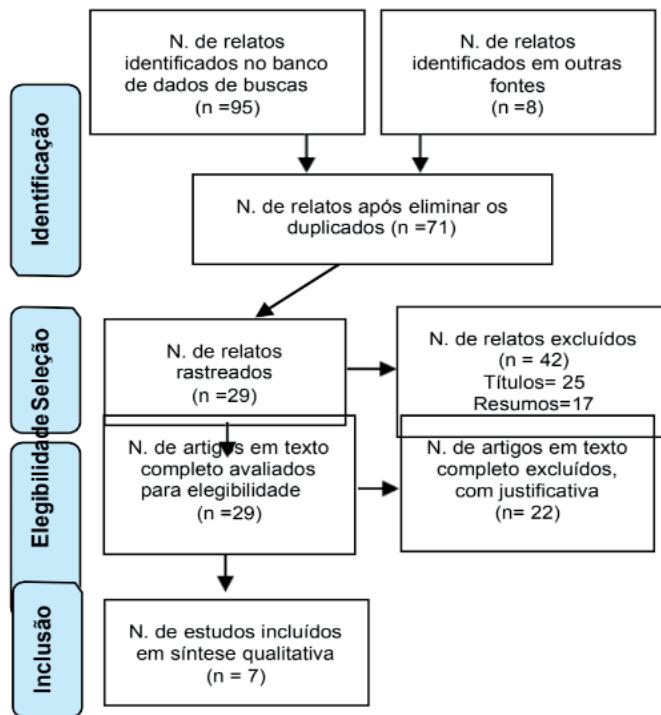


Figura 2. Esquema do PRISMA resumindo o processo de obtenção de dados.

Um total de 95 estudos foram selecionados a partir das estratégias de busca feitas nas principais bases de dados PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Crochane Library e Embase e 8 na Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações – BDTD. Após

passar por todas as etapas do diagrama do PRISMA de acordo com Moher et al. (2009), os dados obtidos resultaram em 7 estudos randomizados que preencheram os critérios de inclusão.

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, e desses 19 indivíduos experientes em meditação e 21 sem experiência. 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 FibroQol. 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 (nºs)	
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.

O estudo de Andrés-Rodriguez et al. (2019) priorizaram estender os achados clínicos anteriores de MBSR para o seu impacto na sintomatologia clínica e nos biomarcadores imunológicos IL-6, CXCL8, IL-10 e hs-CRP, além de explorar os papéis dos biomarcadores como preditores de eficácia. Foram recrutadas setenta mulheres com Fibromialgia e que foram submetidas ao TAU associado ao MBSR (n=35) e ao TAU apenas (n=35). Os resultados trazem descobertas de que o MBSR é eficaz na diminuição da gravidade clínica da Fibromialgia que é considerada uma doença crônica, além desta intervenção prevenir a tendência de IL-10 diminuir no grupo TAU. Outro resultado a ser pontuado é que níveis mais elevados de níveis basais de CXCL8 diminuíram o efeito benéfico da prática na sintomatologia como dor, rigidez ou qualidade do sono e além disso, proporções mais elevadas de IL-6/IL-10 e CXCL8/IL-10 estão associadas a uma menor melhora na inflexibilidade psicológica. Os autores afirmaram à partir desses dados que o MBSR apresenta efeitos regulatórios imunológicos significativos e que as vias imunoinflamatórias podem prever a sua eficácia, além de que as citocinas e quimiocinas podem ser biomarcadores adequados para monitorar a responsividade desta técnica. No entanto, os mesmos concluíram que o MBSR é uma intervenção eficaz para diminuir a gravidade clínica dos pacientes com Fibromialgia. Além disso, evita a tendência de IL-10

diminuir conforme observado no grupo TAU e que em seis sessões ou mais, houve uma tendência em direção à melhora na proporção pró/antiinflamatória IL-6/IL-10. Perceberam que as citocinas e quimiocinas podem ser biomarcadores na responsividade ao MBSR e no entanto, ter alguma eficácia no tratamento da Fibromialgia, modulando as vias imunoinflamatórias mais relevantes na fisiopatologia desta condição.

Esch et al. (2017), priorizaram verificar se o treinamento da meditação de cinco dias composto por consciência corporal e respiração, aumentam a tolerância a dor e se esse aumento se correlaciona com um melhor desempenho de atenção em atenção plena. Além de examinarem os mecanismos opioides/endógenos como mediadores na modulação e percepção da dor, já que estes podem desempenhar um papel importante na suposta alteração da tolerabilidade à dor relacionada à meditação. Tendo a naloxona a função de antagonizar o sinal de opioides mu e uma tendência a diminuir a tolerância à dor, este estudo optou pela infusão de naloxona, nenhuma infusão e a infusão de solução salina (cego), a fim de verificar se os mecanismos opioides/endógenos podem ser bloqueados por essa substância, além de analisar os mecanismos neurobiológicos da modulação da dor por meio da meditação. O estudo foi realizado com trinta e um indivíduos saudáveis, porém submetidos à dor através do teste de torniquete, no qual dezesseis indivíduos foram submetidos ao treinamento e quinze não sofreram intervenção. Foi avaliado tanto o desempenho de atenção que foi medido pelo teste da rede de atenção (ANT), quanto à autopercepção de atenção plena pelo Freiburg Mindfulness Inventory (FMI). O que se obteve de resultados é que o grupo que foi submetido à intervenção teve menos erro no ANT, a tolerância à dor ocorreu em ambos os grupos, sendo mais acentuada no grupo controle e correlacionada com o relato de Mindfulness, além da naloxona mostrar uma tendência a diminuir a tolerância na dor em ambos os grupos e por fim, os resultados de morfina ou de seus metabólitos serem esporádicos. Esch et al. (2017) concluíram que o treinamento de cinco dias pode não levar ao aumento da tolerância da dor, não contribuindo assim na vida desses indivíduos.

Já o estudo de Hosseini et al. (2016) levantou a hipótese de mudanças nas expressões dos receptores gênicos como resultado de uma intervenção espiritual pela primeira vez no mundo, envolvendo meditação, oração, gratidão, mantra zikr, paciência, confiança, auto sacrifício, perdão, altruísmo, bondade, remissão e arrependimento, mostrando os efeitos destes nas expressões de receptores gênicos e nas modificações comportamentais em 57 pacientes com câncer precoce de mama, uma doença considerada crônica. Os dados obtidos com este estudo mostraram uma redução significativa na expressão do receptor do gene de dopamina, *DRD1-5* em comparação com o pré-teste e com o grupo controle, o que significa diminuir a proliferação celular e melhorar a prevenção e o tratamento nesses pacientes em comparação com outras formas de tratamento. No entanto, os mesmos concluíram que a intervenção espiritual trouxe de volta a saúde mental, aumentando a esperança e a qualidade de vida dessas mulheres com Câncer.

No estudo randomizado de Kaliman et al. (2015), os resultados mostram as mudanças rápidas na expressão gênica nas enzimas regulatórias da cromatina, alterações nas modificações das histonas e na regulação negativa de genes pró- inflamatórios e ainda as relações entre essas mudanças e as respostas de cortisol evocadas por estresse. Seu estudo foi realizado com uma amostra de 40 indivíduos, no qual o grupo ativo (n=19) foi submetido a um dia de prática intensiva de meditação Mindfulness e o controle (n=21) participou de atividades de lazer não relacionadas à meditação e assim, realçaram descobertas de que todas as enzimas regulatórias epigenéticas e genes inflamatórios analisados apresentaram níveis de expressão basal semelhantes em ambos os grupos. Além disso, foram detectados a expressão reduzida de genes de histona desacetilase, *HDAC2*, 3 e 9, as alterações na modificação global das histonas, *H4ac* e *H3K4me3* e ainda a diminuição da expressão de genes pró inflamatórios, *RIPK2* e *COX2*, no grupo ativo em relação ao controle. Além da expressão de *RIPK2* e *HDAC2* genes que foram associados a uma recuperação mais rápida do cortisol, em um Teste de estresse social de Trier (TSST). Esse estudo infunde que mediadores moleculares antiinflamatórios e analgésicos periféricos também podem desempenhar um papel na regulação do início e manutenção da dor em resposta à meditação. Além de apoiar a noção de que a inibição da via NK- Kappa B pró-inflamatória é um resultado molecular reproduzível nas células sanguíneas em resposta ao Mindfulness como a elicitação da resposta de relaxamento à longo prazo. A regulação dos genes *HDACs* e das vias inflamatórias pode representar alguns dos mecanismos subjacentes ao potencial terapêutico das intervenções baseadas na atenção plena, semelhantes aos direcionados por diferentes drogas anti-inflamatórias.

Kober et al. (2019), analisaram se a aceitação consciente pode ser enquadrada em uma estratégia de regulação eficaz e se a aceitação consciente modula marcadores neurais da emoção negativa e dor, ou seja, buscaram novas evidências de que a aceitação consciente que é um dos eventos que fazem parte do Mindfulness, pode ser eficaz como uma estratégia de regulação da emoção. Foram recrutados dezessete participantes, adultos e ingênuos em meditação que foram orientados a aceitar, isto é, atender e aceitar a experiência como ela o é, e a reagir que é a aceitação sem julgamento, sem evitá-la. Esses eventos são consistentes com manuais de intervenções baseados na atenção plena, terapia de aceitação e compromisso, além da terapia comportamental dialética. Essas orientações foram feitas diante da apresentação da imagem neutra versus a negativa e diante do estímulo doloroso versus o quente. Os resultados obtidos foram que a aceitação momentânea atenta regula a intensidade emocional, altera as avaliações iniciais do significado afetivo dos estímulos, o que tem como consequência para o tratamento clínico da dor e da emoção, além de diminuir os marcadores comportamentais e neurais da emoção negativa associados a imagens aversivas e calor doloroso. Infere- se que a aceitação consciente é uma estratégia poderosa de regulação da emoção e pode ser aprendida rapidamente, podendo ser implantada com eficácia e que pode não depender

do córtex pré-frontal (PFC) para alterar profundamente as consequências psicológicas e neurais do afeto negativo e da dor.

Em outra proposta de estudo randomizado de Stoerkel et al. (2018), com o objetivo de avaliar se um Kit de ferramentas de autocuidado chamado de SCT e fornecido às mulheres com câncer de mama submetidos à cirurgia poderia atenuar o sofrimento e diminuir os sintomas associados à cirurgia. O estudo foi realizado com 100 mulheres com câncer de mama e os autores aplicaram o TAU em um grupo (n=49) e o TAU associado ao SCT (n=51) no outro grupo. O SCT foi aplicado através de MP3 player com áudios guiados de técnicas de terapias mente-corpo contendo respiração, relaxamento muscular progressivo, meditação, imagens guiadas e auto hipnose, além de pulseira anti náuseas de acupressão. Foram avaliadas a ansiedade, dor, náusea, sono, fadiga, saúde global e qualidade de vida dessas mulheres e analisados dois biomarcadores inflamatórios: a taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) e a proteína C reativa (PCR). Os dados obtidos mostram uma diminuição significativa da ansiedade que ocorreram no grupo de SCT durante a intervenção principal, diminuição da percepção da dor e fadiga, além da diminuição da secreção das citocinas inflamatórias. Este estudo conclui que a meditação, as imagens guiadas e a auto- hipnose aliviam o sofrimento e a dor relacionados ao Câncer e à cirurgia, pois encontraram diferenças significativas na interferência da dor, na fadiga e na satisfação com funções sociais. Descobriram também que no período perioperatório imediato os indivíduos tiveram uma dor menor, além de uma diferença significativamente maior no VHS, mas não na PCR nas pacientes submetidas ao SCT. No entanto, os indivíduos podem obter benefícios dessas práticas sem os acompanhantes de danos, podendo ser um método saudável de enfrentamento e maior resiliência durante o tratamento do Câncer.

Outro estudo importante encontrado é o de Feliu-Soler et al. (2016), que também pesquisaram os níveis de biomarcadores inflamatórios específicos, além de verificarem as diferenças no pré e pós intervenção de TAU associado ao MBSR, TAU associado ao FibroQol e apenas o TAU em cento e oitenta participantes com fibromialgia. Os autores 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. Os resultados obtidos apontaram que MBSR alcançou uma redução significativa nos custos em comparação com os outros braços do estudo ( $p<0,05$ ), especialmente em termos de custos indiretos e serviços de atenção primária, além de produzir um efeito que incrementa de forma significativa em comparação com TAU ( $p<0,05$ ), na amostra ITT.

Os resultados obtidos dessa revisão sistemática estão organizados e melhor visualizados a seguir nas Tabelas 2 e 3.

Autor	Título	Ano	Técnica	Mecanismos epigenéticos
<b>1. Andrés-Rodriguez et al.</b>	Vias imunoinflamatórias e alterações clínicas em pacientes com Fibromialgia tratados com redução do estresse na atenção plena (MBSR): Um ensaio clínico randomizado econtrolado	2019	TAU+MBSR TAU isolado	Modulação das citocinas inflamatórias (vias imunoinflamatórias)
<b>2. Esch et al.</b>	Aspectos neurobiológicos da atenção plena na autorregulação da dor: Resultados inesperados de um ensaio randomizado controlado e possíveis implicações para a pesquisa de meditação	2017	Respiração+Consciência corporal (Meditação)	Não identificado
<b>3. Hosseni et al.</b>	A perspectiva islâmica da eficácia da intervenção espiritual na saúde biopsicológica exibida pela expressão genética em pacientes com Câncer de mama	2016	Intervenções espirituais (Meditação, oração, gratidão e outros)	Modulação da expressão do receptor do gene de dopamina, DRD1-5
<b>4. Kaliman et al.</b>	Mudanças rápidas nas histonas desacetilases e expressão de genes inflamatórios em meditadores experientes	2015	Meditação	Mudanças rápidas na expressão gênica na cromatina, alterações das modificações das histonas e a modulação de genes pró-inflamatórios
<b>5. Kober et al.</b>	Que seja: A aceitação atenta regula dor e emoção	2019	Aceitação consciente	Não identificado
<b>6. Stoerkel et al.</b>	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
<b>7. Feliu-Soler et al.</b>	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-Rodriguez et al.	2019	Fibromialgia	Randomizado	70	TAU+MBSR TAU isolado
2. Esch et al.	2017	Indivíduos submetidos à dor	Randomizado	31	Respiração+Consciência corporal (Meditação)
3. Hosseni et al.	2016	Câncer de mama	Experimental e controle	57	Intervenção espiritual (Meditação, oração, gratidão e outros)
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
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.

Os estudos foram avaliados com risco de viés “baixo” totalizando 42,85% dos estudos (3), viés médio com 28,5% dos estudos (2) e com alto viés com 28,5% dos mesmos (2).

Os ítems que obtiveram o menor risco de viés foram os 7, 8, 10, 11 e 12, estes que, respectivamente, questionaram se os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica, exceto pela intervenção de interesse, se o acompanhamento foi completo e, em caso negativo, as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento foram adequadamente descritas e analisadas, se os resultados foram medidos da mesma forma para os grupos de tratamento, se os resultados foram medidos de forma confiável e se foi usada uma análise estatística apropriada. auxiliando esses indivíduos a serem mais resilientes e a terem uma visão perceptiva e sensorial mais ampla e de aceitação de sua própria condição física. No entanto, é importante compreendermos os fatores epigenéticos genéticos envolvidos, bem como as respostas neurofisiológicas, celulares e moleculares induzidas por essas terapias não medicamentosas que melhoraram o gerenciamento do estresse e da dor, para que haja um suporte mais robusto para o tratamento desses indivíduos que se encontram nessa condição (BISHOP et al., 2018; THOMAS; GARLAND, 2018; CHAIK et al., 2017; HILTON et al., 2017; KERR; BURRI, 2017; TEIXEIRA, 2016; ZEIDAN et al., 2011; GROSSMAN et al., 2004).

## DISCUSSÃO

O Mindfulness é uma importante ferramenta, que faz parte das Terapias de Integração Corpo-mente (MBIs), e apresentam efeitos benéficos nos indivíduos com pobre enfrentamento ao estresse e que em consequência, desenvolvem doenças e dores crônicas, além de envelhecimento acelerado (CHAIX et al., 2017). Crescentes estudos evidenciam cada vez mais a utilização desse treinamento da mente e corpo na aceitação e tolerabilidade da dor,

O estresse psicológico durante a vida adulta induz eventos epigenéticos importantes como principalmente, a acetilação e fosforilação de histonas e a metilação do DNA após o início da exposição a um novo ambiente, sendo válido lembrar que 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 (BISHOP et al., 2018; KALIMAN et al., 2015).

As descobertas desse estudo enfatizadas no estudo de Kaliman et al. (2015), foram de que todas as enzimas regulatórias epigenéticas e genes inflamatórios analisados apresentaram níveis de expressão basal semelhantes em ambos os grupos, o que não contribuiu de forma robusta para esse estudo, pois esperava-se que o grupo de intervenção tivesse vantagens com a meditação em relação ao grupo controle, já que inúmeros estudos relatam a desregulação de enzimas e genes inflamatórios (BURIC et al., 2017; CHAIX et al., 2017; KERR; BURRI, 2017). Além disso, foram detectados a expressão reduzida de genes de histona desacetilase, *HDAC2*, 3 e 9, as alterações na modificação global das histonas, H4ac e H3K4me3, podendo essa regulação desses genes *HDACs* representar um dos mecanismos envolvidos ao potencial terapêutico das intervenções baseadas na atenção plena, semelhantes aos direcionados por diferentes drogas antiinflamatórias. Sob esse ponto de vista, esse resultado é altamente benéfico, já que indivíduos com dor tem um alto gasto com medicamentos, além de estarem sujeitos à toxicidade dos mesmos e assim, ter essa informação nos direciona a adotar a meditação como um tratamento mais barato e com menor 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 consequentemente gerar menor percepção da dor (TEIXEIRA, 2016). 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. Sendo o cortisol um hormônio que está envolvido no controle do estresse, na redução das inflamações, no funcionamento do sistema imune e na manutenção dos níveis de açúcar no sangue, assim como na pressão arterial (ARGENTIERI et al., 2017), é o que os praticantes de meditação 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% (BISHOP et al., 2018; GU et al., 2018; THOMAS; GARLAND, 2018; HILTON et al., 2017; TEIXEIRA, 2016; ZEIDAN et al., 2011; GROSSMAN et al., 2004). Curiosamente, o grupo controle apresentou o mesmo resultado e acredita-se que seja devido ao grupo ter sido submetido em atividades não relacionadas ao estresse, ao piloto automático, ao trabalho, aos afazeres cotidianos e às obrigações e sim às atividades de lazer como ler, assistir documentários, jogar jogos eletrônicos, além de fazer caminhadas. Em consistência com estas informações, o estudo de Augusti (2014), apontou que a caminhada manifesta característica que pode ser interpretada como expressão de estilo de vida voltado para uma maior qualidade de vida. No entanto, sob esse aspecto, o Mindfulness se assemelhou a essas atividades não geradoras de estresse e não contribuiu para ser um treinamento superior e que traga um diferencial a mais de tratamento com boas perspectivas para indivíduos com dor.

Bishop et al. (2018) corrobora 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. Os mesmos investigaram a metilação de SLC6A4 e FKBP5 genes antes e depois de MBSR e sua hipótese é que a redução da metilação em SLC6A4 e FKBP5 se associou a uma melhor resposta ao tratamento com MBSR. 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 da meditação sobre os genes que regulam o eixo HPA.

Segundo Argentieri et al. (2017), o eixo HPA é o principal sistema neuroendócrino que controla a reatividade ao estresse e regula os seus hormônios, como os glicocorticóides, além de regular os processos corporais fundamentais como o sistema imunológico, o humor, a cognição e o sistema metabólico. Um número crescente de estudos identificou a metilação do DNA de genes no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (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 (ARGENTIERI et al., 2017; BORTOLUZI, 2016; ZANNAS et al., 2016; NEEDHAN et al., 2015; PALMA-GUDIEL et al., 2015).

Um importante estudo de Buric et al. (2017) 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- $\kappa$ B), que é produzido quando o estresse ativa o sistema nervoso simpático (SNS). NF- $\kappa$ B transforma estresse em inflamação, e realçam a expressão positiva dos genes que codificam as citocinas inflamatórias, no entanto menor atividade de NF- $\kappa$ B 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- $\kappa$ B apresentaram regulação negativa significativa, que pode ser entendida como uma reversão da assinatura molecular dos efeitos do estresse crônico (ALBUQUERQUE, 2020; OLIVEIRA, 2019; ARRUDA, 2018).

Enfim, apesar da amostra de participantes ser reduzida no estudo de Kaliman et al. (2015), o mesmo mostra informações que possam inferir os mecanismos epigenéticos que estão envolvidos em indivíduos que meditam e que se beneficiam de mudanças fisiológicas, mostrando a nível molecular o que acontece para que tais melhorias ocorram nos indivíduos submetidos ao estresse e meditadores, especialmente a modificação rápida das histonas, que se enquadra em um dos principais mecanismos epigenéticos a nível celular. Embora esse estudo tenha sido realizado com indivíduos submetidos ao estresse e este ser um fator que amplifica a dor, não poderíamos deixarmos de apreciar essas descobertas, já que são robustas para associarmos ao indivíduo que tenha o quadro de dor propriamente dito, além de que 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, nos resultados dessa RS obtivemos o estudo de Kaliman et al. (2015) que mais contextualiza sobre esses mecanismos epigenéticos envolvidos na meditação, sendo preciso novos estudos para discutir-se eventos tão relevantes na compreensão da epigenética, meditação e dor.

Já o estudo de Hosseini et al. (2016), levantou o questionamento das mudanças nas expressões dos receptores gênicos em indivíduos submetidos a uma intervenção espiritual envolvendo a meditação e outros. O que eles comprovaram foi uma redução significativa na expressão do receptor do gene de dopamina, *DRD1-5* em comparação com o pré-teste e com o grupo controle. É importante lembrar que a dopamina é um neurotransmissor que influencia as nossas emoções, aprendizado, humor e atenção e uma das suas principais características está em sua ação no chamado sistema de recompensa, relacionada assim ao prazer e bem estar no organismo, ela é liberada durante a prática de exercícios, ato sexual, quando comemos algo apetitoso e também quando meditamos (ESPERIDIÃO-ANTÔNIO et al., 2008). Portanto, em situações de estresse o organismo aumenta a liberação e o metabolismo deste neurotransmissor no córtex pré-frontal, uma área envolvida na produção de respostas ao estresse e inicia-se uma hipervigilância, sendo válido lembrar que a diminuição da função serotonérgica pode resultar em aumento da função da dopamina, provocando assim essa resposta (MARGIS et al., 2003). Podemos incrementar então que a redução significativa na expressão do receptor do gene de dopamina, *DRD1-5*, é uma resposta positiva à meditação, já que reduz o nível de estresse. No entanto, podemos pensar que a intervenção espiritual que envolvia a meditação e outros trouxeram

de volta a saúde mental, aumentando a esperança e a qualidade de vida dessas mulheres com Câncer, além de reduzir a proliferação celular e melhorar a prevenção e o tratamento nesses pacientes em comparação com outras formas de tratamento.

Os genes moldam nossas estruturas neurais, imunológicas e endocrinológicas, além disso nossos comportamentos, experiências, ambientes, emoções e os nossos pensamentos poder gerar um impacto em nossos genes e alterar a expressão gênica positivamente ou negativamente (KERR; BURRI, 2017). O estudo de Andrés-Rodriguez et al. (2019) 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 MBSR previne a tendência de IL-10 diminuir, o que significa que essa citocina vai ajudar a manter os níveis inflamatórios diminuídos, já que IL-10 é uma citocina antiinflamatória, com poder analgésico e com capacidade reguladora de diminuir a produção de IL-6 e TNFalfa, podendo assim regular a dor. É válido ressaltar que a IL-6 é codificada pelo gene *IL-6* e atua como uma citocina pró-inflamatória, uma miocina antiinflamatória e que atua na resposta imune. Deve-se pontuar também níveis mais elevados de níveis basais de CXCL8, codificada pelo gene *IL-8*, que diminuíram o efeito benéfico da prática na sintomatologia como dor, rigidez ou qualidade do sono, já que o mesmo é o principal mediador da resposta imune. Proporções mais elevadas de IL-6/IL-10 e CXCL8/IL-10 inferem sobre a modulação da expressão dos genes neste processo e estão associadas a uma menor melhora na inflexibilidade psicológica que é definida como uma incapacidade de mudar de opinião ou pensar de forma diferente, mesmo após eventos que provem que o pensamento original não está correto (FELIU-SOLER et al., 2016), isto pode ser devido aos indivíduos portadores de FM, terem como características marcantes uma alteração cognitiva e emocional relacionados aos quadros intensos de dor, provavelmente pelas conectividades cerebrais emocionais, cognitivas e da dor. Outro ponto a ser discutido é que um dos pré-requisitos para se realizar a prática de Mindfulness é ter uma grande aceitação, abertura e vontade para realizar esse treinamento, exigindo assim uma abertura e aceitação dos indivíduos a serem treinados (ARAÚJO et al., 2020). Os autores afirmam à partir desses dados que o MBSR é eficaz para diminuir a gravidade clínica da FM, além de apresentar efeitos regulatórios imunológicos significativos e que as vias imunoinflamatórias podem prever a sua eficácia, além de que as citocinas e quimiocinas podem ser biomarcadores adequados para monitorar a responsividade desta técnica. Black e Slavick (2017), se alinham quando afirmam que o Mindfulness modula os biomarcadores imunológicos selecionados e específicos para àqueles que diminuem os processos pró-inflamatórios, responsáveis pela dor e inflamação (LYRA, 2020; GREGÓRIO, 2019).

O sofrimento psicológico experimentado por mulheres com diagnóstico de câncer de mama pode afetar a percepção da dor, a cicatrização de feridas imunomediadas, caso as tenham, e o seu retorno da função física (THOMAS; GARLAND, 2018). Nos estudos de Stoerkel et al. (2018), 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-Rodriguez et al. (2019) alinharam-se com Stoerkel et al. (2018), mostrando assim um bom caminho para reconhecermos a boa responsividade da meditação. Em relação à diminuição da ansiedade, esses resultados são muito benéficos já que numerosos estudos demonstram que o sofrimento psicológico associado ao diagnóstico de câncer pode afetar a percepção da dor, a qualidade de vida dessas mulheres, além de quadros de estresse, ansiedade e depressão (ANTONECHEN; DÓRO, 2016; ARAB et al., 2016; CASTRO FILHA et al., 2016;

SEABRA et al., 2016). É importante ressaltar que mais de um terço das mulheres com câncer de mama experimentam sofrimento emocional significativo composto por ansiedade ou depressão após o diagnóstico e o maior sofrimento pré-operatório estão associados a piores resultados psicológicos após cirurgia de mama. Por outro lado, antecipar a cirurgia de câncer de mama, caso seja necessário, pode criar cognições e emoções negativas como ansiedade e medo, agravando o bem-estar das mesmas, já que as áreas cerebrais emocionais e cognitivas são conectadas (STORKEL et al., 2018; THOMAS; GARLAND, 2018; GROSSMAN et al., 2004).

Em consonância com os dados anteriores, Thomas; Garland (2018), afirmam que muitas evidências científicas sugerem interações entre a dor e os caminhos cerebrais afetivos e cognitivos. Além disso, é abordado que a dor, assim como outras experiências aversivas e estados emocionais negativos podem estreitar e sintonizar a atenção em relação aos danos presentes e potenciais ameaças. Esse estado negativo de atenção, pode gerar uma miopia cognitiva e impedir o indivíduo de valorizar e apreciar eventos agradáveis e de prazer, diminuindo a sua motivação e vontade de viver, gerando ansiedade e medo. Zeidan et al. (2011), afirmaram que a meditação reduziu as classificações de dor e desagradabilidade e que esse alívio pós meditação estava diretamente relacionada as regiões do cérebro associadas às modulações cognitivas e afetivas da dor, e assim supomos que a ansiedade e o afeto negativo eram suprimidos com a prática. Crofford (2015), afirmou que pacientes com dor crônica, e esta se enquadra nos indivíduos com câncer, apresentam alterações nas regiões do cérebro envolvidas na modulação cognitiva e emocional da dor. No entanto, isso explica o porquê desses indivíduos desenvolverem ansiedade e depressão e também os com distorção cognitiva e sofrimento psicológico terem maior risco de dor e amplificação central da mesma.

Apesar do estudo de Carlson et al. (2017) não ter entrado nos resultados dessa

RS por ainda estar em andamento, é válido descrever que o estudo está sendo realizado com uma amostra grande de participantes com câncer submetidos ao MBCR e ao Tai Chi/Qigong (TCQ) e suas análises exploratórias buscam investigar biomarcadores como o cortisol, as citocinas inflamatórias, as variações de frequência cardíaca e pressão arterial, o comprimento dos telômeros e a expressão gênica, pois estes podem revelar efeitos potencialmente importantes nas funções regulatórias biológicas e antineoplásicas essenciais, já que os mesmos são sensíveis às práticas meditativas (CHAIX et al., 2017). Sendo importante realçar que estudos que envolvam o Mindfulness, a dor e os mecanismos epigenéticos dependem de muito tempo, pois a técnica exige critérios, adaptação, disciplina e aceitação dos participantes, além dos mecanismos epigenéticos levarem tempo para se adaptarem a nível molecular e talvez essa seja a explicação de existirem poucos estudos conclusivos e robustos sobre tais assuntos. O estudo dos referidos autores apresentou consistência com os estudos de Andrés-Rodriguez et al. (2019), Stoerkel et al. (2018), Feliu-Soler et al. (2016) e Kaliman et al. (2015) quando falam sobre o cortisol e as citocinas inflamatórias como biomarcadores após treinamento meditativo.

Outro estudo importante encontrado é o do Feliu-Soler et al. (2016), que também pesquisaram 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 (GU et al., 2018; THOMAS; GARLAND, 2018; HILTON et al., 2017; TEIXEIRA, 2016; ZEIDAN et al., 2011; GROSSMAN et al., 2004). 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 Antunes (2018), Hilton et al. (2017) e Nunes (2016) 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.

Os resultados obtidos no estudo de Esch et al. (2017) mostraram que houve menos erro no teste de desempenho da atenção (ANT) no qual avalia três comportamentos o alerta, o orientador e o executivo, após o treinamento de meditação. Zeidan et al. (2011) afirmam que a ativação relacionada à meditação nas áreas corticais no nível executivo também pode influenciar a dor, além do controle cognitivo, atencional ser aprimorado após os treinamentos de meditação e após os indivíduos se concentrarem mais na respiração, ainda afirmam que os indivíduos exibiram um aumento de 14% nas habilidades de atenção

após quatro dias de treinamento em meditação. Isso deve-se aos caminhos cerebrais cognitivos, emocionais e da dor serem altamente conectados, comprovando um melhor desempenho da atenção através do treinamento da atenção plena (THOMAS; GARLAND, 2018; GROSSMAN et al., 2004).

O aumento à tolerabilidade da dor ocorreu em ambos os grupos, sendo mais acentuado no grupo controle e correlacionado com o Mindfulness, o que contraria a hipótese inicial baseada em diversos estudos que afirmam que a meditação diminui os níveis perceptivos da dor e consequentemente uma melhor tolerabilidade à mesma (GU et al., 2018; THOMAS; GARLAND, 2018; HILTON et al., 2017; TEIXEIRA, 2016; ZEIDAN et al., 2011; GROSSMAN et al., 2004). A substância naloxona mostrou uma tendência a diminuir a tolerância à dor em ambos os grupos, já que a naloxona tem a função de antagonizar o sinal de opióides mu, anulando assim as suas funções analgésicas e ainda houve eventos esporádicos de morfina e seus metabólitos, o que não contribui para a tolerabilidade da dor, pois a sua modulação é feita pelos opióides endógenos, que nesse caso foram neutralizados pelo seu antagonista. Pouco se sabe sobre os mecanismos neurobiológicos envolvidos, portanto podemos pensar no envolvimento da dopamina ou vias cerebrais dopaminérgicas na meditação e a produção de opióides endógenos via dopamina já que a ativação dessas vias pode influenciar na modulação da dor (CROFFORD, 2015).

Sob o ponto de vista da modulação da emoção, Kober et al. (2019), buscaram novas evidências de que a aceitação consciente que é uma das variantes que fazem parte do Mindfulness, pode ser eficaz como uma estratégia de regulação da emoção. Estudos comportamentais demonstram que a atenção plena melhora os níveis de ansiedade e depressão, dor crônica, vícios, funcionalidade, 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 longevidade como já esclarecidos anteriormente, e assim o que nos faltam são estudos mais consistentes de quais os mecanismos neurocerebrais estão envolvidos nesse processo. A fim de analisarem se a aceitação consciente pode ser enquadrada em uma estratégia de regulação eficaz e se a mesma modula marcadores neurais da emoção negativa e dor, os dados obtidos foram que a aceitação momentânea atenta regula a intensidade emocional, altera as avaliações iniciais do significado afetivo dos estímulos, beneficiando o tratamento clínico da dor e da emoção, além de diminuir os marcadores comportamentais e neurais da emoção negativa associados às imagens aversivas e calor doloroso, o que torna a aceitação consciente um braço de tratamento promissor em indivíduos com dor (PERISSINOTTI; PORTNOI, 2016).

Crofford (2015) corrobora com o estudo anterior, quando afirma que indivíduos com dor crônica apresentam alterações nas regiões do cérebro envolvidas na modulação cognitiva e emocional da dor e que toda essa conectividade impacta a fisiologia da amplificação da dor central, além de demonstrarem que estudos de imagem confirmam que as vias aferentes e descendentes da dor são alteradas pelo estado de atenção, emoções

positivas e negativas entre outros. À partir disso, o raciocínio de Kober et al. (2019) torna-se coerente e valioso em associar a modulação emocional com a da dor através da aceitação consciente em indivíduos com essa condição. Apesar das limitações do estudo como, a amostra ser pequena, da aceitação consciente não ser representativa de todas as práticas de atenção plena, pôde-se observar que as descobertas foram consistentes com vários estudos com amostras maiores e, os resultados obtidos foram positivos e alinhados com a neurociência, quando a mesma relata a conectividade das áreas cerebrais relacionadas às emoções, à dor e ao cognitivo, o que só realça que a modulação tanto cognitiva quanto emocional pode nos direcionar na diminuição da percepção da dor, controlando-a em consequência à prática de Mindfulness.

A dor crônica está envolvida em muitas doenças que em seu curso se tornam crônicas, e são caracterizadas exatamente por persistirem dores desagradáveis e por muito tempo, no mínimo três meses, o que as caracterizam como patologias crônicas, tais como, a fibromialgia (FM), a dor oncológica, os distúrbios temporomandibulares (DTM), as cefaléias, a dor osteomuscular e a vestibulodínea (VBD), sendo as mais encontradas nessa revisão sistemática a FM e o câncer.

A FM é considerada uma doença crônica, de patogênese desconhecida e com sensibilidade periférica e central envolvendo um desequilíbrio nos biomarcadores imunológicos que são relevantes em sua etiologia, muito incapacitante, que acomete principalmente mulheres de vinte a cinquenta anos, com prevalência de 2,3% na Europa. Os indivíduos portadores da FM apresentam dor muscular generalizada, crônica e consequente rigidez em todo o corpo, fadiga, disfunções do sono, distúrbios do humor e percepção de des-cognição, diminuição da capacidade de manter atenção e memória, além de comorbidades com transtornos psiquiátricos como ansiedade e depressão (FERRARINI, 2020; ANDRÉS-RODRIGUEZ et al., 2019; FELIU-SOLER et al., 2016; RIBEIRO, 2016; ZORINA- LICHTENWALTER et al., 2016; RANZOLIN, 2014).

Enquanto que o câncer é considerado uma das maiores ameaças à saúde no século estando envolvido com o estresse crônico, álcool, fumo, falta de atividades físicas, nutrição inadequada e o fato das pessoas envelhecerem e viverem mais. No entanto, o estresse crônico manipula o sistema imunológico e altera a liberação de catecolaminas e cortisol, além de diminuir as células protetoras em especial as células T, o que implica em diminuir a qualidade de vida, gerar perturbações mentais, perca da esperança e aumento da ansiedade e depressão.

Andrés-Rodriguez et al. (2019) e Feliu-Soler et al. (2016) realizaram seus estudos em indivíduos com FM e Hosseini et al. (2016) e Stoerkel et al. (2018) fizeram seus estudos abordando mulheres com câncer de mama, patologias estas crônicas e com sintomas relacionadas à dor, ansiedade e depressão, comprometendo a produtividade, bem estar e suas relações. No entanto, por isso a busca de vários estudiosos afins por um tratamento que integre o físico, o mental e o emocional, como o Mindfulness e suas variações. Kaliman

et al. (2015), fizeram seus estudos em indivíduos submetidos ao estresse e Kober et al. (2019) submeteu a sua amostra a estímulos dolorosos quentes, além de imagens neutras e aversivas/negativas e Esch et al. (2017) submeteram os indivíduos à dor. Kaliman et al. (2015) utilizaram indivíduos experientes de longa duração e sem experiência meditativa enquanto que Kober et al. (2017), utilizaram participantes ingênuos em meditação.

Quanto às técnicas mais abordadas nesse estudo, Andrés-Rodriguez et al. (2019) utilizaram o TAU associado ao MBSR e o TAU de forma isolada, enquanto que Feliu-Soler et al. (2016) utilizaram o TAU associado ao MBSR, o TAU associado ao FibroQol e o TAU de forma isolada. Ambos os autores utilizaram protocolos de intervenções semelhantes, sendo que o último ainda acrescentou outro braço de tratamento baseado no TAU associado ao FibroQol que é um programa psicoeducacional, no qual enfatiza-se a necessidade de considerar aspectos de identidade a fim de compreender os fenômenos da dor crônica, muito bem indicados para o tratamento e controle da dor de indivíduos com FM, já que os mesmos apresentam quadros de comprometimentos cognitivos e emocionais.

Os objetivos desse programa psicoeducacional são de gerar um estado de relaxamento profundo, explorar as sensações produzidas pelo próprio corpo, obter o controle sobre o corpo e o seu processo doloroso e imaginar sua vida no futuro sem dor. Esses benefícios se assemelham ao MBSR que visa ajudar os pacientes a aumentar sua consciência da experiência presente e a se relacionar com suas condições físicas e psicológicas de uma forma mais receptiva, sem julgamentos e com uma maior aceitação. No geral, esses resultados colaboraram 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 (GU et al., 2018; THOMAS; GARLAND, 2018; TEIXEIRA, 2016; ZEIDAN et al., 2011; GROSSMAN et al., 2004).

O estudo de Esch et al. (2017) corrobora em parte com os dois autores anteriores, pois estes últimos utilizaram uma técnica combinada de respiração/Meditação Mindfulness por cinco dias consecutivos, portanto não sendo estabelecido o tipo de Mindfulness utilizado. Portanto, sabemos que a técnica em que utilizamos a respiração faz parte da maioria das técnicas de Mindfulness, justamente por dar a consciência presente do momento e servir como âncora para conectar a mente ao corpo e evitar que os pensamentos se percam ou divaguem na estrutura mental de cada indivíduo em particular, ativando assim as áreas cerebrais cognitivas e atencionais, além de gerar um estado profundo de relaxamento.

Hosseini et al. (2016) e Stoerkel et al. (2018) fizeram seus estudos abordando mulheres com câncer de mama e em ambos os estudos utilizaram a meditação em algum momento da sua intervenção associada a outros recursos como intervenções espirituais e SCT, respectivamente. Acredita-se que o indivíduo que tem o diagnóstico de câncer sente medo e consequentemente vem de um estresse crônico e permanece nele sendo as técnicas meditativas promotoras da importante regulação emocional e cognitiva, auxiliando assim essas mulheres no enfrentamento da doença, na redução da percepção e na maior

tolerabilidade da dor.

Essas descobertas estabelecem a base para futuros estudos que avaliem ainda mais os mecanismos epigenéticos e neurais pelos quais diferentes formas de meditação 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, no entanto espera-se, que estudos de coorte comparativos de longo prazo se multipliquem ao longo do curso para investigar todo o potencial das técnicas de meditação em relação à tolerabilidade e percepção da dor.

Fazem-se necessários maiores números de estudos com investigações amplas em um único experimento dos mecanismos epigenéticos, da dor e do Mindfulness, pois quando buscamos nos bancos de dados a dor relacionada ao Mindfulness, numerosas pesquisas são encontradas, mas o que precisamos saber são quais os mecanismos epigenéticos, moleculares, neurais e bioquímicos responsáveis por causarem essa melhora e redução da percepção da dor através do treinamento do Mindfulness para que possamos direcionar melhor esses indivíduos que sofrem tanto com as consequências variadas 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. Embora os autores tenham o olhar voltado para essa busca, o que foi encontrado ainda é muito pouco para nos direcionar, de uma forma mais robusta para o tratamento desses indivíduos.

## **APROVAÇÃO ÉTICA E CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR**

Não aplicável.

## **CONSENTIMENTO PARA PUBLICAÇÃO**

Não aplicável.

## **DISPONIBILIDADE DE DADOS E MATERIAL**

Os conjuntos de dados gerados e/ou analisados durante o estudo atual estão disponíveis no autor correspondente, mediante solicitação razoável.

## **INTERESSES COMPETITIVOS**

Os autores declaram que não têm interesses concorrentes.

## **FINANCIAMENTO**

Esta revisão sistemática contou com o financiamento da Bolsa Capes/Taxista pelo Programa de Pós-Graduação Mestrado em Genética – Mgene da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

## **CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES**

APCG E TCVG elaboraram a estratégia de busca e executaram de forma independente a busca dos estudos até chegar aos resultados: APCG elaborou o manuscrito e o registro da revisão sistemática; TCVG revisou criticamente, forneceu comentários sobre o rascunho do manuscrito e concordou com a versão final submetida. Todos os autores leram, forneceram comentários e aprovaram o manuscrito final.

## **RECONHECIMENTOS**

Não aplicável.

## **DETALHES DO AUTOR**

1. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Programa de Pós-Graduação Mestrado em Genética – Mgene. R. 235, 15 Setor Leste Universitário, Goiânia, Goiás, 74605-050, Brasil drfisioguerra@terra.com.br thaiscidalia@gmail.com
2. Fisioterapeuta da Clínica Care.
3. Laboratório de Citogenética Humana e Genética molecular (LAGENE- LACEN/ SES-GO).

## **REFERÊNCIAS**

ALBUQUERQUE, Andréa Oliveira. *Redução da reação oxidativa sistêmica e hepática ocasionada por estresse crônico moderado imprevisível em ratos tratados com eletroacupuntura e trans-anetol*. Tese (Doutorado em Ciências Médico- Cirúrgicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020.

ANDRÉS-RODRIGUEZ, L. A.; BORRÀS, X.; FELIU-SOLER, A. et al. 2019. **Immune-inflammatory pathways and clinical changes in fibromyalgiapatients treated with Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR): A randomized, controlled clinical Trial.** *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 80, p. 109-119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.02.030>

ANTONECHEN, A. C.; DÓRO, M. P. 2016. **Qualidade de vida e depressão em pacientes da hemato-onco com dor crônica.** *Revista Saúde*, v. 42, n. 1, p. 225- 234. doi: <https://doi.org/10.5902/2236583419001>

ARAB, C.; DEMONICO, B. B.; CORREIA, C. K. et al. 2016. **Câncer demama e reações emocionais: Revisão sistemática.** *Revista Baiana de Saúde Pública*, v. 40 n. 4, p. 968-990. doi: <https://doi.org/10.22278/2318-2660.2016.v40.n4.a1679>

ARAÚJO, A. C.; SANTANA, C. L. A.; KOZASA, E. H. et al. 2020. **Efeitos de um curso de meditação de atenção plena em estudantes da saúde no Brasil.** *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 33, p. 1-9. doi: <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2020ao0170>

ARGENTIERI, M. A.; NAGARAJAN, S.; SEDDIGHZADEH, B. et al. 2017. **Epigenetic Pathways in Human Disease: The Impact of DNA Methylation on Stress-Related Pathogenesis and Current Challenges in Biomarker Development.** *EBioMedicine*, v. 18, p. 327-350. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.044>

ARRUDA, Nayara Micarelli de. *Comparação de marcadores inflamatórios em pacientes cirúrgicos sob anestesia com desflurano ou desflurano associado ao óxido nitroso.* Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, São Paulo, 2018.

AUGUSTI, Marcelo Roberto Andrade. *Caminhada e estilo de vida: implicações no lazer e na qualidade de vida.* Dissertação (Mestrado em Ciências da Motricidade) – Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, São Paulo, 2014.

BISHOP, J. R.; LEE, A. M.; MILLS, L. J. et al. 2018. **Methylation of FKBP5 and SLC6A4 in Relation to Treatment Response to Mindfulness-Based Stress Reduction for Posttraumatic Stress Disorder.** *Front. Psychiatry*, v. 18, n. 9, p.418. doi: [10.3389/fpsyg.2018.00418](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00418)

BORTOLUZZI, Andressa. *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 (Doutorado em Neurociências) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

BOTTONI, Andrea. *Alterações Epigenéticas e Mindfulness: Uma revisão integrativa.* Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Mindfulness) – Universidade Federal de São Paulo, Santo Amaro, São Paulo, 2020.

BURIC, I.; FARIAS, M.; JONG, J. et al. 2017. **What Is the Molecular Signature of Mind-Body Interventions? A Systematic Review of Gene Expression Changes Induced by Meditation and Related Practices.** *Frontiers in Immunology*, v. 8, p. 1-17. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00670>

CARLSON, L. E.; ZELINSKI, E. L.; SPECA, M. et al. 2017. **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.** *Contemporary Clinical Trials*, v. 59, p. 64-76. doi: [10.1016/j.cct.2017.05.015](https://doi.org/10.1016/j.cct.2017.05.015)

CASTRO FILHA, J. G. L.; MIRANDA, A. K. P.; MARTINS JÚNIOR, F. F. et al. 2016. **Influências do exercício físico na qualidade de vida em dois grupos de pacientes com câncer de mama.** *Rev. Bras. Ciênc. Esporte*, v. 38, n. 2, p. 107- 114. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbce.2015.11.008>

CHAIX, R.; ALVAREZ-LÓPEZ, M. J.; FAGNY, M. et al. 2017. **Epigenetic clock analysis in long-term meditators.** *Psychoneuroendocrinology*, v. 85, p. 210- 214. doi: [10.1016/j.psyneuen.2017.08.016](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.08.016)

CROFFORD, L. J. 2015. **Chronic pain: where the body meets the brain.** *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, v. 126, p. 167-183. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26330672/>. Acessado em: 20 de março de 2021.

ESCH, T.; WINKLER, J.; AUWÄRTER, V. et al. 2017. **Neurobiological aspects of mindfulness in self-regulation of pain:unexpected results from a randomizedcontrolled trial and possible implicationsfor meditation research.** *Frontiers inHuman Neuroscience*, v. 10, p. 1-15. doi: [10.3389/fnhum.2016.00674](https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00674)

ESPERIDIÃO-ANTÔNIO, V.; MAJESKI-COLOMBO, M.; TOLEDO-MONTEVERDE, D. et al. 2008. **Neurobiologia das emoções.** *Arch. Clin.Psychiatry.*, v. 35, n. 2, p. 55-65. doi:<https://doi.org/10.1590/S0101-60832008000200003>

FELIU-SOLER, A.; BORRÀS, X.; PEÑARRUBIA-MARIA, M. T. et al.2016. **Cost-utility and biological support for mindfulness-based stress reduction(MBSR) versus a psychoeducational program (FibroQoL) for fibromyalgia: a12-month randomized clinical trial (EUDAIMON study).** *BMC Complement Altern Med.*, v. 16, p. 1-16. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4769528/>

FERRARINI, Eduarda Gomes. *Investigação dos efeitos de diferentes modalidades de exercício físico no modelo experimental de fibromialgia.* Dissertação (Mestrado em Neurociências) – Universidade Federal de Santa Catarina, Araranguá, Santa Catarina, 2020.

GREGÓRIO, Elizama de. *Efeito neuroprotetor do exercício físico em ummodelo animal de neuroinflamação aguda.* Dissertação (Mestrado em Fisiologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019.

GROSSMAN, P.; NIEMANN, L.; SCHMIDT, S. et al. 2004. **Mindfulness- based stress reduction and healthbenefits: A meta-analysis.** *Journal ofPsychosomatic Research*, v. 57, n. 1, p. 35-43. Disponível em:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK70854/>. Acessado em: 09 de abril de 2021.

GU, Q.; HOU, J. C.; FANG, X. M. 2018. **Mindfulness Meditation for Primary Headache Pain: A Meta-Analysis.** *Chinese Medical Journal*, v. 131, n. 7, p. 829-838. doi: [10.4103/0366-6999.228242](https://doi.org/10.4103/0366-6999.228242)

HILTON, L.; HEMPEL, S.; EWING, B. A. et al. 2017. **Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis.** *Annals of behavioral medicine*, v. 51, n. 2, p. 199-213. doi: <https://doi.org/10.1007/s12160-016-9844-2>

HOSSEINI, L.; KASHANI, F. L.; AKBARI, S. et al. 2016. **The Islamic perspective of the effectiveness of spiritual intervention in biopsychological health displayed by gene expression in patients with breast cancer.** *Iran Journal Cancer Prev.*, v. 9, n.2, p. 1-6. doi: [10.17795/ijcp-6360](https://doi.org/10.17795/ijcp-6360)

KABAT-ZINN, J.; LIPWORTH, L.; BURNEY, R. 1985. **The clinical use of mindfulness meditation for self-regulation of chronic pain.** *Journal of Behavioral Medicine*, v. 8, n. 2, p. 163-190. doi:<https://doi.org/10.1007/BF00845519>

KALIMAN, P.; ALVAREZ-LÓPEZ, M.J.; COSÍN-TOMÁS, M. et al. 2015. **Rapid changes in histone deacetylases and expression of inflammatory genes in inexperienced meditators.** *Psychoneuroendocrinology*, v. 40, p. 96- 107. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.11.004

KERR, J. I.; BURRI, A. 2017. **Genetic and epigenetic epidemiology of chronic widespread pain.** *Journal of Pain Research*, v. 10, p. 2021-2029. doi: 10.2147/JPR.S143869

KOBER, H.; BUHLE, J.; WEBER, J. et al. 2019. **Let it be: mindful acceptance down-regulates pain and negative emotion.** *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.*, v. 14, n. 11, p. 1147-1158. doi: <https://doi.org/10.1093/scan/nsz104>

LYRA, Marília de Melo Freire. *Imunonutrição em câncer de cabeça e pescoço: efeitos clínicos e nutricionais*. Dissertação (Mestrado em Nutrição) –Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2020.

MARGIS, R.; PICON, P.; COSNER, A. F. et al. 2003. **Relação entre estressores, estresse e ansiedade.** *Rev. Psiquiatr. RioGd. Sul*, v. 25, p. 65-74. doi:<https://doi.org/10.1590/S0101-81082003000400008>

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J. et al. 2009. **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.** *BMJ*, v. 339, p. 1-8. doi: 10.1136/bmj.b2535

NEEDHAM, B. L.; SMITH, J. A.; ZHAO, W. et al. 2015. **Life course socioeconomic status and DNA methylation in genes related to stress reactivity and inflammation: The multi-ethnic study of atherosclerosis.** *Epigenetics*, v. 10, n. 10, p. 958-969. doi:[10.1080/15592294.2015.1085139](https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1085139)

NUNES, Thiago Coronato. *Investigação sobre queixas de memória e transtornos associados em acadêmicos de medicina da Universidade Federal Fluminense*. Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, 2016.

OLIVEIRA, Bruna Hoffmann. *Terapia pordiodo 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 (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, Santa Catarina, 2019.

PAIVA, J. T.; RESENDE, M. D. V.; RESENDE, R. T. et al. 2019. **Epigenética: mecanismos, herança e implicações no melhoramento animal.** *Archivos de Zootecnia*, v. 68, n. 262, p. 304-311. Disponível em: <https://www.uco.es/ucopress/az/index.php/az/article/view/4151/2492>. Acessado em: 22 de março de 2021.

PALMA-GUDIEL, H.; CÓRDOVA-PALOMERA, A.; LEZA, J. C. et al. 2015. **Glucocorticoid receptor gene (NR3C1)methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality: A critical review.** *Neurosci. Biobehav.*, v. 55, p. 520-535. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.05.016

PERISSINOTTI, D. M. N.; PORTNOI, A.G. 2016. **Aspectos psicocomportamentais e psicosociais dos portadores de dor neuropática.** *Revista Dor*, v. 17, n. 1, p. 79-84. doi: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160055>

RANZOLIN, Aline. *Avaliação de interleucinas, fator neurotrófico derivado do cérebro e marcadores de estresse oxidativo em pacientes com fibromialgia*. Tese (Doutorado em Medicina) –Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

RIBEIRO, Vanessa Gonçalves César. *Fibromialgia: respostas de biomarcadores inflamatórios após estímulo agudo de vibração de corpo inteiro*. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, Minas Gerais, 2016.

SEABRA, C. R.; AGUIAR, M.; RUDNICKI, T. 2016. **Intervenções cognitivo-comportamentais no câncer demama: relato de uma experiência.** *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano*, v. 4, n. 1, p. 69-77. doi: <http://dx.doi.org/10.18316/2317-8582.16.20>

STOERKEL, E.; BELLANTI, D.; PAAT, C. et al. 2018. **Effectiveness of a self-care toolkit for surgical patients with breast cancer in a military treatment facility.** *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, v. 24, n. 9-10, p. 916-925. doi: <http://doi.org/10.1089/acm.2018.0069>

TEIXEIRA, Felipe Zimmermann. *Meditação e educação física: que relação é essa?* Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Educação Física) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

THOMAS, E. A.; GARLAND, E. L. 2018. **Mindfulness Is Associated with Increased Hedonic Capacity Among Chronic Pain Patients Receiving Extended Opioid Pharmacotherapy.** *Clin. Journal Pain*, v. 33, n. 2, p. 166-173. doi: [10.1097/AJP.0000000000000379](https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000379)

ZANNAS, A. S.; WIECHMANN, T.; GASSEN, N. C. et al. 2016. **Gene–Stress–Epigenetic Regulation of FKBP5: Clinical and Translational Implications.** *Neuropsychopharmacology*, v. 41, n. 1, p. 261-274. doi: [10.1038/npp.2015.235](https://doi.org/10.1038/npp.2015.235)

ZEIDAN, F.; MARTUCCI, K. T.; KRAFT, R. A. et al. 2011. **Brain Mechanisms Supporting the Modulation of Pain by Mindfulness Meditation.** *Journal of Neuroscience*, v. 31, n. 14, p. 5540-5548. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5791-10.2011>

ZORINA-LICHENWALTER, K.; MELOTO, C. B.; KHOURY, S. et al. 2016. **Genetic predictors of chronic human pain conditions.** *Neuroscience*, v. 338 p. 36-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.04.041>

## DISCUSSÃO

O Mindfulness é uma importante ferramenta, que faz parte das Terapias de Integração Corpo-mente (MBIs), e apresentam efeitos benéficos nos indivíduos com pobre enfrentamento ao estresse e que em consequência, desenvolvem doenças e dores crônicas, além de envelhecimento acelerado (CHAIX et al., 2017). Crescentes estudos evidenciam cada vez mais a utilização desse treinamento da mente e corpo na aceitação e tolerabilidade da dor, auxiliando esses indivíduos a serem mais resilientes e a terem uma visão perceptiva e sensorial mais ampla e de aceitação de sua própria condição física. No entanto, é importante compreendermos os mecanismos envolvidos, bem como as respostas neurofisiológicas, celulares e moleculares induzidas por essas terapias não medicamentosas que melhoram o gerenciamento do estresse e da dor, para que haja um suporte mais robusto para o tratamento desses indivíduos que se encontram nessa condição (BISHOP et al., 2018; THOMAS; GARLAND, 2018; CHAIX et al., 2017; HILTON et al., 2017; KERR; BURRI, 2017; TEIXEIRA, 2016; ZEIDAN et al., 2011; GROSSMAN et al., 2004).

Este estudo surgiu e foi conduzido devido às evidências recentes e crescentes que inferiram, que a meditação é capaz de modular a dor e alterar positivamente a sua percepção e tolerabilidade. As alterações nos processos neurais, comportamentais e bioquímicos são citadas em inúmeros estudos, portanto os mecanismos responsáveis por tais e a compreensão molecular de como estas podem influenciar e ter efeitos clinicamente relevantes permanecem pouco estudados e inconclusivos (BISHOP et al., 2018; BURIC et al., 2017; DESCALZI et al., 2017; CISZEK et al., 2016; ZEIDAN et al., 2011).

O estresse psicológico durante a vida adulta induz eventos epigenéticos importantes como principalmente, a acetilação e fosforilação de histonas e a metilação do DNA após o início da exposição a um novo ambiente, sendo válido lembrar que 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. Acredita-se que essas alterações, ocorram por meio de vias extracelulares e intracelulares que interagem com a maquinaria epigenética, e assim mudanças epigenéticas rápidas em resposta a exposições ambientais, como dieta, exercícios físicos, meditação e o estilo de vida do indivíduo também foram detectados em tecidos periféricos humanos (BISHOP et al., 2018; KALIMAN et al., 2015).

As descobertas desse estudo enfatizadas no estudo de Kaliman et al. (2015), foram de que todas as enzimas regulatórias epigenéticas e genes inflamatórios analisados apresentaram níveis de expressão basal semelhantes em ambos os grupos, o que não contribuiu de forma robusta para esse estudo, pois esperava-se que o grupo de intervenção tivesse vantagens com a meditação em relação ao grupo controle, já que inúmeros estudos relatam a desregulação de enzimas e genes inflamatórios (BURIC et al., 2017; CHAIX et

al., 2017; KERR; BURRI, 2017). Além disso, foram detectados a expressão reduzida de genes de histona desacetilase, *HDAC2*, 3 e 9, as alterações na modificação global das histonas, H4ac e H3K4me3, podendo essa regulação desses genes *HDACs* representar um dos mecanismos envolvidos ao potencial terapêutico das intervenções baseadas na atenção plena, semelhantes aos direcionados por diferentes drogas antiinflamatórias. Sob esse ponto de vista, esse resultado é altamente benéfico, já que indivíduos com dor tem um alto gasto com medicamentos, além de estarem sujeitos à toxicidade dos mesmos e no entanto, ter essa informação nos direciona a adotar a meditação como um tratamento mais barato e com menor 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 consequentemente gerar menor percepção da dor (TEIXEIRA, 2016). 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. Sendo o cortisol um hormônio que está envolvido no controle do estresse, na redução das inflamações, no funcionamento do sistema imune e na manutenção dos níveis de açúcar no sangue, assim como na pressão arterial (ARGENTIERI et al., 2017), é o que os praticantes de meditação 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% (BISHOP et al., 2018; GU et al., 2018; THOMAS; GARLAND, 2018; HILTON et al., 2017; TEIXEIRA, 2016;

ZEIDAN et al., 2011; GROSSMAN et al., 2004). Curiosamente, o grupo controle apresentou o mesmo resultado e acredita-se que seja devido ao grupo ter sido submetido em atividades não relacionadas ao estresse, ao piloto automático, ao trabalho, aos afazeres cotidianos e às obrigações e sim às atividades de lazer como ler, assistir documentários, jogar jogos eletrônicos, além de fazer caminhadas. Em consistência com estas informações, o estudo de Augusti (2014), apontou que a caminhada manifesta característica que pode ser interpretada como expressão de estilo de vida voltado para uma maior qualidade de vida. No entanto, sob esse aspecto, o Mindfulness se assemelhou a essas atividades não geradoras de estresse e não contribuiu para ser um treinamento superior e que traga um diferencial a mais de tratamento com boas perspectivas para indivíduos com dor.

Bishop et al. (2018) corrobora 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. Os mesmos investigaram a metilação de *SLC6A4* e *FKBP5* genes antes e depois de MBSR e sua hipótese é que a redução da metilação em *SLC6A4* e *FKBP5* se associou a uma melhor resposta ao tratamento com MBSR. 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 glicocorticoides para diminuir o estresse à reversão de desmetilação de FKBP5, sendo válido assim destacar o grande potencial da meditação sobre os genes que regulam o eixo HPA.

Segundo Argentieri et al. (2017), o eixo HPA é o principal sistema neuroendócrino que controla a reatividade ao estresse e regula os seus hormônios, como os glicocorticoides, além de regular os processos corporais fundamentais como o sistema imunológico, o humor, a cognição e o sistema metabólico. Um número crescente de estudos identificou a metilação do DNA de genes no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) como um importante mecanismo epigenético através do qual a exposição a ambientes físicos e sociais estressantes pode alterar a regulação de glicocorticoides. No entanto, a interrupção ou a desregulação desse sistema pode levar ao aumento de risco de doenças (ARGENTIERI et al., 2017; BORTOLUZI, 2016; ZANNAS et al., 2016; NEEDHAM et al., 2015; PALMA-GUDIEL et al., 2015).

Um importante estudo de Buric et al. (2017) 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- $\kappa$ B), que é produzido quando o estresse ativa o sistema nervoso simpático (SNS). NF- $\kappa$ B transforma estresse em inflamação, e realçam a expressão positiva dos genes que codificam as citocinas inflamatórias, no entanto menor atividade de NF- $\kappa$ B 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- $\kappa$ B apresentaram regulação negativa significativa, que pode ser entendida como uma reversão da assinatura molecular dos efeitos do estresse crônico (ALBUQUERQUE, 2020; OLIVEIRA, 2019; ARRUDA, 2018).

Enfim, apesar da amostra de participantes ser reduzida no estudo de Kaliman et al. (2015), o mesmo mostra informações que possam inferir os mecanismos epigenéticos que estão envolvidos em indivíduos que meditam e que se beneficiam de mudanças fisiológicas, mostrando a nível molecular o que acontece para que tais melhorias ocorram nos indivíduos submetidos ao estresse e meditadores, especialmente a modificação rápida das histonas, que se enquadra em um dos principais mecanismos epigenéticos a nível celular. Embora esse estudo tenha sido realizado com indivíduos submetidos ao estresse e este ser um fator que amplifica a dor, não poderia deixar de apreciar essas descobertas, já que são robustas para associarmos ao indivíduo que tenha o quadro de dor propriamente dito, além de que 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, nos resultados dessa RS obtivemos o estudo de Kaliman et al. (2015) que mais contextualiza sobre esses mecanismos epigenéticos envolvidos na meditação, sendo preciso novos estudos para discutir-se eventos tão relevantes na compreensão da

epigenética, meditação e dor.

Já o estudo de Hosseini et al. (2016), levantou o questionamento das mudanças nas expressões dos receptores gênicos em indivíduos submetidos a uma intervenção espiritual envolvendo a meditação e outros. O que eles comprovaram foi uma redução significativa na expressão do receptor do gene de dopamina, *DRD1-5* em comparação com o pré-teste e com o grupo controle. É importante lembrar que a dopamina é um neurotransmissor que influencia as nossas emoções, aprendizado, humor e atenção e uma das suas principais características está em sua ação no chamado sistema de recompensa, relacionada assim ao prazer e bem-estar no organismo, ela é liberada durante a prática de exercícios, ato sexual, quando comemos algo apetitoso e também quando meditamos (ESPERIDIÃO-ANTÔNIO et al., 2008). Portanto, em situações de estresse o organismo aumenta a liberação e o metabolismo deste neurotransmissor no córtex pré-frontal, uma área envolvida na produção de respostas ao estresse e inicia-se uma hipervigilância, sendo válido lembrar que a diminuição da função serotonérgica pode resultar em aumento da função da dopamina, provocando assim essa resposta (MARGIS et al., 2003). Podemos incrementar então que a redução significativa na expressão do receptor do gene de dopamina, *DRD1-5*, é uma resposta positiva à meditação, já que reduz o nível de estresse. No entanto, podemos pensar que a intervenção espiritual que envolvia a meditação e outros trouxeram de volta a saúde mental, aumentando a esperança e a qualidade de vida dessas mulheres com câncer, além de reduzir a proliferação celular e melhorar a prevenção e o tratamento nesses pacientes em comparação com outras formas de tratamento.

Os genes moldam nossas estruturas neurais, imunológicas e endocrinológicas, além disso nossos comportamentos, experiências, ambientes, emoções e os nossos pensamentos poder gerar um impacto em nossos genes e alterar a expressão gênica positivamente ou negativamente (KERR; BURRI, 2017). O estudo de Andrés-Rodriguez et al. (2019) 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 MBSR previne a tendência de IL-10 diminuir, o que significa que essa citocina vai ajudar a manter os níveis inflamatórios diminuídos, já que IL-10 é uma citocina antiinflamatória, com poder analgésico e com capacidade reguladora de diminuir a produção de IL-6 e TNFalfa, podendo assim regular a dor. É válido ressaltar que a IL-6 é codificada pelo gene *IL-6* e atua como uma citocina pró-inflamatória, uma miocina antiinflamatória e que atua na resposta imune. Deve-se pontuar também níveis mais elevados de níveis basais de CXCL8, codificada pelo gene *IL-8*, que diminuíram o efeito benéfico da prática na sintomatologia como dor, rigidez ou qualidade do sono, já que o mesmo é o principal mediador da resposta imune. Proporções mais

elevadas de IL-6/IL-10 e CXCL8/IL-10 inferem sobre a modulação da expressão dos genes neste processo e estão associadas a uma menor melhora na inflexibilidade psicológica que é definida como uma incapacidade de mudar de opinião ou pensar de forma diferente, mesmo após eventos que provem que o pensamento original não está correto (FELIU-SOLER et al., 2016), isto pode ser devido aos indivíduos portadores de FM, terem como características marcantes uma alteração cognitiva e emocional relacionados aos quadros intensos de dor, provavelmente pelas conectividades cerebrais emocionais, cognitivas e da dor. Outro ponto a ser discutido é que um dos pré-requisitos para se realizar a prática de Mindfulness é ter uma grande aceitação, abertura e vontade para realizar esse treinamento, exigindo assim uma abertura e aceitação dos indivíduos a serem treinados (ARAÚJO et al., 2020). Os autores afirmam à partir desses dados que o MBSR é eficaz para diminuir a gravidade clínica da FM, além de apresentar efeitos regulatórios imunológicos significativos e que as vias imunoinflamatórias podem prever a sua eficácia, além de que as citocinas e quimiocinas podem ser biomarcadores adequados para monitorar a responsividade desta técnica. Black; Slavick (2017), se alinham quando afirmam que o Mindfulness modula os biomarcadores imunológicos selecionados e específicos para àqueles que diminuem os processos pró-inflamatórios, responsáveis pela dor e inflamação (LYRA, 2020; GREGÓRIO, 2019).

O sofrimento psicológico experimentado por mulheres com diagnóstico de câncer de mama pode afetar a percepção da dor, a cicatrização de feridas imunomediadas, caso as tenham, e o seu retorno da função física. Nos estudos de Stoerkel et al. (2018), 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-Rodriguez et al. (2019) alinham-se com Stoerkel et al. (2018), mostrando assim um bom caminho para reconhecermos a boa responsividade da meditação. Em relação à diminuição da ansiedade, esses resultados são muito benéficos já que numerosos estudos demonstram que o sofrimento psicológico associado ao diagnóstico de câncer pode afetar a percepção da dor, a qualidade de vida dessas mulheres, além de quadros de estresse, ansiedade e depressão (ANTONECHEN; DÓRO, 2016; ARAB et al. 2016; CASTRO FILHA et al., 2016; SEABRA et al., 2016). É importante ressaltar que mais de um terço das mulheres com câncer de mama experimentam sofrimento emocional significativo composto por ansiedade ou depressão após o diagnóstico e o maior sofrimento pré-operatório estão associados a piores resultados psicológicos após cirurgia de mama. Por outro lado antecipar a cirurgia de câncer de mama, caso seja necessário, pode criar cognições e emoções negativas como ansiedade e medo, agravando o bem estar das mesmas, já que as áreas cerebrais emocionais e cognitivas são conectadas (STOERKEL et al., 2018; THOMAS; GARLAND, 2018; GROSSMAN et al., 2004).

Em consonância com os dados anteriores, Thomas; Garland (2018), afirmam que muitas evidências científicas sugerem interações entre a dor e os caminhos cerebrais afetivos e cognitivos. Além disso, é abordado que a dor, assim como outras experiências aversivas e estados emocionais negativos podem estreitar e sintonizar a atenção em relação aos danos presentes e potenciais ameaças. Esse estado negativo de atenção, pode gerar uma miopia cognitiva e impedir o indivíduo de valorizar e apreciar eventos agradáveis e de prazer, diminuindo a sua motivação e vontade de viver, gerando ansiedade e medo. Zeidan et al. (2011), afirmaram que a meditação reduziu as classificações de dor e desagradabilidade e que esse alívio pós meditação estava diretamente relacionada as regiões do cérebro associadas às modulações cognitivas e afetivas da dor, e assim supomos que a ansiedade e o afeto negativo eram suprimidos com a prática. Crofford (2015), afirmaram que pacientes com dor crônica, e esta se enquadra nos indivíduos com câncer, apresentam alterações nas regiões do cérebro envolvidas na modulação cognitiva e emocional da dor. No entanto, isso explica o porquê desses indivíduos desenvolverem ansiedade e depressão e também os com distorção cognitiva e sofrimento psicológico terem maior risco de dor e amplificação central da mesma.

Apesar do estudo de Carlson et al. (2017) não ter entrado nos resultados dessa RS por ainda estar em andamento, é válido descrever que o estudo está sendo realizado com uma amostra grande de participantes com câncer submetidos ao MBCR e ao Tai Chi/Qigong (TCQ) e suas análises exploratórias buscam investigar biomarcadores como o cortisol, as citocinas inflamatórias, as variações de frequência cardíaca e pressão arterial, o comprimento dos telômeros e a expressão gênica, pois estes podem revelar efeitos potencialmente importantes nas funções regulatórias biológicas e antineoplásicas essenciais, já que os mesmos são sensíveis às práticas meditativas (CHAIX et al., 2017). Sendo importante realçar que estudos que envolvam o Mindfulness, a dor e os mecanismos epigenéticos dependem de muito tempo, pois a técnica exige critérios, adaptação, disciplina e aceitação dos participantes, além dos mecanismos epigenéticos levarem tempo para se adaptarem a nível molecular e talvez essa seja a explicação de existirem poucos estudos conclusivos e robustos sobre tais assuntos. O estudo dos referidos autores apresentou consistência com os estudos de Andrés- Rodriguez et al. (2019), Stoerkel et al. (2018), Feliu-Soler et al. (2016), Kaliman et al. (2015), quando falam sobre o cortisol e as citocinas inflamatórias como biomarcadores após treinamento meditativo.

Outro estudo importante encontrado é o do Feliu-Soler et al. (2016), que também pesquisaram 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 (GU et al., 2018; THOMAS; GARLAND, 2018; HILTON et al., 2017; TEIXEIRA, 2016; ZEIDAN et al., 2011; GROSSMAN et al., 2004). 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 Antunes (2018), Hilton et al. (2017) e Nunes (2016) 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 encontraram-se diminuídas e desreguladas, devido à regulação dos genes que as produzem, como já citada anteriormente.

Os resultados obtidos no estudo de Esch et al. (2017) mostraram que houve menos erro no teste de desempenho da atenção (ANT) no qual avalia três comportamentos o alerta, o orientador e o executivo, após o treinamento de meditação. Zeidan et al. (2011) afirmam que a ativação relacionada à meditação nas áreas corticais no nível executivo também pode influenciar a dor, além do controle cognitivo, atencional ser aprimorado após os treinamentos de meditação e após os indivíduos se concentrarem mais na respiração, ainda afirmam que os indivíduos exibiram um aumento de 14% nas habilidades de atenção após quatro dias de treinamento em meditação. Isso deve-se aos caminhos cerebrais cognitivos, emocionais e da dor serem altamente conectados, comprovando um melhor desempenho da atenção através do treinamento da atenção plena (THOMAS; GARLAND, 2018; GROSSMAN et al., 2004).

Essas descobertas estabelecem a base para futuros estudos que avaliem ainda mais os mecanismos epigenéticos e neurais pelos quais diferentes formas de meditação 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, no entanto espera-se, que estudos de coorte comparativos de longo prazo se multipliquem ao longo do curso para investigar todo o potencial das técnicas de meditação em relação à tolerabilidade e percepção da dor.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento de estudos genéticos e epigenéticos têm sofrido limitações importantes que dificultam a sua execução, com destaque para amostragem reduzida, acompanhamento prolongado, o qual exige metodologias precisas e minuciosas para a aplicação do Mindfulness, necessário o estudo das três variantes em um mesmo ensaio clínico: mecanismos epigenéticos, Mindfulness e a dor crônica, resultados contraditórios e inconclusivos e de poder estatístico insuficiente para confirmar o envolvimento dos eventos na expressão dos genes específicos da dor e os possíveis fatores e mecanismos, sejam eles epigenéticos, moleculares ou neurobiológicos envolvidos e alterados em praticantes.

Os mecanismos epigenéticos encontrados envolvem as modificações rápidas das histonas, sendo este, considerado um dos principais componentes epigenéticos associados a prática de Mindfulness. Outro estudo apresentou uma conclusão mais robusta, correlacionando o uso de biomarcadores moleculares como parâmetros de 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.

Variantes genéticas foram discutidas na expressão genética e relacionadas à dor crônica. Nos artigos analisados, este ponto apresentou divergências nos estudos analisados, sobretudo na descrição dos principais genes envolvidos nessa condição. Como exemplo, foi apresentado o gene *COMT*, citado em muitos estudos, como um representativo da dor crônica, enquanto que em outros estudos o mesmo gene é negado como tal.

As categorias de condições de dor crônica avaliadas nesse estudo mostram um enriquecimento para genes envolvidos na neurotransmissão, ressaltando a importância da sinalização neuronal, especificamente na sinalização inibitória nociceptiva e descendente-ascendente - na cronicidade da dor. Nos estudos foi sugerido que combinações distintas de variantes genéticas, presumivelmente interagindo com fatores ambientais, determinam a patologia específica que se desenvolve no organismo. Assim, a identificação de contribuintes genéticos das condições de dor crônica constrói nossa compreensão não apenas da estrutura genotípica dessas doenças, mas também de sua fisiopatologia molecular.

As patologias de maior impacto nesse estudo foram os cânceres, especialmente o de mama, sobretudo ao fato de correlacionar a saúde física e emocional desses indivíduos, especialmente o sexo feminino e a fibromialgia, sendo essa uma condição crônica que envolve mais frequentemente mulheres de todas as idades e caracteriza-se por dor generalizada no sistema músculo esquelético e de uma incapacidade extraordinária, com envolvimentos dos sistemas cognitivos e emocionais.

Adicionalmente os tratamentos de dor, atualmente disponíveis estão repletos de obstáculos significativos, tanto nos custos, no tempo e metodologia de acompanhamento, quanto nos poucos efeitos precisos pela grandiosidade dos sintomas e intensidade da dor.

em patologias crônicas e por isso, existe a necessidade de se estudar os protocolos de Mindfulness, já que os mesmos possuem várias evidências nos tratamentos da dor. O protocolo mais citado e utilizado nos estudos encontrados foram o MBSR que é a atenção plena baseada na redução do estresse, que modulam a dor, as áreas cerebrais emocionais e cognitivas, envolvendo assim aceitação, curiosidade e entrega.

Vale ressaltar que as condições de dor crônica são uma classe heterogênea de transtornos impulsionados por diferentes caminhos de vulnerabilidade que incluem contribuição genética molecular diferencial e estudos genéticos prometem identificar marcadores moleculares-chave de suscetibilidade e metas para o tratamento personalizado da dor crônica.

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

## REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, Andréa Oliveira. *Redução da reação oxidativa sistêmica e hepática ocasionada por estresse crônico moderado imprevisível em ratos tratados com eletroacupuntura e trans-anetol*. Tese (Doutorado em Ciências Médico-Cirúrgicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020.

ALMEIDA NETO, Thiago Paulo de. *Práticas integrativas e complementares em saúde na atenção primária da grande Aracajú*. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) – Universidade Tiradentes, Aracajú, Sergipe, 2019.

ANDRÉS-RODRIGUEZ, L. A.; BORRÀS, X.; FELIU-SOLER, A. et al. 2019. **Immune- inflammatory pathways and clinical changes in fibromyalgia patients treated with Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR): A randomized, controlled clinical Trial**. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 80, p. 109-119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.02.030>

ANTONECHEN, A. C.; DÓRO, M. P. 2016. **Qualidade de vida e depressão em pacientes da hemato-onco com dor crônica**. *Revista Saúde*, v. 42, n. 1, p. 225-234. doi: <https://doi.org/10.5902/2236583419001>

ARAB, C.; DEMONICO, B. B.; CORREIA, C. K. et al. 2016. **Câncer de mama e reações emocionais: Revisão sistemática**. *Revista Baiana de Saúde Pública*, v. 40 n. 4, p. 968-990. doi: <https://doi.org/10.22278/2318-2660.2016.v40.n4.a1679>

ARAÚJO, A. C.; SANTANA, C. L. A.; KOZASA, E. H. et al. 2020. **Efeitos de um curso de meditação de atenção plena em estudantes da saúde no Brasil**. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 33, p. 1-9. doi: <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2020ao0170>

ARGENTIERI, M. A.; NAGARAJAN, S.; SEDDIGHZADEH, B. et al. 2017. **Epigenetic Pathways in Human Disease: The Impact of DNA Methylation on Stress-Related Pathogenesis and Current Challenges in Biomarker Development**. *EBioMedicine*, v. 18, p. 327-350. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.044>

ARRUDA, Nayara Micarelli de. *Comparação de marcadores inflamatórios em pacientes cirúrgicos sob anestesia com desflurano ou desflurano associado ao óxido nitroso*. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, São Paulo, 2018.

AUGUSTI, Marcelo Roberto Andrade. *Caminhada e estilo de vida: implicações no lazer e na qualidade de vida*. Dissertação (Mestrado em Ciências da Motricidade) – Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, São Paulo, 2014.

BEZERRA, J. P. 2020. **O estresse nos mata aos poucos!** Disponível em: <https://www.brainlatam.com/blog/o-estresse-nos-mata-aos-poucos-1144>. Acessado em: 30 de março de 2021.

BISHOP, J. R.; LEE, A. M.; MILLS, L. J. et al. 2018. **Methylation of FKBP5 and SLC6A4 in Relation to Treatment Response to Mindfulness-Based Stress Reduction for Posttraumatic Stress Disorder**. *Front. Psychiatry*, v. 18, n. 9, p. 418. doi: [10.3389/fpsyg.2018.00418](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00418)

BORTOLUZI, Andressa. *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 (Doutorado em Neurociências) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

BOTTONI, Andrea. *Alterações Epigenéticas e Mindfulness: Uma revisão integrativa*. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Mindfulness) – Universidade Federal de São Paulo, Santo Amaro, São Paulo, 2020.

BRANCO, G. C. T.; DOMINGOS, T. S.; SILVEIRA, G. C. et al. 2020. **Atuação da enfermagem nas práticas integrativas e complementares**. *Saúde coletiva*, v. 10, n. 55, p. 2751-2757. doi: <https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2020v10i55p2751-2764>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Envelhecimento e saúde da pessoa idosa**. Cadernos de Atenção Básica. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/evelhecimento\\_saude\\_pessoa\\_idosa.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/evelhecimento_saude_pessoa_idosa.pdf). Acessado em: 09 de março de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.º 971, de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 4 de maio de 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.º 849, de 27 de março de 2017. Inclui a Arteterapia, Ayurveda, Biodança, Dança Circular, Meditação, Musicoterapia, Naturopatia, Osteopatia, Quiropraxia, Reflexoterapia, Reiki, Shantala, Terapia Comunitária Integrativa e Yoga à Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 27 de março de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS: atitude de ampliação de acesso**. 2ª Edição. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.º 702, de 21 de março de 2018. Altera a Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares - PNPIC. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 22 de março de 2018.

BURIC, I.; FARIAS, M.; JONG, J. et al. 2017. **What Is the Molecular Signature of Mind– Body Interventions? A Systematic Review of Gene Expression Changes Induced by Meditation and Related Practices**. *Frontiers in Immunology*, v. 8, p. 1-17. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00670>

CARLSON, L. E.; ZELINSKI, E. L.; SPECA, M. et al. 2017. **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**. *Contemporary Clinical Trials*, v. 59, p. 64-76. doi: [10.1016/j.cct.2017.05.015](https://doi.org/10.1016/j.cct.2017.05.015)

CASTRO FILHA, J. G. L.; MIRANDA, A. K. P.; MARTINS JÚNIOR, F. F. et al. 2016. **Influências do exercício físico na qualidade de vida em dois grupos de pacientes com câncer de mama**. *Rev. Bras. Ciênc. Esporte*, v. 38, n. 2, p. 107-114. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbce.2015.11.008>

CHAIX, R.; ALVAREZ-LÓPEZ, M. J.; FAGNY, M. et al. 2017. **Epigenetic clock analysis in long-term meditators**. *Psychoneuroendocrinology*, v. 85, p. 210-214. doi: [10.1016/j.psyneuen.2017.08.016](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.08.016)

CISZEK, B. P.; O'BUCKLEY, S. C.; NACKLEY, A. G. 2016. **Persistent Catechol-O- methyltransferase-dependent Pain Is Initiated by Peripheral β-Adrenergic Receptors**. *Anesthesiology*, v. 124, n. 5, p. 1122-1135. doi: [10.1097/ALN.0000000000001070](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001070)

CONTATORE, Octavio Augusto. *Cuidado, acupuntura e atenção primária à saúde: conceitos em construção e correlação*. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, 2020.

CROFFORD, L. J. 2015. **Chronic pain: where the body meets the brain**. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, v. 26, p. 167-183. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26330672/>. Acessado em: 20 de março de 2021.

DAVIDSON, R. J.; KABAT-ZINN, J.; SCHUMACHER, J. et al. 2003. **Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation**. *Psychosomatic Medicine*, v. 65, n. 4, p. 564-570. doi: 10.1097/01.psy.0000077505.67574.e3

DESCALZI, G.; MITSI, V.; PURUSHOTHAMAN, I. et al. 2017. **Neuropathic pain promotes adaptations of gene expression in networks cells involved in stress and depression**. *Science Signaling*, v. 10, n. 471, p. 1549. doi: 10.1126/scisignal.aaj1549

ENUMO, S. R. F.; WEIDE, J. N.; VICENTINI, E. C. C. et al. 2020. **Enfrentando o estresse em tempos de pandemia: proposição de uma Cartilha**. *Estud. Psicol.*, v. 37, p. 1-10. doi: <https://doi.org/10.1590/1982-0275202037e200065>

ESCH, T.; WINKLER, J.; AUWÄRTER, V. et al. 2017. **Neurobiological aspects of mindfulness in self-regulation of pain: unexpected results from a randomized controlled trial and possible implications for meditation research**. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 10, p. 1-15. doi: 10.3389/fnhum.2016.00674

ESPERIDIÃO-ANTÔNIO, V.; MAJESKI-COLOMBO, M.; TOLEDO-MONTEVERDE, D. et al. 2008. **Neurobiologia das emoções**. *Arch. Clin. Psychiatry.*, v. 35, n. 2, p. 55-65. doi: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832008000200003>

FELIU-SOLER, A.; BORRÀS, X.; PEÑARRUBIA-MARIA, M. T. et al. 2016. **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.*, v. 16, p. 1-16. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4769528/>

FERNANDES, Mariana. *Os efeitos de um programa de mindfulness para profissionais da atenção primária à saúde: um estudo antes-e-depois*. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2018.

FERRARINI, Eduarda Gomes. *Investigação dos efeitos de diferentes modalidades de exercício físico no modelo experimental de fibromialgia*. Dissertação (Mestrado em Neurociências) – Universidade Federal de Santa Catarina, Araranguá, Santa Catarina, 2020.

FLOREAN, C. 2014. **Alimentos que nos moldam: como a dieta pode mudar o nosso epigenoma**. Disponível em: <https://www.scienceinschool.org/pt/2014/issue28/epigenetics>. Acessado em: 19 de abril de 2021.

FOULKES, T.; WOOD, J. N. 2008. **Pain Genes**. *PLoS Genetics*, v. 4, n. 7, p. 1-9. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000086>

FREITAS, Aline G. Angelich. *Frequência e fatores associados a dor crônica em estudantes da área da saúde de uma universidade do sul do país*. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, Santa Catarina, 2018.

GREGÓRIO, Elizama de. *Efeito neuroprotetor do exercício físico em um modelo animal de neuroinflamação aguda*. Dissertação (Mestrado em Fisiologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019.

GROSSMAN, P.; NIEMANN, L.; SCHMIDT, S. et al. 2004. **Mindfulness-based stress reduction and health benefits: A meta-analysis**. *Journal of Psychosomatic Research*, v. 57, n. 1, p. 35-43. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK70854/>. Acessado em: 09 de abril de 2021.

GU, Q.; HOU, J. C.; FANG, X. M. 2018. **Mindfulness Meditation for Primary Headache Pain: A Meta-Analysis**. *Chinese Medical Journal*, v. 131, n. 7, p. 829-838. doi: 10.4103/0366-6999.228242

HILTON, L.; HEMPEL, S.; EWING, B. A. et al. 2017. **Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis**. *Annals of behavioral medicine*, v. 51, n. 2, p. 199-213. doi: <https://doi.org/10.1007/s12160-016-9844-2>

HOSSEINI, L.; KASHANI, F. L.; AKBARI, S. et al. 2016. **The Islamic perspective of the effectiveness of spiritual intervention in biopsychological health displayed by gene expression in patients with breast cancer**. *Iran Journal Cancer Prev.*, v. 9, n. 2, p. 1-6. doi: 10.17795/ijcp-6360

KABAT-ZINN, J.; LIPWORTH, L.; BURNEY, R. 1985. **The clinical use of mindfulness meditation for self-regulation of chronic pain**. *Journal of Behavioral Medicine*, v. 8, n. 2, p. 163-190. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00845519>

KALIMAN, P.; ALVAREZ-LÓPEZ, M. J.; COSÍN-TOMÁS, M. et al. 2015. **Rapid changes in histone deacetylases and expression of inflammatory genes in experienced meditators**. *Psychoneuroendocrinology*, v. 40, p. 96-107. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.11.004

KERR, J. I.; BURRI, A. 2017. **Genetic and epigenetic epidemiology of chronic widespread pain**. *Journal of Pain Research*, v. 10, p. 2021-2029. doi: 10.2147/JPR.S143869

KOBER, H.; BUHLE, J.; WEBER, J. et al. 2019. **Let it be: mindful acceptance down- regulates pain and negative emotion**. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.*, v. 14, n. 11, p. 1147- 1158. doi: <https://doi.org/10.1093/scan/hsz104>

LYRA, Marília de Melo Freire. *Imunonutrição em câncer de cabeça e pescoço: efeitos clínicos e nutricionais*. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2020.

MARGIS, R.; PICON, P.; COSNER, A. F. et al. 2003. **Relação entre estressores, estresse e ansiedade**. *Rev. Psiquiatr. Rio Gd. Sul*, v. 25, p. 65-74. doi: <https://doi.org/10.1590/S0101-81082003000400008>

MELLIS, F. 2019. **Dia da Saúde Mental: Brasil lidera rankings de depressão e ansiedade**. Disponível em: <https://noticias.r7.com/saude/dia-da-saude-mental-brasil-lidera-rankings-de-depressao-e-ansiedade-10102019>. Acessado em: 20 de março de 2021.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J. et al. 2009. **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement**. *BMJ*, v. 339, p. 1-8. doi: 10.1136/bmj.b2535

MONTEIRO, J.; OLIVEIRA, J.; MAIRA, L. et al. 2014. **Dor e Sistema Límbico: os mesmos circuitos cerebrais ativados na dor física também participam da dor afetiva**. Disponível em: <http://www.jci.org/articles/view/43498/figure/1>. Acessado em: 15 de março de 2021.

MOZZAMBANI, Adriana Cristine Fonseca. *Estudo prospectivo de atenção e funções executivas em vítimas de violência urbana com transtorno do estresse pós-traumático*. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2016.

NASCIMENTO, Simone de Souza. *Efeitos neurofisiológicos de terapias cognitivas no manejo da dor: revisão sistemática*. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2018.

NEEDHAM, B. L.; SMITH, J. A.; ZHAO, W. et al. 2015. **Life course socioeconomic status and DNA methylation in genes related to stress reactivity and inflammation: The multi- ethnic study of atherosclerosis**. *Epigenetics*, v. 10, n. 10, p. 958-969. doi: 10.1080/15592294.2015.1085139

NUNES, Thiago Coronato. *Investigação sobre queixas de memória e transtornos associados em acadêmicos de medicina da Universidade Federal Fluminense*. Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, 2016.

OLIVEIRA, Bruna Hoffmann. *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 (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, Santa Catarina, 2019.

PAIVA, J. T.; RESENDE, M. D. V.; RESENDE, R. T. et al. 2019. **Epigenética: mecanismos, herança e implicações no melhoramento animal**. *Archivos de Zootecnia*, v. 68, n. 262, p. 304-311. Disponível em: <https://www.uco.es/ucopress/az/index.php/az/article/view/4151/2492>. Acessado em: 22 de março de 2021.

PALMA-GUDIEL, H.; CÓRDOVA-PALOMERA, A.; LEZA, J. C. et al. 2015. **Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality: A critical review**. *Neurosci. Biobehav.*, v. 55, p. 520-535. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.05.016

PATETSOS, E.; HORJALES-ARAÚJO, E. 2016. **Treating chronic pain with SSRIs: what do we know?** *Pain Research & Management*, v. 2016, [online]. doi: 10.1155/2016/2020915

PERISSINOTTI, D. M. N.; PORTNOI, A. G. 2016. **Aspectos psicocomportamentais e psicossociais dos portadores de dor neuropática**. *Revista Dor*, v. 17, n. 1, p. 79-84. doi: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160055>

RAJA, S. N.; CARR, D. B.; COHEN, M. et al. 2020. **Revisão da definição de dor da Associação Internacional para o Estudo da Dor: conceitos, desafios e compromissos**. *Pain*, v. 161, n. 9, p. 1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939

RANZOLIN, Aline. *Avaliação de interleucinas, fator neurotrófico derivado do cérebro e marcadores de estresse oxidativo em pacientes com fibromialgia*. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

RIBEIRO, Vanessa Gonçalves César. *Fibromialgia: respostas de biomarcadores inflamatórios após estímulo agudo de vibração de corpo inteiro*. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, Minas Gerais, 2016.

ROMEIRO, F. B.; LIMA, N. B.; LAWRENZ, P. et al. 2015. **Percepção da doença, indicadores de ansiedade e depressão em mulheres com câncer**. *Soc. Port de Psicol e Ciência*, v. 16, n. 3, p. 359-372. doi: <http://dx.doi.org/10.15309/15psd160307359>

SEABRA, C. R.; AGUIAR, M.; RUDNICKI, T. 2016. **Intervenções cognitivo- comportamentais no câncer de mama: relato de uma experiência.** *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano*, v. 4, n. 1, p. 69-77. doi: <http://dx.doi.org/10.18316/2317-8582.16.20>

SOUZA, E. F. A. A.; LUZ, M. T. 2009. **Bases socioculturais das práticas terapêuticas alternativas.** *Hist. Cienc. Saude-Manguinhos*, v. 16, n. 2, p. 393-405. doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-59702009000200007>

SOUZA, Israel. *Resiliência e dor crônica: construção de um perfil de resiliência.* Tese (Doutorado em Ciências) – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.

STOERKEL, E.; BELLANTI, D.; PAAT, C. et al. 2018. **Effectiveness of a self-care toolkit for surgical patients with breast cancer in a military treatment facility.** *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, v. 24, n. 9-10, p. 916-925. doi: <http://doi.org/10.1089/acm.2018.0069>

TEIXEIRA, Felipe Zimmermann. *Meditação e educação física: que relação é essa?* Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Educação Física) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

TEIXEIRA, R. J. 2010. **Programa de Redução do Stress Baseado no Mindfulness em Estudantes de Medicina: reflexão sobre os efeitos e implicações para o apoio psicológico.** 1º Congresso Nacional de RESAPES-AP. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/236986248\\_Programa\\_de\\_reducao\\_do\\_stress\\_baseado\\_no\\_mindfulness\\_em\\_estudantes\\_de\\_medicina\\_reflexao\\_sobre\\_os\\_efeitos\\_e\\_imprecacoes\\_para\\_o\\_apoio\\_psicologico](https://www.researchgate.net/publication/236986248_Programa_de_reducao_do_stress_baseado_no_mindfulness_em_estudantes_de_medicina_reflexao_sobre_os_efeitos_e_imprecacoes_para_o_apoio_psicologico). Acessado em: 09 de abril de 2021.

TELLES FILHO, P. A. 2019. **Asma Brônquica/Fatores de Transcrição.** Disponível em: [http://www.asmabronquica.com.br/medical/resposta\\_tardia\\_fatores\\_transicao.html](http://www.asmabronquica.com.br/medical/resposta_tardia_fatores_transicao.html). Acessado em: 22 de abril de 2021.

THOMAS, E. A.; GARLAND, E. L. 2018. **Mindfulness Is Associated with Increased Hedonic Capacity Among Chronic Pain Patients Receiving Extended Opioid Pharmacotherapy.** *Clin. Journal Pain*, v. 33, n. 2, p. 166-173. doi: <10.1097/AJP.0000000000000379>

TURNES, Bruna Lenfers. *Papel do metabolismo da tetraidrobiopterina na fisiopatologia da dor inflamatória.* Tese (Doutorado em Bioquímica) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.

WINFIELD, J. B. 2016. **Fibromyalgia.** Disponível em: [https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/5701/fibromialgia\\_%E2%80%93\\_john\\_buckner\\_winfield.htm#](https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/5701/fibromialgia_%E2%80%93_john_buckner_winfield.htm#). Acessado em: 19 de março de 2021.

ZANNAS, A. S.; WIECHMANN, T.; GASSEN, N. C. et al. 2016. **Gene–Stress–Epigenetic Regulation of FKBP5: Clinical and Translational Implications.** *Neuropsychopharmacology*, v. 41, n. 1, p. 261-274. doi: <10.1038/npp.2015.235>

ZANON, C.; DELLAZANA-ZANON, L. L.; WECHSLER, S. M. et al. 2020. **COVID-19: implicações e aplicações da Psicologia Positiva em tempos de pandemia.** *Estud. Psicol.*, v. 37, [online]. doi: <https://doi.org/10.1590/1982-0275202037e200072>

ZEIDAN, F.; MARTUCCI, K. T.; KRAFT, R. A. et al. 2011. **Brain Mechanisms Supporting the Modulation of Pain by Mindfulness Meditation.** *Journal of Neuroscience*, v. 31, n. 14, p. 5540-5548. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5791-10.2011>

ZORINA-LICHENWALTER, K.; MELOTO, C. B.; KHOURY, S. et al. 2016. **Genetic predictors of chronic human pain conditions.** *Neuroscience*, v. 338, p. 36-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.04.041>

# ANEXOS

## 1 | REGISTRO DO PRÓSPERO

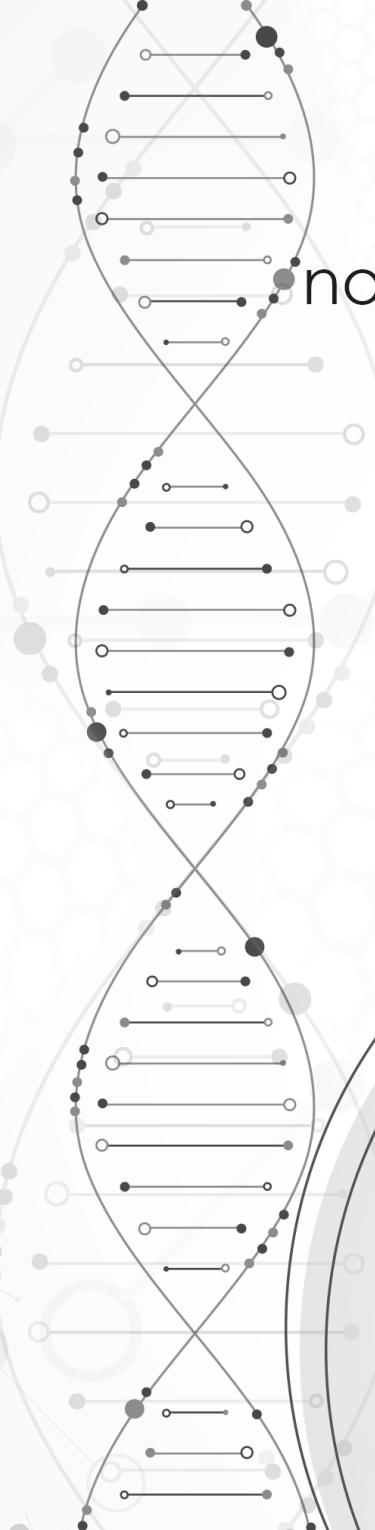
### My other records

*These are records that have either been published or rejected and are not currently being worked on.*

ID	Title	Status	Last edited
CRD42020167511	Epigenetic mechanisms involved in the practice of Mindfulness for pain management To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.	Registered	10/07/2020

## 2 | NORMAS DA REVISTA DE PUBLICAÇÃO BIOMED CENTRAL JOURNALS (BMC)

Acesse: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/submit/guidelines/preparing-your-manuscript>



# Fatores genéticos e **epigenéticos** envolvidos no tratamento da **dor** pelo **MINDFULNESS:**

Uma revisão sistemática

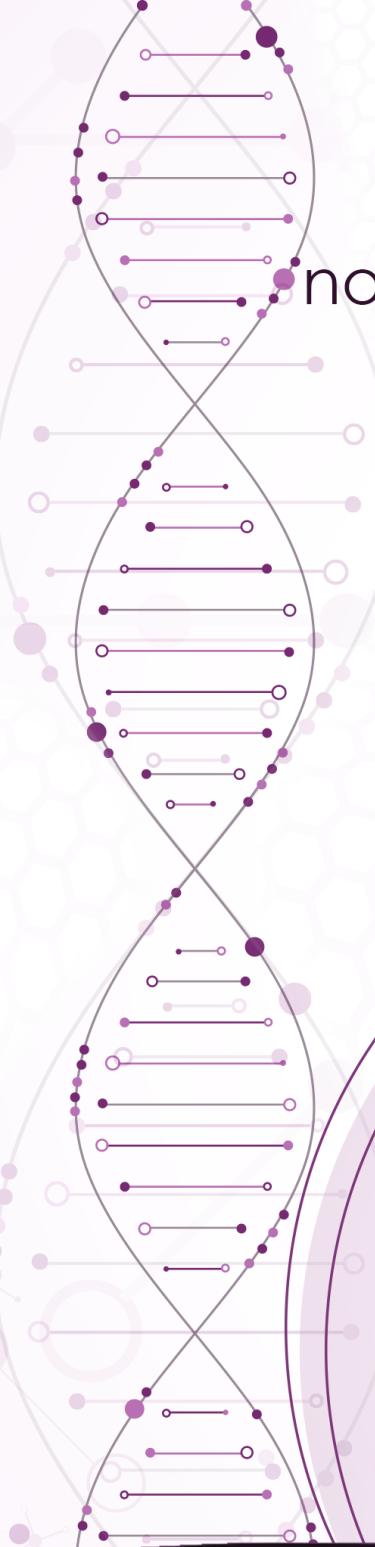
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 





# Fatores genéticos e **epigenéticos** envolvidos no tratamento da **dor** pelo **MINDFULNESS:**

Uma revisão sistemática

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 

