

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS E
FISIOPATOLOGIA

MATEUS JOACIR BENVENUTTI

A associação da personalidade *mindfulness* com os níveis de
imunoglobulina-A secretória fecal: um estudo exploratório da resposta ao
estresse psicológico agudo em indivíduos não-meditadores saudáveis

MARINGÁ
2020

MATEUS JOACIR BENVENUTTI

A associação da personalidade *mindfulness* com os níveis de imunoglobulina-A secretória fecal: um estudo exploratório da resposta ao estresse psicológico agudo em indivíduos não-meditadores saudáveis

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Fisiopatologia do Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biociências e Fisiopatologia.

Área de concentração: Biociências e Fisiopatologia Aplicadas à Farmácia.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Débora de Mello Gonçalves Sant'Ana

Coorientador: Prof.^a Dr.^a Tatiane Carvalho Alvarenga

MARINGÁ
2020

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá - PR, Brasil)

B478a

Benvenuti, Mateus Joacir

A associação da personalidade mindfulness com os níveis de imunoglobulina-A secretória fecal: um estudo exploratório da resposta ao estresse psicológico agudo em indivíduos não-meditadores saudáveis / Mateus Joacir Benvenuti. -- Maringá, PR, 2021. 63 f.: il., figs.

Orientadora: Profa. Dra. Débora de Mello Gonçalves Sant'Ana .

Coorientadora: Profa. Dra. Tatiane Carvalho Alvarenga .

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina, Programa de Pós-Graduação em Biociências e Fisiopatologia (PBF), 2021.

1. Mindfulness. 2. Imunoglobulina-A secretória. 3. Estresse psicológico. 4. Pressão arterial. 5. Frequência cardíaca. I. Sant'Ana , Débora de Mello Gonçalves, orient. II. Alvarenga , Tatiane Carvalho, coorient. III. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina. Programa de Pós-Graduação em Biociências e Fisiopatologia (PBF). IV. Título.

CDD 23.ed. 614

FOLHA DE APROVAÇÃO

MATEUS JOACIR BENVENUTTI

A associação da personalidade *mindfulness* com os níveis de imunoglobulina-A secretória fecal: um estudo exploratório da resposta ao estresse psicológico agudo em indivíduos não-meditadores saudáveis

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Fisiopatologia da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biociências e Fisiopatologia pela Comissão Julgadora composta pelos membros:

COMISSÃO JULGADORA

Dr.^a Débora de Mello Gonçalves Sant'Ana
Universidade Estadual de Maringá (Presidente)

Dr.^a Kesia Gemima Palma Rigo Wutzow
Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Felipe de Oliveira Matos
Universidade Estadual de Maringá

Aprovado em: 14 de dezembro de 2020

Defesa: pela Universidade Estadual de Maringá de forma remota.

Horário: 14hs00min.

A associação da personalidade *mindfulness* com os níveis de imunoglobulina-A secretória fecal: um estudo exploratório da resposta ao estresse psicológico agudo em indivíduos não-meditadores saudáveis

RESUMO

As intervenções baseadas em *mindfulness* têm sido cada vez mais adotadas como terapias complementares em pacientes com doenças intestinais relacionadas ao estresse, como a Doença Inflamatória Intestinal e a Síndrome do Intestino Irritável. No entanto, não está claro se o *mindfulness* está associado à imunidade intestinal e quais os mecanismos subjacentes a essa possível relação. Nesse contexto, o presente estudo investigou, primeiramente, associações entre os diferentes componentes do traço *mindfulness*, incluindo uma interação conhecida entre esses componentes, e os níveis de imunoglobulina-A secretória (sIgA) fecal. Além disso, as potenciais associações identificadas foram exploradas pela análise das respostas cardiovascular e do cortisol a um teste de estresse psicológico. Foram recrutados indivíduos não-meditadores saudáveis, que forneceram uma amostra fecal e responderam o Questionário das Cinco Facetas de *Mindfulness*. Todos os participantes compareceram ao laboratório no período da tarde para realizar uma tarefa de estresse aritmético. As sessões foram compostas por um período de repouso inicial (10 min), estresse (8 min) e recuperação (5 min). Durante as intervenções, foram coletados dados de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica, frequência cardíaca e cortisol salivar. Conforme esperado, a interação dos componentes “agir com consciência” e “não julgar a experiência interna” associou-se positivamente com os níveis de sIgA fecal, no entanto, quando não interagidas, essas facetas associaram-se negativamente com os níveis de sIgA fecal ($p < 0,05$). A análise exploratória da resposta ao estresse psicológico identificou uma associação negativa entre a interação dos componentes “agir com consciência” e “não julgar a experiência interna” com a reatividade da PAS ao estresse, contudo, seguindo o padrão observado na análise da sIgA fecal, essas facetas associaram-se positivamente com a reatividade da PAS ao estresse psicológico ($p < 0,05$). Esses resultados sugerem que a consciência no momento presente e uma atitude de não-julgamento são ingredientes fundamentais e interligados para os benefícios do *mindfulness* na imunidade intestinal. Além disso, a análise exploratória da resposta ao estresse sugere que os efeitos positivos do *mindfulness* na saúde intestinal podem resultar, ao menos em parte, de seu efeito moderador na reatividade autonômica ao estresse psicológico.

Palavras-chave: *mindfulness*; imunoglobulina-A secretória; estresse psicológico; pressão arterial; frequência cardíaca; cortisol salivar.

The association of trait mindfulness with the levels of faecal secretory Immunoglobulin-A: an exploratory study of the psychological stress response in healthy non-meditators

ABSTRACT

Mindfulness-based interventions have been increasingly adopted as complementary therapies in patients with stress-related gut diseases, such as the Inflammatory Bowel Disease and the Irritable Bowel Syndrome. However, it is unclear whether mindfulness is associated with intestinal immunity and what mechanisms underlie this possible relationship. In this context, the present study firstly investigated associations between different facets of trait mindfulness, including a known interaction between facets, and the levels of faecal secretory immunoglobulin-A (sIgA). In addition, potential relationships were explored by the analysis of the cardiovascular and cortisol responses to a psychological stress task. Healthy non-meditators were recruited, who provided a faecal sample and answered the Five-Facet Mindfulness Questionnaire. All participants attended the laboratory in the afternoon to complete an arithmetic stress task. Sessions comprised a baseline (10 min), stress (8 min) and recovery (5 min). Diastolic and systolic blood pressure (SBP), heart rate and salivary cortisol responses were measured throughout. As expected, the interaction of “acting with awareness” and “nonjudgment of inner experience” was positively associated with the levels of faecal sIgA, however, when not interacted, these facets were negatively associated with the levels of faecal sIgA ($p < 0.05$). The exploratory analysis of the psychological stress response identified a negative association between the interaction of “acting with awareness” and “nonjudgment of inner experience” with the SBP reactivity to stress, however, following the pattern observed in the analysis of the faecal sIgA, these facets were positively associated with the SBP reactivity to the stress task ($p < 0.05$). These results suggest that present-moment awareness and a nonjudgmental attitude are key interconnected ingredients for the benefits of mindfulness on intestinal immunity. In addition, the exploratory analysis of the stress response suggests that the positive effects of mindfulness on gut health may stem, at least in part, from its moderating effect on the autonomic reactivity to stress.

Keywords: mindfulness; secretory immunoglobulin A; psychological stress; blood pressure; heart rate; salivary cortisol.

Dissertação elaborada e formatada conforme
as normas das publicações científicas:
Psychosomatic medicine.

Disponível em:

<https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/pages/instructionsforauthors.aspx>

SUMÁRIO

1	CAPÍTULO I	7
1.1	<i>Mindfulness</i> : contexto e definições.....	7
1.2	<i>Mindfulness</i> como um traço de personalidade.....	10
1.3	A resposta fisiológica ao estresse psicológico.....	12
1.4	O controle parassimpático da resposta ao estresse psicológico.....	14
1.5	A Imunoglobulina-A secretória (sIgA) intestinal e o estresse psicológico.....	15
1.6	O traço <i>mindfulness</i> e a resposta ao estresse psicológico.....	16
1.7	Justificativa.....	17
1.8	Objetivo geral.....	18
1.9	Objetivos específicos.....	18
1.10	Referências bibliográficas.....	18
2	CAPÍTULO II.....	25
2.1	Trait mindfulness is associated with the levels of faecal secretory IgA in healthy individuals – an exploratory study of the psychological stress response.....	26
3	CAPÍTULO III.....	48
3.1	Conclusões.....	48
3.2	Perspectivas futuras.....	49
4	ANEXOS.....	50

CAPÍTULO I

1.1 *Mindfulness*: contexto e definições

A meditação é utilizada como prática espiritual há mais de 5 mil anos, tendo sido citada nos registros históricos do *Yoga Sutra*, uma coleção de 196 textos indianos sobre a teoria e a prática da ioga⁽¹⁾. Nesses escritos, a meditação é caracterizada como o ato da contemplação interna e o estado intermediário entre a simples atenção a um objeto e a completa absorção dentro dele⁽²⁾. Embora a definição pareça complexa, uma classificação atual muito citada sugere a simples diferenciação das práticas meditativas tradicionais em dois tipos principais, dependendo de como o foco da atenção é direcionado: as meditações *mindfulness* (MM)/ meditações de monitoramento aberto, e as meditações concentrativas (MC)/ meditações de atenção focada^(3,4). Enquanto as primeiras envolvem o treinamento em *mindfulness*, termo definido como a percepção não-crítica das sensações e pensamentos do momento presente, as MC são caracterizadas pela atenção focada a uma imagem, som repetitivo (mantra) ou sensação corporal (ex.: respiração)⁽⁵⁾.

Tradicionalmente, a meditação Vipassana, originada da escola budista Teravada e apontada como um dos exemplos principais das práticas de MM⁽⁶⁾, é conhecida como a mais antiga das meditações budistas e deve ter sido a meditação praticada por Sidarta Gautama, o Buda, há mais de 2500 anos⁽⁷⁾. Indivíduos que praticam a meditação Vipassana assumem o papel de observadores dos seus pensamentos e sensações corporais sem, contudo, julgá-los como inapropriados⁽⁴⁾. A meditação Zen, frequentemente associada à escola budista Maaiana, é outro importante exemplo de MM, durante a qual o indivíduo concentra sua atenção nos movimentos respiratórios enquanto assume uma posição corporal específica (ex.: posição de lótus ou meia lótus). Nessa prática, os participantes também são instruídos a observar os pensamentos ou sensações que possam se manifestar, sem cultivar aversão a eles⁽⁸⁾. Apesar das diferenças entre esses tipos de MM em se tratando do foco primário da atenção, há de se evidenciar que o acolhimento e a observação das distrações que possam surgir durante a prática é uma característica em comum entre elas, e que as difere das práticas concentrativas de meditação⁽⁴⁾.

Também originada da escola budista Teravada, a meditação Samatha é considerada a principal e mais antiga das práticas de MC⁽⁹⁾. Nela, os recursos cognitivos são direcionados a um alvo específico (ex.: respiração ou imagem imaginária) e distantes de pensamentos indesejados ou ruminativos; em outras palavras, treina-se a habilidade de focar a atenção em um objeto, sem devaneios⁽¹⁰⁾. A meditação transcendental, criada por Maharishi Mahesh Yogi

em 1958 e muito difundida pela mídia a partir da década de 60, também é considerada por muitos pesquisadores como um tipo de MC, uma vez que a prática se baseia na concentração por meio da repetição de mantras (palavras ou sílabas em sânscrito, de importância litúrgica no hinduísmo)^(5,11). Contudo, outros estudiosos defendem que o mantra é utilizado para trazer a atenção do indivíduo ao momento presente sem esforço concentrativo, o que, de alguma forma, a diferencia das demais práticas de MC⁽⁵⁾. Embora existam divergências quanto à inclusão da meditação transcendental nessa categoria, o controle da atenção sem a observação de potenciais distraimentos é considerado por pesquisadores a característica que a difere das demais práticas de MM⁽⁵⁾.

Por fim, uma técnica meditativa milenar muito cultivada atualmente no ocidente, a ioga, em sua forma mais praticada (*Hatha yoga*) é considerada como um tipo de MC ao combinar uma série de movimentos/ posturas corporais e exercícios de respiração que trazem o foco da atenção para as sensações do momento presente⁽⁵⁾. Apesar de a modalidade *Hatha* ser hoje a mais difundida, existem ao menos outros sete tipos tradicionais de ioga descritos, que diferem entre si pelo foco maior da atenção. Por exemplo, enquanto a modalidade *Kundalini yoga* tende a ser mais focada no controle respiratório, o *Raja yoga* concentra-se sobretudo no componente meditativo espiritual^(12,13). Curiosamente, com a popularização da ioga no ocidente e o conhecimento dos benefícios psicofisiológicos das práticas de MM, o treinamento em *mindfulness* foi aos poucos incorporado aos exercícios tradicionais da ioga. O que os pesquisadores denominam atualmente de *Mindful yoga* na verdade se refere a um conjunto de exercícios corporais e respiratórios intercalados com momentos de meditação de monitoramento aberto, nos quais a observação dos conteúdos da mente é incentivada⁽¹⁴⁾.

As perspectivas mencionadas evidenciam a dificuldade na dicotomização das práticas meditativas como puramente *mindfulness* ou concentrativas, e, embora a classificação seja promulgada, considera-se que ambos os estilos se sobrepõem em inúmeros aspectos e tem objetivos similares. As práticas baseadas em *mindfulness* tendem a encorajar o retorno contínuo a um estado de atenção que é caracterizado pela percepção não-crítica dos campos cognitivos e sensitivos, incluindo sobretudo a observação dos conteúdos da mente. As técnicas concentrativas de certa forma incorporam o *mindfulness* por permitir o surgimento de pensamentos ou sensações sem, contudo, apegar-se a eles e objetivando o estreitamento do foco da atenção ao objeto específico. Pesquisadores afirmam que, apesar das diferenças entre os métodos, o resultado alcançado é semelhante no que se refere à mudança do estado natural do indivíduo em direção à percepção expandida de si mesmo^(5,15,16). De fato, há um consentimento no meio científico de que ambas as categorias de meditação devem ser cultivadas e que podem

conduzir não apenas à realização espiritual, mas a melhoras significativas na saúde geral dos praticantes^(4,5,17,18).

A partir disso, a meditação tradicional tem sido ensinada no ocidente por meio de treinamentos em retiros espirituais intensivos, baseados principalmente nas práticas budistas Vipassana, Samatha ou em uma combinação de ambas as técnicas. Nesse contexto, Khoury et al (2017) avaliaram a eficácia dos retiros de meditação em melhorar a saúde mental da população em geral, em uma revisão sistemática e meta-análise que incluiu 21 estudos, totalizando dados de 2912 indivíduos⁽⁴⁾ e sugeriram que as práticas têm forte efeito em medidas de estresse, ansiedade e depressão, e efeito moderado em medidas de regulação emocional e qualidade de vida. Os autores não encontraram diferenças nesses efeitos entre os diferentes estilos meditativos e identificaram como potenciais mecanismos de ação o aumento nos níveis de *mindfulness* (mensurados por meio da pontuação em escalas de *mindfulness*), compaixão e aceitação dos participantes⁽⁴⁾. É interessante mencionar que, em nossa busca literária por meta-análises sobre o efeito da prática da meditação tradicional na forma de retiros espirituais, apenas o artigo de Khoury et al (2017) foi encontrado. A grande maioria dos estudos meta-analíticos avalia os efeitos dos treinamentos baseados em *mindfulness* atuais, como o Programa de Redução de Estresse Baseado em *Mindfulness* (*Mindfulness-Based Stress Reduction – MBSR*) e o Programa de Terapia Cognitiva Baseado em *Mindfulness* (*Mindfulness-Based Cognitive Therapy – MBCT*)⁽¹⁹⁻²²⁾.

O MBSR foi desenvolvido pelo professor Jon Kabat-Zinn em 1979, no Centro Médico da Universidade de Massachussets com o intuito de aliviar o estresse e a dor de pacientes com diferentes enfermidades que não respondiam mais aos tratamentos médicos convencionais⁽²³⁾. Trata-se de um programa de oito semanas, liderado por treinadores certificados, que oferece treinamento intensivo em *mindfulness*, sendo isento de referências culturais, religiosas ou ideológicas à origem budista da MM. Já o MBCT incorpora a prática secular da MM à terapia cognitivo comportamental, tendo sido originalmente criado como estratégia na prevenção de recidivas e recorrências depressivas⁽²⁴⁾. A utilização desses programas como terapias médicas complementares tem crescido substancialmente, e fortes evidências apontam para benefícios na promoção geral da saúde humana como, por exemplo, no controle da lombalgia crônica e no tratamento da dependência química^(25,26).

Mais especificamente, a maior parte dos estudos publicados evidencia o efeito positivo das práticas baseadas em *mindfulness* no caso de doenças em que o estresse psicológico tem um papel importante na fisiopatogenia e no desencadeamento ou exacerbação dos sintomas, como a hipertensão arterial sistêmica, a depressão maior e a fibromialgia⁽²⁷⁻²⁹⁾. Recentemente, um

foco maior tem sido dado à investigação científica do uso dessas práticas por pacientes com distúrbios intestinais relacionadas ao estresse, com evidências iniciais positivas apoiando o uso da MM no manejo clínico da síndrome do intestino irritável e na doença inflamatória intestinal^(30,31). Contudo, os trabalhos têm se baseado sobretudo na descrição dos possíveis benefícios da prática, faltando estudos que abordem os mecanismos pelos quais a MM atua na saúde intestinal. Nesse contexto, um conhecido modelo teórico sugere que o desenvolvimento do traço *mindfulness*, por meio da prática da MM, leve a subsequentes reduções na resposta fisiológica ao estresse psicológico agudo⁽³²⁾.

1.2 Mindfulness como um traço de personalidade

O movimento de secularização da prática da MM, impulsionado por Jon Kabat-Zinn, foi fundamental para a construção do entendimento atual sobre o *mindfulness* como uma característica inerente ao homem. O pesquisador afirma que “todo ser humano é ‘*mindful*’ em algum grau, e que a contribuição das práticas budistas foi, em parte, enfatizar formas simples e efetivas de cultivar e refinar tal capacidade e trazê-la para todos os aspectos da vida”⁽²³⁾. Em concordância, pesquisadores da área de psicologia consideram o *mindfulness* como uma característica complexa e multifacetada da personalidade de cada indivíduo e que varia dentro da população em geral⁽³³⁾. Acredita-se que cada ser humano vivencia um estado de atenção e observação não-crítica do momento presente que lhe é peculiar, e que os diferentes elementos que compõem esse traço podem ser aperfeiçoados a partir do treinamento com a prática da MM^(23,33).

Com o intuito de avaliar se a MM é de fato associada com o refinamento dessa capacidade, houve a necessidade da formulação de questionários que efetivamente mensurassem o traço *mindfulness*. Até hoje, dez instrumentos diferentes foram desenvolvidos, sendo que 5 deles avaliam o *mindfulness* como uma construção geral e 5 como um conjunto de habilidades específicas⁽³⁴⁾. Por se tratar de uma característica multifacetada, considera-se que os questionários que abordam separadamente os diferentes componentes desse traço são mais efetivos em captar a sua complexidade, além disso, tais medidas têm se mostrado como uma forma útil de examinar potenciais mecanismos de ação específicos da MM^(35,36).

Entre as escalas de mensuração do *mindfulness* já publicadas, o Questionário das Cinco Facetas de *Mindfulness* (*Five Facet Mindfulness Questionnaire* – FFMQ) é considerado por muitos pesquisadores o instrumento mais abrangente⁽³⁷⁾ por incluir 39 itens agregados em 5 escalas do tipo *Likert* que avaliam componentes específicos desse traço, tendo sido derivadas a partir de uma análise fatorial de um conjunto de itens combinados de cinco instrumentos de

mindfulness independentes (*Mindful Attention Awareness Scale*, *Kentucky Inventory of Mindfulness*, *Freiburg Mindfulness Inventory*, *Cognitive and Affective Mindfulness Scale Revised*, e o *Southampton Mindfulness Questionnaire*). Os componentes (ou facetas) avaliadas são: a) observar - notar as experiências internas ou externas como sensações, pensamentos ou emoções; b) descrever - nomear as experiências internas com palavras; c) agir com consciência – focar nas atividades do momento presente ao invés de agir mecanicamente; d) não julgar a experiência interna – assumir uma postura não-crítica em relação aos pensamentos e sentimentos; e) não reagir à experiência interna – permitir que pensamentos e sentimentos ocorram no momento presente sem se apegar a eles. Os itens das escalas variam de 1 (nunca ou raramente verdadeiro) a 5 (frequentemente ou sempre verdadeiro), sendo que uma pontuação maior nas escalas indica maiores níveis de *mindfulness*⁽³³⁾.

Na última década, as propriedades psicométricas do FFMQ foram intensivamente pesquisadas em diferentes populações, apresentando índices de consistência interna adequados com coeficientes alfa de Cronbach das facetas variando de 0,67 a 0,93⁽³⁴⁾. De modo similar, a versão em língua portuguesa validada em uma amostra de brasileiros apresentou coeficientes que variam de 0,63 a 0,79⁽³⁸⁾. Contudo, vale ressaltar que a faceta “observar” demonstrou associações negativas com indicadores de bem-estar em amostras de indivíduos não-meditadores, ao contrário das evidências com indivíduos meditadores^(33,39,40). Baer et al. (2006) sugerem que a interpretação desse componente específico deve ser diferente para essas populações uma vez que a meditação ensina uma observação imparcial de todos os estímulos, enquanto os indivíduos não-meditadores tendem a focar seletivamente em experiências desagradáveis do momento presente. Dessa forma, pesquisadores defendem que a utilização do FFMQ sem a faceta observar seja mais apropriada para o estudo transversal da relação entre *mindfulness* e indicadores de saúde em indivíduos que não tem experiência com meditação^(33,39,40).

A partir disso, alguns autores argumentam que, uma vez que a construção do *mindfulness* é caracterizada pela interação complexa de diferentes facetas, a sua avaliação por questionários unidimensionais pode não ser acurada⁽⁴¹⁾. Por outro lado, as boas propriedades psicométricas do FFMQ podem ser exploradas para um melhor entendimento de tais processos de interação, já que, estatisticamente, essas interações podem ser estudadas pelo produto das pontuações das facetas⁽⁴²⁾. Pesquisas que utilizaram esse modelo de interação mostraram que maiores níveis de *agir com consciência* só são benéficos para controlar sintomas associados com o transtorno de personalidade *borderline*⁽⁴³⁾ e predizer menor pressão arterial de repouso⁽⁴⁴⁾ quando acoplados com altos níveis de *não julgar a experiência interna*. A importância de tal interação foi

recentemente explorada em um estudo randomizado e controlado cujos resultados indicaram que desenvolver uma atitude de aceitação (ou não julgamento) em relação às experiências do momento presente foi essencial para reduzir a solidão e aumentar o contato social em uma amostra de indivíduos estressados⁽⁴⁵⁾. À luz dessas evidências, a investigação da interação entre a faceta de monitoramento *agir com consciência* com a faceta *não julgar a experiência interna* parece ser essencial para um melhor entendimento da relação entre o traço *mindfulness* e a saúde humana.

1.3 A resposta fisiológica ao estresse psicológico

Ao se deparar com uma ameaça potencial, seja ela física ou psicológica, o corpo humano sofre diversas modificações em sua fisiologia. É o caso, por exemplo, de um estudante de graduação que apresentará seus dados de pesquisa para um grande público em uma conferência científica. Minutos antes do início da apresentação, ele nota os batimentos cardíacos e a respiração mais acelerados, a boca seca e “frio na barriga”. O estresse pode ser definido como uma ameaça aguda à homeostase, e a adaptação fisiológica nessas condições é uma prioridade para todos os organismos vivos. As informações relacionadas ao estresse são transmitidas ao cérebro, que recruta os sistemas neural e neuroendócrino para evitar consequências prejudiciais ao corpo. Trata-se de um conjunto de processos coordenados que visa restaurar a homeostase, preservar a vida e, por fim, alcançar o sucesso evolutivo para as espécies - o que os pesquisadores chamam de “resposta de luta ou fuga”⁽⁴⁶⁾.

O efeito de eventos estressantes sobre a função fisiológica é basicamente descrito como envolvendo influências hipotalâmicas no sistema nervoso autônomo (SNA) (com seus ramos simpático, parassimpático e entérico) e na hipófise⁽⁴⁷⁾. O hipotálamo é a região do cérebro dos mamíferos cujas conexões neuronais e humorais se estendem por inúmeras áreas corticais e subcorticais, atuando, portanto, como um centro regulador de várias atividades autônomas, como a temperatura corporal, a sede e a fome⁽⁴⁸⁾. Nesse ínterim, o hipotálamo também é considerado um importante centro da expressão emocional humana, conectando-se a importantes áreas do cérebro relacionadas ao controle comportamental e emocional como, por exemplo, o hipocampo, a área septal e os corpos amigdalóides, que juntos participam do sistema límbico⁽⁴⁹⁾.

Estudos de neuroanatomia mostraram, há quase um século, que a integração da resposta de luta ou fuga exige que o hipotálamo esteja intacto, destacando seu papel fundamental na ativação da reatividade ao estresse^(50,51). Após ameaças psicológicas, os impulsos nervosos gerados nos corpos amigdalóides e no córtex infralímbico são conhecidos por atingir primeiro

o núcleo paraventricular do hipotálamo (NPV), que por sua vez ativa rapidamente o ramo simpático do SNA (SNAS) através de projeções neurais que se estendem às células da coluna intermediolateral da medula espinal toracolombar, onde estão localizados os neurônios pré-ganglionares do SNAS⁽⁵²⁾. Essas fibras curtas fazem sinapse com os neurônios pós-ganglionares dos gânglios simpáticos próximos à coluna vertebral, e logo estes interagem com os locais-alvo através da liberação de norepinefrina; no coração, esses neurônios se comunicam com os nós sinoatrial e atrioventricular, bem como com cardiomiócitos atriais e ventriculares, influenciando assim a frequência e a força de contração cardíaca⁽⁵³⁾; na medula das glândulas adrenais, as células cromafins são ativadas e sintetizam principalmente epinefrina, mas também norepinefrina, segundos após o início do estresse⁽⁴⁶⁾; no trato gastrointestinal (TGI), a comunicação ocorre diretamente com os neurônios do sistema nervoso entérico (SNE) e as células intersticiais de Cajal, influenciando a motilidade do TGI, e com as placas de Peyer e macrófagos residentes, sugerindo um meio pelo qual a função imune intestinal pode ser modulada pelo SNAS^(54,55).

A maioria dessas conexões tem sido amplamente investigada. Como forma de simular condições naturais de estresse, pesquisas pioneiras que avaliaram o efeito de modelos laboratoriais de estresse psicológico nos parâmetros cardiovasculares (CV) e neuroendócrinos em humanos mostraram padrões semelhantes de resposta ao estresse psicológico. No estudo de Brod et al (1959) indivíduos realizaram um teste de matemática enquanto eram encorajados a aumentar a precisão e a velocidade das respostas⁽⁵⁶⁾; o estudo de Hjemdahl et al (1984), por sua vez, utilizou o teste de Stroop, no qual os participantes nomearam as cores das palavras que conflitavam com o significado das próprias palavras⁽⁵⁷⁾. Ambos os ensaios indicaram uma semelhança na resposta CV, marcada por vasodilatação na circulação coronariana e músculos esqueléticos *versus* vasoconstrição periférica, aumento da frequência e força da contração cardíaca e, portanto, aumento da pressão arterial, em associação com o aumento da secreção de epinefrina^(56,57).

Embora receba menos atenção, o padrão da resposta do TGI aos estressores psicológicos também tem sido bem documentado: a inibição do esvaziamento gástrico e a estimulação da contração esfínteriana e das funções motoras colônicas são resultados mediados pelo SNAS comumente descritos. A ativação do SNAS também fornece uma influência inibitória sobre a secreção da mucosa enquanto, ao mesmo tempo, regula o fluxo sanguíneo do TGI por meio da vasoconstrição mediada neuralmente⁽⁵⁸⁾. Com relação à modulação imune intestinal pelo SNAS anteriormente citada, tem sido mostrado que a ativação simpática influencia a distribuição de imunócitos nas diferentes regiões do intestino delgado, diminuindo a migração de linfócitos

para as placas de Peyer e nódulos linfóides mesentéricos, assim como a formação da população de linfócitos B IgA+ na lâmina própria intestinal⁽⁵⁴⁾.

Finalmente, para obter reatividade adequada aos estressores ambientais, o tronco encefálico e o sistema límbico modulam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) também por meio de projeções para o NPV⁽⁵⁹⁾. Terminais axonais da eminência hipotalâmica mediana liberam o hormônio liberador de corticotropina (CRH) no sistema portal hipofisário, por onde o CRH é transportado até a glândula hipófise anterior e a estimula a liberar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O ACTH é então liberado na circulação sistêmica e uma vez no córtex adrenal estimula a produção de glicocorticoides, com o pico sérico de cortisol ocorrendo cerca de 15 minutos após o início do estresse⁽⁴⁶⁾. Embora conhecido popularmente como o “vilão do estresse”, esse hormônio derivado do colesterol tem funções essenciais de curto prazo que garantem uma adaptação fisiológica adequada às ameaças externas. Ele está envolvido, por exemplo, na manutenção do tônus CV adequado, na regulação dos níveis de glicose no sangue principalmente por meio de ações catabólicas no fígado, músculo e tecido adiposo, e também influencia substancialmente a qualidade e gravidade das respostas inflamatórias e imunológicas, atuando como agente imunossupressor sobretudo no TGI^(54,60).

1.4 O controle parassimpático da resposta ao estresse psicológico

Assim que a resposta autonômica simpática é ativada após o estresse, o ramo parassimpático do SNA (SNAP) também entra em ação para ajudar a controlar a intensidade e a duração da resposta autonômica. A combinação das atividades do SNAP na função fisiológica é geralmente denominada como a resposta de "descansar e digerir" ou "alimentar e reproduzir", com efeitos que são mais pronunciados quando o organismo está em um estado de relaxamento (por exemplo, salivação, lacrimejamento, micção, digestão e defecação), mas que também são ativados diante de situações ameaçadoras⁽⁶¹⁾. Após o início do estresse, o fluxo parassimpático é conhecido por ser intensificado e mediado de forma importante pelo nervo vago (NV), com inervações descendentes que se originam principalmente no núcleo motor dorsal do NV, sob influência direta do NPV⁽⁴⁷⁾. Ao contrário dos neurônios pré-ganglionares curtos do SNAS, as longas fibras eferentes deste nervo estendem-se a muitos órgãos efetores do tórax e do abdome, como o coração e uma grande parte do TGI (esôfago, estômago, intestino delgado e o primeiro terço do cólon), enquanto a maior parte da inervação parassimpática para o cólon distal (aproximadamente 80%) origina-se da medula espinal lombossacral (regiões S1-S4), com apenas uma pequena parte desta inervação sendo realizada pelo NV⁽⁵⁵⁾.

Em contraste com a inervação cardíaca simpática, a inervação vagal do coração se comunica por meio da liberação de acetilcolina com os nós sinoatrial e atrioventricular e, em menor extensão, com os cardiomiócitos atriais, determinando assim principalmente uma diminuição da frequência cardíaca⁽⁵³⁾. No TGI, a estimulação colinérgica dos neurônios mioentéricos e das células intersticiais de Cajal por fibras vagais garante um aumento da contração da musculatura gástrica e intestinal, enquanto relaxa a musculatura dos esfíncteres⁽⁵⁵⁾. Além disso, a ativação do NV tem sido consistentemente associada com uma diminuição na síntese de citocinas inflamatórias na mucosa do TGI. Pesquisadores já reportaram a inervação direta de macrófagos por fibras vagais e a presença de receptores colinérgicos em células imunes, como linfócitos T, células dendríticas e mastócitos, evidenciando o controle da resposta inflamatória gastrointestinal por meio da inervação parassimpática, o que ficou conhecido como a “via anti-inflamatória colinérgica”⁽⁵⁵⁾.

1.5 A Imunoglobulina-A secretória (sIgA) intestinal e o estresse psicológico

A sIgA intestinal é um anticorpo presente no lúmen do intestino que desempenha importantes funções para a manutenção da homeostase intestinal. Uma de suas ações mais conhecidas é o que os pesquisadores chamam de “exclusão imune”, que se refere ao papel da sIgA em proteger o intestino contra infecções causadas por enteropatógenos⁽⁶²⁾, papel esse que tem sido explorado, por exemplo, em modelos murinos de infecção por *Salmonella typhimurium*⁽⁶³⁾. Dessa forma, a sIgA ajuda a limitar a adesão de antígenos luminiais ao epitélio intestinal, o que é fundamental para evitar um aumento da permeabilidade epitelial e manter a integridade funcional do intestino. Caso haja aumento da permeabilidade, a penetração de antígenos luminiais no compartimento sistêmico pode levar a respostas inflamatórias sistêmicas fatais⁽⁶²⁾. Ademais, a sIgA intestinal também possui um importante papel anti-inflamatório ao modular a composição da microbiota intestinal, garantindo uma composição mais diversificada e não patogênica. Sabe-se que alterações nos níveis de sIgA podem levar a modificações no microbioma intestinal, afetando a homeostase intestinal e levando à inflamação⁽⁶³⁾.

A produção de sIgA no intestino é um processo complexo que envolve vários estágios. Primeiramente, linfócitos B IgM⁺ são ativados e se diferenciam em linfócitos B IgA⁺. Essa etapa pode ocorrer nas placas de Peyer (neste caso, envolvendo antígenos proteicos e a mediação por linfócitos T helper II, com liberação de inúmeras citocinas como TGF- β , IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10) ou mesmo em estruturas extra foliculares como agregados linfoides isolados e a lâmina própria (processo denominado de ativação independente de linfócitos T, envolvendo contato direto das células B com antígenos não proteicos, como polissacarídeos e ácidos

nucléicos). Posteriormente, ainda na lâmina própria, os linfócitos B IgA⁺ se diferenciam em plasmócitos produtores de IgA dimérica (dIgA) e IgA polimérica (pIgA), anticorpos esses que interagem com o receptor de imunoglobulina polimérica (pIgR) na superfície basolateral das células epiteliais intestinais. A pIgR é a proteína carreadora responsável por transportar a dIgA e a pIgA através das células epiteliais até o lúmen intestinal. Ao alcançar a superfície apical dos enterócitos, a pIgR é então clivada, liberando parte de sua estrutura (o componente secretório – CS) juntamente com as duas formas de IgA anteriormente citadas. O complexo dIgA/pIgA associado ao CS, secretado no lúmen intestinal, é então denominado de sIgA intestinal⁽⁵⁴⁾.

Ensaio com roedores forneceram importantes percepções sobre a influência do estresse psicológico na resposta imune intestinal. Apesar da heterogeneidade nos modelos de indução de estresse dos estudos animais (ex.: modelo de contenção em estrutura cilíndrica, imobilização dos membros, estresse acústico, choque elétrico nos pés, calor), os resultados têm apontado que, quando repetitivo, o estresse psicológico leva à diminuição dos níveis de sIgA intestinal⁽⁵⁴⁾. Possíveis mecanismos desse efeito foram levantados, sendo que estudos já identificaram que o aumento de catecolaminas e de corticosteroides, devido ao estresse: a) diminui o número de plasmócitos produtores de IgA nas placas de Peyer⁽⁶⁵⁾, b) influencia a migração linfocitária por meio de alterações específicas no citoesqueleto dessas células⁽⁶⁶⁾, c) inibe a expressão da glicoproteína MHC-II pelas células apresentadoras de antígeno⁽⁶⁷⁾, d) ativa vias moleculares relacionadas com a apoptose celular nos linfócitos⁽⁶⁸⁾.

1.6 O traço *mindfulness* e a resposta fisiológica ao estresse psicológico

Com o intuito de melhor entender os mecanismos pelos quais a prática da MM atua no controle do estresse, pesquisadores tem estudado a associação entre o traço *mindfulness* e a reatividade do SNA e do eixo HHA a estressores psicológicos agudos. No estudo de Brown et al (2012), indivíduos adultos completaram uma medida unidimensional do traço *mindfulness* (*Mindful Attention Awareness Scale* – MAAS) e foram submetidos ao *Trier Social Stress Test* (TSST), um estressor psicológico composto por uma apresentação oral em frente a avaliadores, seguida de um teste aritmético⁽⁶⁹⁾. Nesse estudo, os autores identificaram que participantes com maiores níveis de *mindfulness* apresentaram menor reatividade do cortisol ao estresse psicológico agudo. Por outro lado, em um trabalho mais recente (2019), pesquisadores reportaram que maiores níveis de *mindfulness*, mensurados pelo MAAS em uma amostra de adolescentes, foram associados com uma maior reatividade do cortisol ao TSST. Curiosamente, nesse mesmo estudo, maiores níveis de *mindfulness* foram associados com uma menor reatividade da pressão arterial diastólica ao teste de estresse⁽⁷⁰⁾.

É possível que a divergência entre os estudos, no que se refere à reatividade do eixo HHA ao teste de estresse, tenha ocorrido devido à faixa etária dos participantes. Tem sido mostrado que a adolescência é um período no qual é comum a ocorrência da desregulação dos sistemas de resposta ao estresse, especialmente em se tratando de estresse crônico⁽⁷¹⁾. Além disso, evidências tem apontado que existem diferenças entre adultos e adolescentes quanto à capacidade de enfrentamento às situações de estresse⁽⁷²⁾, dessa forma, é possível que esse processo de enfrentamento demande maior esforço nos mais jovens, o que poderia explicar a divergência dos resultados. No entanto, também é importante ressaltar que ambos os estudos utilizaram o MAAS para a mensuração do traço *mindfulness*, sendo essa escala um instrumento unidimensional que avalia apenas o componente da atenção no momento presente, sem considerar o componente de aceitação/não julgamento presente nas práticas da MM⁽⁷³⁾. Conforme já citado anteriormente neste capítulo, pesquisas apontam que o estudo da interação entre esses componentes é essencial para o entendimento da associação entre o traço *mindfulness* com indicadores de saúde e bem-estar^(43,44). Sendo assim, também é possível que, no estudo de Lucas-Thompson et al (2019), maiores níveis de atenção ao momento presente tenham sido associados a maior reatividade do cortisol ao estresse psicológico por não estarem associados a altos níveis de não julgamento. Dessa forma, mais estudos são necessários que abordem a associação da reatividade fisiológica ao estresse psicológico com o traço *mindfulness* – este deve ser mensurado por instrumentos que levem em consideração a sua complexidade (como, por exemplo, o FFMQ, que considera os componentes de atenção e aceitação dessa construção desse traço) e que permitam o estudo da interação entre seus componentes, para que essa associação seja acuradamente examinada.

1.7 Justificativa

Considerando a influência do SNA e do eixo HHA na resposta imune intestinal e as evidências do efeito moderador do traço *mindfulness* sobre a ativação desses sistemas em resposta ao estresse psicológico agudo, uma interessante questão levantada é a possibilidade da associação desse traço com os níveis de sIgA intestinal em indivíduos saudáveis. Além disso, como já mencionado, pesquisas atuais apontam para os benefícios da MM no manejo clínico de pacientes com distúrbios intestinais relacionadas ao estresse, portanto, faz-se necessária a investigação dos mecanismos pelos quais o *mindfulness* atua na saúde intestinal, sendo a modulação da resposta fisiológica ao estresse psicológico um potencial alvo de estudo.

1.8 Objetivo geral

Examinar associações entre os componentes do traço *mindfulness*, mensurados pelo Questionário das Cinco Facetas de *Mindfulness* (FFMQ), e os níveis de sIgA intestinal em indivíduos saudáveis e explorar possíveis associações significativas por meio da análise da resposta fisiológica desses indivíduos a um teste de estresse psicológico.

1.9 Objetivos específicos

- 1) Avaliar a contribuição dos diferentes componentes do traço *mindfulness*, assim como da interação das facetas “agir com consciência” e “não julgar a experiência interna”, nos níveis de sIgA fecal em indivíduos saudáveis não meditadores.
- 2) Explorar possíveis associações significativas em 1) por meio da análise da resposta cardiovascular e do cortisol desses indivíduos a um teste de estresse psicológico agudo.

1.10 Referências bibliográficas

1. Satchidananda SS. The yoga sutras of Patanjali. Kindle edition. New York: Start Publishing LLC; 2015.
2. Taylor E, Introduction, in: Murphy M, Donovan S (Eds.). The physical and physiological effects of meditation. Sausalito: Institute of Noetic Science; 1999.
3. Goleman D. The Meditative mind: the varieties of meditative experience. New York: G.P. Putnam's Sons; 1988.
4. Khoury B, Knauper B, Schlosser M, Carrière K, Chiesa A. Effectiveness of traditional meditation retreats: a systematic review and meta-analysis. J Psychosom Res. 2017; 92: 16-25.
5. Cahn BR, Polich J. Meditation states and traits: EEG, ERP, and neuroimaging studies. Psychol Bull. 2006; 132(2): 180–211.
6. Ospina MB, Bond TK, Karkhaneh M, Tjosvold L, Vandermeer B, Liang Y, et al., Meditation practices for health: state of the research. Evid Rep Technol Assess. 2007; 155(155): 1-263
7. Ahir DC. Vipassana: a universal buddhist meditation technique. New Delhi: Sri Satguru Publications; 1999.
8. Chiesa A. Zen meditation: an integration of current evidence. J Altern Complement Med. 2009; 15(5): 585-592.

9. Lutz A, Slagter HA, Dunne JD, Davidson RJ. Attention regulation and monitoring in meditation, *Trends Cogn. Sci.* 2008; 12(4): 163–169.
10. Wallace A. *The attention revolution: unlocking the power of the focused mind.* Boston: Wisdom Publications; 2006.
11. Travis F, Tecce J, Arenander A, Wallace RK. Patterns of EEG coherence, power, and contingent negative variation characterize the integration of transcendental and waking states. *Biol Psychol.* 2002; 61: 293–319.
12. Gabriel MG, Curtiss J, Hofmann SG, Khalsa SBS. Kundalini yoga for generalized anxiety disorder: an exploration of treatment efficacy and possible mechanisms. *Int J Yoga Therap.* 2018; 28: 97-105.
13. Mallik D, Bowen S, Yang Y, Perkins R, Sandoz EK. Raja yoga meditation and medication-assisted treatment for relapse prevention: A pilot study. *J Subst Abuse Treat.* 2019; 96: 58-64.
14. Lee KC, Tang WK, Bressington D. The experience of mindful yoga for older adults with depression. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2019; 26(3-4): 87-100.
15. Wallace BA. The Buddhist tradition of Samatha: Methods for refining and examining consciousness. *J Conscious Stud.* 1999; 6:175–187.
16. West MA. *The psychology of meditation.* New York: Clarendon Press; 1987.
17. Gilpin R. The use of Theravāda Buddhist practices and perspectives in mindfulness based cognitive therapy. *Contemp Buddhism.* 2008; 9(2): 227–251.
18. Kapleau P. *The Three Pillars of Zen: Teaching, Practice and Enlightenment.* Boston: Bacon Press; 1965.
19. Gotink RA, Chu P, Busschbach JJV, Benson H, Fricchione GL, Myriam-Hunink MG. Standardised mindfulness-based interventions in healthcare: an overview of systematic reviews and meta-analyses of RCTs. *Plos One.* 2015; 10(4): e0124344.
20. Khoury B, Sharma M, Rush SE, Fournier C. Mindfulness-based stress reduction for healthy individuals: a meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2015; 78(6): 519-528.
21. Pascoe MC, Thompson DR, Ski CF. Yoga, mindfulness-based stress reduction and stress related physiological measures: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2017; 86: 152-168.
22. Spinelli C, Wisener M, Khoury B. Mindfulness training for healthcare professionals and trainees: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychosom Res.* 2019; 120: 29-38.

23. Kabat-Zinn J. Mindfulness-based interventions in context: past, present, and future. *Clin Psychol.* 2003; 10(2): 144-156.
24. Segal ZV, Williams JMG, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: a new approach to preventing relapse. New York: Guilford Press; 2002.
25. Bowen S, Witkiewitz K, Clifasefi SL, Grow J, Chawla N, Hsu SH, et al. Relative efficacy of mindfulness-based relapse prevention, standard relapse prevention, and treatment as usual for substance use disorders. *Jama Psychiat.* 2014; 71: 547-556.
26. Cherkin DC, Sherman KJ, Balderson BH, Cook AJ, Anderson ML, Hawkes RJ, et al. Effect of mindfulness-based stress reduction vs cognitive behavioral therapy or usual care on back pain and functional limitations in adults with chronic low back pain A randomized clinical trial. *Jama-J Am Med Assoc.* 2016; 315: 1240-1249.
27. Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, Whalley B, Crane C, Bondolfi G, et al. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse An individual patient data meta-analysis from randomized trials. *Jama Psychiat.* 2016; 73: 565-574.
28. Shi L, Zhang D, Wang L, Zhuang J, Cook R, Chen L. Meditation and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Hypertens.* 2017; 35: 696-706.
29. Rodríguez LA, Borrás X, Soler AF, Aranda AP, Sacanell AR, Marin JM, et al. Immune-inflammatory pathways and clinical changes in fibromyalgia patients treated with Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR): A randomized, controlled clinical trial. *Brain Behav Immun.* 2019; 80:109-119.
30. Naliboff BD, Smith SR, Serpa JG, Laird KT, Stains J, Connolly LS, et al. Mindfulness-based stress reduction improves irritable bowel syndrome (IBS) symptoms via specific aspects of mindfulness. *Neurogastroenterol Motil.* 2020; 32: e13828.
31. Ewais T, Begun J, Kenny M, Rickett K, Hay K, Ajilchi B, et al. A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based interventions and yoga in inflammatory bowel disease. *J Psychosom Res.* 2019; 116: 44-53.
32. Grossman P, Niemann L, Schmidt S, Walach H. Mindfulness-based stress reduction and health benefits - A meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2004; 57: 35-43.
33. Baer RA, Smith GT, Hopkins J, Krietemeyer J, Toney L. Using self-report assessment methods to explore facets of mindfulness. *Assessment.* 2006; 13: 27-45.
34. Park T, Reilly-Spong M, Gross CR. Mindfulness: a systematic review of instruments to measure an emergent patient-reported outcome (PRO). *Qual Life Res.* 2013; 22: 2639–2659.

35. Aguado J, Luciano JV, Cebolla A, Blanco AS, Soler J, Campayo JG. Bifactor analysis and construct validity of the five-facet mindfulness questionnaire (FFMQ) in non-clinical Spanish samples. *Front Psychol*. 2015; 6: 404.
36. Brown KW, Ryan RM, Loverich TM, Biegel GM, West AM. Out of the armchair and into the streets: measuring mindfulness advances knowledge and improves interventions: reply to Grossman (2011). *Psychol Asses*. 2011; 23: 1041–1046.
37. Sauer S, Walach H, Schmidt S, Hinterberger T, Lynch S, Bussing A, et al. Assessment of mindfulness: review on state of the art. *Mindfulness*. 2013; 4: 3-17.
38. Barros VV, Kozasa EH, Souza ICW, Ronzani TM. Validity evidence of the Brazilian version of the five-facet mindfulness questionnaire (FFMQ). *Psic Teor e Pesq*. 2014; 30(3): 317-327.
39. Baer RA, Smith GT, Lykins E, Button D, Krietemeyer J, Sauer S, et al. Construct validity of the five facet mindfulness questionnaire in meditating and nonmeditating samples. *Assessment*. 2008; 15: 329–342.
40. Williams MJ, Dalgleish T, Karl A, Kuyken W. Examining the Factor Structures of the five facet mindfulness questionnaire and the self-compassion scale. *Psychol Asses*. 2014; 26: 407–418.
41. Grossman P. Defining mindfulness by how poorly I think I pay attention during everyday awareness and other intractable problems for psychology's (re)invention of mindfulness: comment on Brown et al. (2011). *Psychol Asses*. 2011; 23: 1034–1040.
42. Eisenlohr-Moul TA, Walsh EC, Charnigo RJ, Lynam DR, Baer RA. The "what" and the "how" of dispositional mindfulness: using interactions among subscales of the five-facet mindfulness questionnaire to understand Its relation to substance use. *Assessment*. 2012; 19: 276-286.
43. Peter JR, Eisenlohr-Moul TA, Upton BT, Baer RA. Nonjudgment as a moderator of the relationship between present-centered awareness and borderline features: Synergistic interactions in mindfulness assessment. *Pers Individ Differ*. 2013; 55: 24-28.
44. Tomfohr LM, Pung MA, Mills PJ, Edwards KM. Trait mindfulness is associated with blood pressure and interleukin-6: exploring interactions among subscales of the five facets of mindfulness questionnaire to better understand relationships between mindfulness and health. *J Behav Med*. 2014; 38(1): 28-38.
45. Lindsay EK, Young S, Brown KW, Smyth JM, Creswell JD. Mindfulness training reduces loneliness and increases social contact in a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116(9): 3488-3493.

46. Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(9): 525-534.
47. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic responses. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10: 397-409.
48. Flament-Durand J. The hypothalamus: anatomy and functions. *Acta Psychiatr Belg*. 1980; 80(4): 364-375.
49. McLachlan RS. A brief review of the anatomy and the physiology of the limbic system. *Can J Neurol Sci*. 2009; 36(2): S84-87.
50. Bard PA. A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the sympathetic nervous system. *Am J Physiol*. 1928; 84: 490-515.
51. A study of four cats deprived of neocortex and additional portions of the forebrain. *Johns Hopkins Hosp Bull*. 1937; 60: 65-125.
52. Hilton SM. The defense-arousal system and its relevance for circulatory and respiratory control. *J Exp Biol*. 1982; 100: 159-174.
53. Gordan R, Gwathmey JK, Xie LH. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol*. 2015; 7(4): 204-214.
54. Campos-Rodríguez R, Victoria MC, Rojano EA, Yépez, JP, Garfías HR, Cabrera REB, et al. Stress modulates intestinal secretory immunoglobulin A. *Front Integr Neurosci*. 2013; 7: 86.
55. Browning KN, Travagil RA. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. *Compr Physiol*. 2014; 4(4): 1339-1368.
56. Brod J, Fencel Z, Hejl Z, Jirka J. Circulatory changes underlying blood pressure elevation during acute emotional stress (mental arithmetic) in normotensive and hypertensive subjects. *Clin Sci Lond*. 1959; 18: 269-279.
57. Hjemdahl PU, Freyschoss A, Juhlin-Dannfelt, Linde B. Differentiated sympathetic activation during mental stress evoked by the Stroop test. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1984; 527: 25-29.
58. Mayer E. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut*. 2000; 47(6): 861-869.
59. Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005; 34: 271-292.

60. Nicolaides NC, Kyratzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015; 22: 6-19.
61. McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ*. 2007; 71(4): 78.
62. Cortesy B. Secretory immunoglobulin A: well beyond immune exclusion at mucosal surfaces. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2009; 31(2): 174-179.
63. Drago-Serrano ME, Rivera-Aguilar V, Reséndiz-Albor AA, Campos-Rodriguez R. Lactoferrin increases both resistance to *Salmonella typhimurium* infection and the production of antibodies in mice. *Immunol Lett*. 2010; 134: 35-46.
64. Suzuki K, Meek B, Doi Y, Muramatsu M, Chiba T, Honjo T, et al. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 1981-1986.
65. Martínez-Carrillo BE, Godinez-Victoria M, Jarillo-Luna A, Oros-Pantoja R, Abarca-Rojano E, Rivera-Aguilar V, et al. Repeated restraint stress reduces the number of IgA-producing cells in Peyer's patches. *Neuroimmunomodulation*. 2011; 18: 131-141.
66. Flint MS, Budiu RA, Teng PN, Sun M, Stolz DB, Lang M, et al. Restraint stress and stress hormones significantly impact T lymphocyte migration and function through specific alterations of the actin cytoskeleton. *Brain Behav Immun*. 2011; 25: 1187-1196.
67. Zwilling BS, Brown D, Feng N, Sheridan J, Pearl D. The effect of adrenalectomy on the restraint stressed induced suppression of MHC class II expression by murine peritoneal macrophages. *Brain Behav Immun*. 1993; 7: 29-35.
68. Zhang Y, Foster R, Sun X, Yin Q, Li Y, Hanley G, et al. Restraint stress induces lymphocyte reduction through p53 and PI3K/NF-kappa B pathways. *J Neuroimmunol*. 2008; 200: 71-76.
69. Brown KW, Weinstein N, Creswell JD. Trait mindfulness modulates neuroendocrine and affective responses to social evaluative threat. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37: 2037-2041.
70. Lucas-Thompson RG, Miller RL, Seiter NS, Prince MA. Dispositional mindfulness predicts cortisol, cardiovascular, and psychological stress responses in adolescence. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 110: 104405.
71. Lucas-Thompson R. Marital conflict exposure in relation to adolescent emotional and physiological stress responses: evidence for different patterns of dysregulation. *J Rev Adolesc*. 2012; 22: 704-721.

72. Leipold B, Munz M, Michele-Malkowsky A. Coping and resilience in the transition to adulthood. *Emerg Adulthood*. 2019; 7:12-20.
73. Brown KW, Ryan RM. The benefits of being present: mindfulness and its role in psychological well-being. *J Pers Soc Psychol*. 2003; 84(4): 822-848.

CAPÍTULO II

Artigo: “Trait mindfulness is associated with the levels of faecal secretory IgA in healthy individuals – an exploratory study of the psychological stress response”

Trait Mindfulness is associated with the levels of faecal secretory IgA in healthy individuals – an exploratory study of the psychological stress response

Running title: Trait mindfulness predicts faecal sIgA

Mateus Joacir Benvenutti, MD^{a*}; Gessilda de Alcantara Nogueira de Melo, PhD^{a,b}; Paula Aline Zanetti Campanerut-Sá, PhD^b; Cristiane Maria Colli, PhD^b; Bruna Lauton Simões, BSc^a; Kate Edwards, PhD^c; Tatiane Carvalho Alvarenga, PhD^d; Scott Michael, PhD^e; Patrícia de Souza Bonfim-Mendonça, PhD^{a,b}; Débora de Mello Gonçalves Sant'Ana, PhD^{a,f};

a- Programa de Biociências e Fisiopatologia, Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá, PR, Brazil.

b- Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina, UEM, Maringá, PR, Brazil.

c- School of Health Sciences, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia.

d- Departamento de Ciências Exatas, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Sudeste de Minas Gerais, Barbacena, MG, Brazil.

e- Centre for Human and Applied Physiology, University of Wollongong, Wollongong, NSW, Australia.

f- Departamento de Ciências Morfológicas, UEM, Maringá, PR, Brazil.

***corresponding author:** Mateus Joacir Benvenutti; UEM, Avenida Colombo 5790 – Vila Esperança, Maringá, PR, Brazil. Postal Code: 87020-270. Phone number: +55(44) 99911-1739; e-mail: mateusbenvenu@hotmail.com

Word count: 4813; Figures: 3

Conflicts of interest and source of funding

This work was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES. We declare no conflict of interest.

1- ABSTRACT

Mindfulness-based interventions have been increasingly adopted as complementary therapies in patients with stress-related gut diseases. However, it is unclear whether mindfulness is associated with intestinal immunity and what mechanisms underlie this possible relationship.

Objective: The present study firstly investigated associations between different facets of trait mindfulness, including a known interaction between facets, and the levels of faecal sIgA. In addition, potential relationships were explored by the analysis of the cardiovascular and salivary cortisol responses to a psychological stress task. **Methods:** Healthy and young non-meditators delivered a faecal sample and answered the Five-Facet Mindfulness Questionnaire. All participants attended the laboratory in the afternoon to complete an arithmetic stress task. Sessions comprised a baseline (10 min), stress (8 min) and recovery (5 min). Blood pressure, heart rate and salivary cortisol responses were measured throughout.

Results: Present-moment awareness and nonjudgment of inner experience interacted in the prediction of higher faecal sIgA levels and lower SBP reactivity to stress ($p < 0.05$). When not interacted, facets were associated with both lower levels of faecal sIgA and higher SBP reactivity to stress. **Conclusions:** These results suggest that present-moment awareness and a nonjudgmental attitude are key interconnected ingredients for the benefits of mindfulness on intestinal immunity. Furthermore, the exploratory analysis of the stress response suggests that the positive effects of mindfulness on gut health may stem, at least in part, from its moderating effect on the autonomic reactivity to stress.

Keywords: mindfulness; secretory immunoglobulin A; psychological stress; blood pressure; heart rate; salivary cortisol.

sIgA = secretory immunoglobulin A; SBP = systolic blood pressure.

2- INTRODUCTION

The practice of Mindfulness Meditation (MM) has become increasingly popular in the West, with approximately 4 million adults reporting participation in the USA [1]. The term “mindfulness” refers to nonjudgmental present-moment awareness to external and internal stimuli, being considered as a dispositional and multifaceted characteristic that varies within the general population and enhances through meditation training [2]. Therefore, MM is thought to be a means of mental training to improve attentional and emotional self-regulation [3], with strong evidence pointing to general health benefits [4,5], but, more specifically, to clinical improvement of diseases in which stress plays a role to the onset or exacerbation of symptoms and pathogenesis (e.g. fibromyalgia, depression and irritable bowel syndrome) [6-8].

Of the stress-related disorders, the Inflammatory Bowel Disease (IBD) stands out as being a group of chronic inflammatory diseases for which the prevalence is increasing worldwide (~2 million people in Europe and 1.5 million in the US) [9]. Since the effects of stress on the pathophysiology of IBD are well documented [10], psychological interventions (e.g. mindfulness-based cognitive therapy) have been advocated as complementary therapies for its clinical management [9, 11]. A recent meta-analysis showed that mindfulness practices are effective in improving psychosocial symptoms in patients with IBD [11], and, most recently, a randomized controlled trial suggested that a mindfulness-based intervention associated with the conventional treatment was more effective than the pharmacological treatment alone in decreasing inflammatory markers (faecal calprotectin and C-reactive protein) in these patients [12]. However, although the effects of MM appear to be promising, studies are lacking that address the mechanisms by which it improves intestinal health.

A well-established theoretical model suggests that the development of trait mindfulness (TM) through MM practice leads to subsequent reductions in the physiological reactivity to stress [13], with preliminary evidence suggesting that TM is associated with lower cortisol reactivity to a stress task [14]. Because chronic and exacerbated stress responses are associated with the impairment of long-term intestinal immunity, such as decreased levels of intestinal secretory immunoglobulin-A (sIgA) (an antibody which has been shown to be diminished in patients with IBD) [15-17], it is possible that TM is associated with the levels of intestinal sIgA due to its potential moderating effect of the physiological response to psychological threats. Therefore, the aim of this study was to investigate the contribution of TM to the concentration of faecal sIgA in healthy non-meditators and, subsequently, to explore potential relationships by the analysis of the cardiovascular and salivary cortisol responses of these individuals to a psychological stress task. We hypothesized that TM would predict higher faecal sIgA levels and lower physiological reactivity to stress.

3- METHODS

3.1 Participants

Participants aged 18 to 50 years were recruited by advertisements at the Universidade Estadual de Maringá (UEM). Exclusion criteria included: a) known diagnosis of chronic disease (gastrointestinal, cardiovascular, metabolic, psychiatric, infectious or immune); b) symptoms of acute illness or infection (e.g. gastrointestinal symptoms, flu symptoms, etc); c) having previously practiced meditation/yoga; d) use of prescribed medication (excluding contraceptives); e) use of antibiotics or probiotics within 3 months before sampling; f) pregnancy or suspected pregnancy; g) being a smoker. All participants provided written informed consent and the study was approved

by the Comitê Permanente de Ética em pesquisa com seres humanos da UEM (nº 3.540.844). All data were collected between September 2019 and March 2020.

3.2 Intervention

Following consent, subjects received a container for faecal collection, being instructed to collect the sample within the preceding 24 hours (preferably same day) of the stress task and to keep the container refrigerated (4°C) until delivery. Participants were asked to abstain from vigorous exercise for at least 24h, alcohol for at least 12h, caffeine for at least 2 h and food for at least 1h prior to the beginning of the task. Interventions were scheduled for the afternoon, starting between 1pm and 3pm, due to the known diurnal variation of cortisol. Following instrumentation and instruction, participants were provided with a standardised snack (340kJ; 10g carbohydrate, comprising 7.5g glucose; 4.2g fat; 0.75g protein) and a glass of water (150mL) and, after that, the formal baseline measurement period began (10 min). Subsequently, participants completed a mental arithmetic stress task (8 min) in front of an examiner and, following the stress, rested for a further 5 min (recovery). Following the recovery period, subjects were instructed to complete the Five-Facet Mindfulness Questionnaire (FFMQ) and a sociodemographic questionnaire. The stress task protocol is schematically depicted in Figure 1.

3.3 Stress Task

This study used a reduced 8-min version of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) [18], which was translated into Portuguese. During the test, single digit numbers were delivered by an audio tape player to the participants, who should add each new number to the one immediately prior to it and verbally answer the sums. Presentation rate during the initial 2-min period was one digit every 2.4s, with a decrease of 0.4s every 2 min. Participants experienced aversive noise bursts for

incorrect responses and were filmed throughout the test, with their performance played live on a screen positioned in front of them.

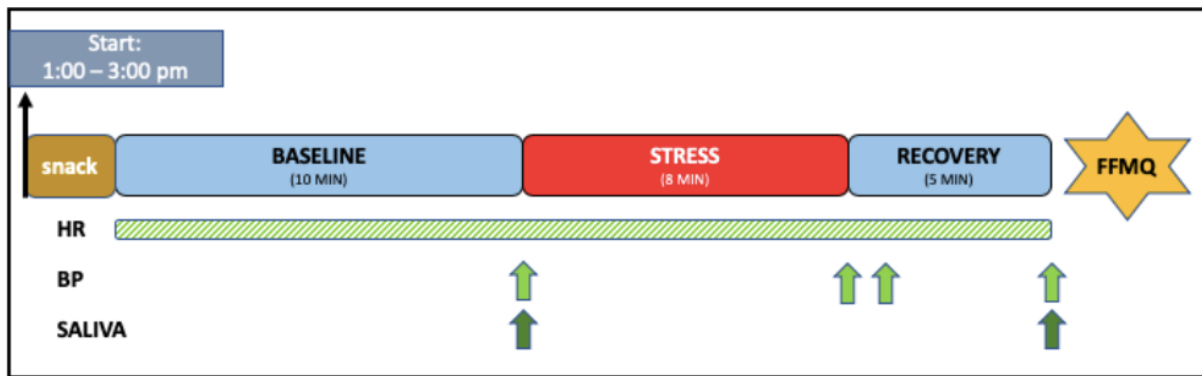


Figure 1. Stress Task Protocol. HR= Heart Rate – recorded during baseline, stress and recovery (light green hatch bar); BP= Blood Pressure – recorded at four timepoints: after baseline, at the end of the stress, 1 min after the stress and at the end of recovery (light green arrows); saliva (cortisol) – collected at 2 timepoints: after baseline and at the end of recovery (dark green arrows); FFMQ= Five-Facet Mindfulness Questionnaire.

3.4 Cardiovascular measurements

An automatic Blood Pressure (BP) monitor (Heartsure BP100, Omron Healthcare, Kyoto, Japan) was used to record Systolic BP (SBP) and Diastolic BP (DBP) from a brachial cuff around the participant's non dominant arm. BP was recorded after 10 min of baseline, at the end of the stress task, 1 min after the stress task and after 5 min of recovery following the stress task (Figure 1).

Beat-to-beat Heart Rate (HR) data were collected using a Polar V800 HR monitor (Polar Electro, Kempele, Finland) (Figure 1). Mean HR was calculated over the final 2-min during baseline, stress and recovery. Over the same epochs, HR variability (HRV; the root mean square of successive differences, rMSSD) was calculated as an index

of cardiac parasympathetic modulation (The European Society of Cardiology, 1996). HRV analysis was performed using Kubios HRV software (Version 3.3.1, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Kuopio, Finland). Non-sinus beats and artifacts were detected with a 'medium' (0.25s) threshold and replaced using cubic spline interpolation of adjacent beats. Samples with more than 5% artifact (13 out of 108 samples) were not analyzed.

3.5 Salivary cortisol

Saliva samples were collected using salivettes (Sarsted, Oxford, UK) after 10 min of baseline and after 5 min of recovery from the stress (Figure 1). The second moment of saliva sampling was stipulated considering that the peak cortisol concentration occurs around 15 min after stress onset [19]. For each collection, participants were instructed to chew lightly on the swab and to keep it fully inside the mouth until it felt saturated. After the intervention, salivettes were centrifuged for 2 min at 3000g and samples were frozen at -70°C until cortisol determination in batch analysis by commercial ELISA (SLV2930; DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany), according to manufacturer's methodology.

3.6 Faecal Secretory Immunoglobulin-A (sIgA) and parasitological evaluation

Part of the faecal sample of each participant was diluted in phosphate buffered saline and centrifuged at 10.000 rpm for 20 min. Processed samples were frozen at -70°C until faecal sIgA determination in batch analysis by commercial ELISA (SEA641Hu; Cloud-Clone Corp, Houston, USA), according to manufacturer's methodology. Another part of the stool sample was subjected to the following parasitological evaluation techniques: zinc sulphate flotation [20], sedimentation in water [21], and larvae detection according to Baermann, modified by Brug [22].

3.7 Five-Facet Mindfulness Questionnaire (FFMQ)

Participants completed the validated Brazilian version of the FFMQ [23], which assesses five different aspects of TM: a) *acting with awareness* (AWA), focusing on one's activities of the moment; b) *nonjudgment of inner experience* (nonjudgment), taking a nonevaluative stance towards thoughts and feelings; c) *nonreactivity to inner experience*, allowing thoughts and feelings to come and go; d) *describing*, labeling internal experiences with words; e) *observing*, noticing or attending to internal and external experiences such as sensations, thoughts and emotions. The questionnaire consists of 39 Likert-scale items ranging from 1 (never or very rarely true) to 5 (very often or always true) [2].

Among the published mindfulness instruments, the FFMQ is considered to be the most comprehensive measure of TM because it includes five distinct mindfulness components derived from five independent mindfulness instruments [24]. However, since the *observing* subscale has been shown not to be an accurate measure of TM in samples of non-meditators [25, 26] our analysis considered the scores of the facets a) to d). In the present study, these facets demonstrated adequate to excellent internal consistency (AWA, $\alpha = 0.90$; *nonjudge*, $\alpha = 0.70$; *nonreactivity to inner experience*, $\alpha = 0.71$; *describing*, $\alpha = 0.83$). In addition, the study of the interaction between subscales has also been pointed out as essential for understanding the effects of TM, with the interaction of AWA and *nonjudgment* being indicated as a good predictor of human health by other studies [27-29]. Thus, our analysis also considered the interaction of these subscales.

3.8 Statistical Analysis

Bayesian networks were used to model the relationship between variables in **Step 1** of the analysis, which were firstly proposed by Judea Pearl [30], known for defending the probabilistic knowledge in the field of artificial intelligence. These networks consist

of graphical and probabilistic representations of the variables of interest, being used in the construction of predictive models by factoring the joint probability distribution, assuming a set of conditional independence. In this study, Bayesian networks were implemented in R software (R CORE TEAM, 2020), using the bnlearn package [31] and the hybrid learning algorithm: Max-Min Hill Climbing (MMHC) [32], with *AWA*, *nonjudgment*, *nonreactivity to inner experience*, *describe*, and the interaction of *AWA* and *nonjudgment* as input variables and faecal slgA as the response variable. The bnlearn package enables the learning of the graphic structure, as well as estimates the parameters. The hybrid Bayesian network resembles a linear regression model, also denominated as conditional linear Gaussian Bayesian network [33].

In **Step 2** of the analysis, it was assessed whether PASAT produced significant changes in cardiovascular (SBP, DBP and HR) and cortisol responses throughout the intervention. The analysis of variance was performed using the nlme function from the nlme-package in R software (R CORE TEAM, 2020) as a model of repeated measures and using the Tukey's range test.

Step 3 of the analysis was performed to assess the association of the facets/interaction that significantly predicted faecal slgA levels in **Step 1** with the variables of the stress response (SBP, DBP, HR, HRV and salivary cortisol). Data were analyzed by linear mixed models, using the nlme function from the nlme-package in R software (R CORE TEAM, 2020) with *AWA*, *nonjudgment* and the interaction of these facets as fixed effects, and the individuals as random effects. The effect of the response variables was included as a repeated measure over time.

4- RESULTS

4.1 Sociodemographic characteristics

Thirty-six healthy individuals (n=14 male) took part in this study (mean $\pm$ standard deviation of age 26.8 ± 7.6 years; body mass index 23.4 ± 3.1 kg/m²). Twenty-seven participants considered themselves as Caucasian, eight of African descent and one of Asian descent. Regarding marital status, twenty-eight were single and eight were married. All participants reported to live in an urban area, with a minimum education level of 9 years.

4.2 Parasitological examination versus faecal sIgA

Four participants (11%) had a positive result in the faecal parasitological test. Of these, two individuals presented an association of *Entamoeba histolytica*/*E. dispar* and other non-pathogenic amoebas, one participant presented *Giardia duodenalis* and the other participant was only infected with non-pathogenic amoebas.

By the graphic distribution of faecal sIgA levels, considering positive or negative results in the parasitological stool test, it was verified that the positive results in the parasitological evaluation were concentrated in the lowest levels of faecal sIgA (mean $\pm$ standard deviation 668.7 ± 511.9 pg/ml), whereas negative results were concentrated in the highest levels of faecal sIgA (2610.7 ± 2794.3 pg/ml) (Figure 2). Therefore, individuals with a positive result in the parasitological test were not excluded from further analysis.

4.3 Trait mindfulness versus faecal sIgA (Step 1)

The analysis by Bayesian networks identified a positive contribution of the interaction of *AWA* and *nonjudgment* to the faecal sIgA levels ($\beta = 0.02$; $p < 0.05$). When not interacted, *AWA* and *nonjudgment* predicted lower faecal sIgA levels (β 's = -0.54 and -0.50, respectively; $p < 0.05$) (Figure 3).

4.4 Assessment of the stress response (Step 2)

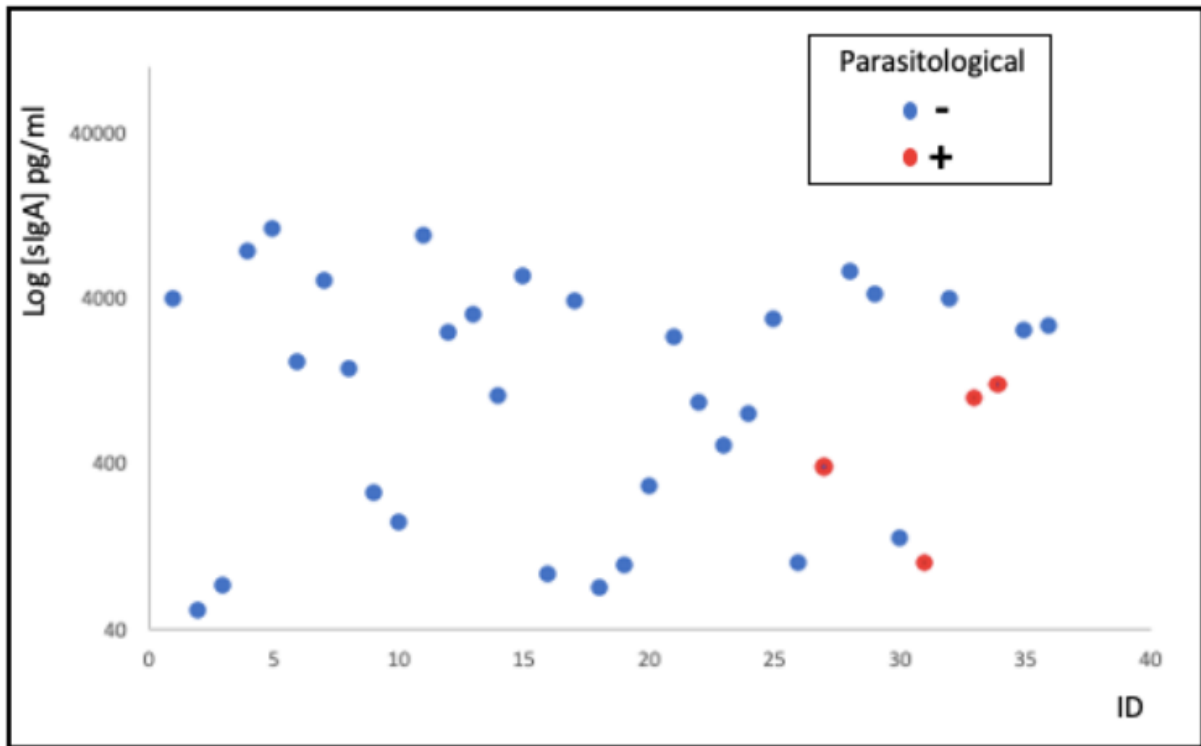


Figure 2. Faecal sIgA levels per participant. ID= identification number; Parasitological= parasitological examination results. The positive results in the parasitological evaluation were not concentrated in the highest levels of faecal sIgA. Therefore, individuals with a positive result in the parasitological test were not excluded from further analysis.

The PASAT produced significant changes in the stress variables. Mean SBP was higher at the end of stress (112.3 ± 11.8 mmHg) and 1 min after the stress (110.1 ± 12.9 mmHg), comparing to the end of baseline (107.3 ± 11 mmHg) and the end of recovery (107.1 ± 11.1 mmHg; $p=0.03$). Mean DBP was higher at the end of stress (66.6 ± 10.6 mmHg), comparing to the end of baseline (63.4 ± 7.3 mmHg) and the end of recovery (63.6 ± 7.4 mmHg; $p<0.0001$). Mean HR was higher during the stress task (87.8 ± 12.7 bpm), comparing to baseline (76.8 ± 10.1 bpm) and recovery (76.2 ± 10.2 bpm; $p<0.0001$). Salivary cortisol levels significantly increased from baseline (2.02 ± 1.78 ng/ml) to recovery (2.86 ± 2.86 ng/ml; $p=0.02$).

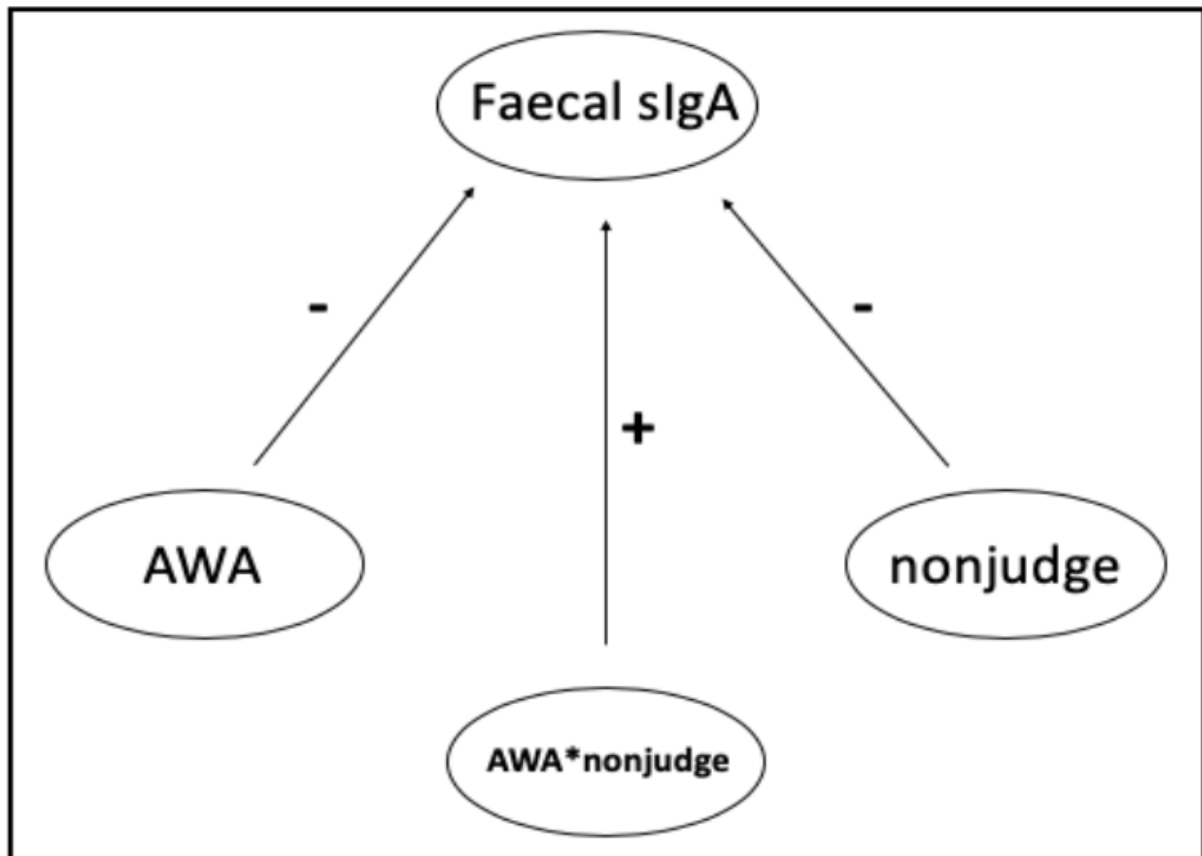


Figure 3. Bayesian Networks Graph. AWA= acting with awareness; nonjudge= nonjudgment of inner experience; AWA*nonjudge= interaction of AWA and nonjudge; + or – indicates a positive or negative relationship between variables. It is observed that the interaction of AWA and nonjudge predicted higher faecal slgA levels. When not interacted, AWA and nonjudge predicted lower faecal slgA levels.

4.5 Trait mindfulness *versus* stress reactivity (Step 3)

The analysis by linear mixed models identified a negative association between the interaction of *AWA* and *nonjudgment* and the SBP 1 min after the end of the stress ($\beta = -0.30$, $SE = 0.05$, $t = -2.13$, $p = 0.03$). When not interacted, *nonjudgment* was positively associated with the SBP 1 min after the end of the stress ($\beta = 0.30$, $SE = 1.08$, $t = 2.18$, $p = 0.03$) and there was a positive trend between *AWA* and the SBP 1 min after the end

of the stress ($p=0.06$). There were no associations between facets/interaction and the other variables of the stress response (DBP, HR, HRV and salivary cortisol).

5- DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study to show a positive association between TM and a marker of intestinal immunity. Firstly, the interaction of present-moment awareness and nonjudgment of inner experience predicted higher levels of faecal sIgA. In addition, the exploratory analysis of the cardiovascular and cortisol responses to the math test suggests that the association of TM with faecal sIgA may occur, at least in part, due to the moderating effect of TM on the autonomic response to stress, verified by the negative association of the aforementioned interaction with the SBP reactivity to the psychological stress.

A growing body of evidence suggests that the practice of mindfulness-based interventions is associated with baseline increase in salivary sIgA [34-36]. With regard to the intestine, a recent study showed that a mindfulness training led to a decrease in the levels of faecal calprotectin, an important marker of intestinal inflammation in IBD patients [12], yet, to our knowledge, no studies have ever addressed the effect of these practices on intestinal sIgA levels. Evidence indicates that this antibody plays fundamental roles in promoting intestinal health, for instance, acting in the defense against enteropathogens and modulating the intestinal inflammatory response [16]. Moreover, data from animal and human studies have demonstrated that the abundance of intestinal sIgA is a positive predictor of gut microbiota diversity [37-39]. Therefore, our finding that *AWA* and *nonjudgment* interacted to predict higher concentration of faecal sIgA in healthy individuals suggests that the simultaneous

cultivation of both traits, through MM practice, might lead to subsequent improvements in intestinal immunity.

The psychological stress response has consistently been shown to modulate intestinal sIgA secretion. Animal studies have demonstrated that the chronic release of catecholamines by the Sympathetic Autonomic Nervous System and corticosteroids via activation of the Hypothalamus-pituitary-adrenal axis negatively impact the levels of intestinal sIgA by influencing the number of T cells in the Peyer's patches and the ontogeny of IgA+ B cells in the intestinal epithelium [17]. This down modulation of sIgA associated with stress may have negative consequences on intestinal physiology, such as increased adhesion of pathogens to the gut epithelium, unbalanced tissue inflammation and greater mucosal permeability [17]. In this context, the practice of mindfulness-based interventions has been shown effective in decreasing both BP and cortisol responses to psychological stressors [7, 40, 41]. Thus, our finding that *AWA* and *nonjudgment* also interacted to predict less SBP reactivity to stress, besides contributing to the understanding of how mindfulness practices influence the stress response, also points to a possible mechanism by which they act on gut health: by fostering nonjudgmental present-moment awareness, mindfulness therapies moderate the autonomic response to stress, which may improve intestinal immunity in the long-term.

Despite the findings described above, it is important to mention that both *AWA* and *nonjudgment*, when not interacted, contributed to a lower concentration of sIgA in our sample, as well as *nonjudgment* alone predicted greater SBP reactivity to the stress task, with *AWA* approaching significance towards the same direction. A long debate exists on the ability of one-dimensional self-report measures to accurately capture the multidimensional essence of mindfulness [3, 42], with the study of the interaction of

subscales being pointed out as essential for understanding the association between TM and human health [27]. In line with our findings, it has been shown that the attention to the present moment is only beneficial in controlling symptoms associated with borderline personality disorder [28] and predicting lower resting BP [29] when coupled with a nonjudgmental attitude. A recent randomized controlled trial indicated that developing an orientation of acceptance toward present experiences was critical to reduce loneliness and increase social contact in a sample of stressed individuals [43]. Likewise, our results underscore the importance of the synergistic interaction between present-moment awareness and *nonjudgment* in eliciting the physiological benefits of TM.

Although encouraging, the outcomes of this study are preliminary and are mainly limited by their cross-sectional nature. From our analysis, it is not possible to identify whether TM also contributes to other behaviors (e.g. healthy eating habits, regular physical activity) that might influence faecal sIgA levels in non-clinical samples. Since our study consisted of a small sample of young and healthy individuals, our findings may not be generalized to other demographics. Nevertheless, future longitudinal studies should investigate the long-term effects of mindfulness training on intestinal immunity (e.g. faecal sIgA levels, the gut microbiome composition and function) in at-risk populations and whether the cultivation of present-moment awareness or nonjudgment alone would lead to different physiological results.

6- CONCLUSION

The results of the present study demonstrate that “acting with awareness” and “nonjudgment of inner experience” interacted in the prediction of higher faecal sIgA levels in healthy non-meditators. Furthermore, the exploratory analysis of the stress

response suggests that the positive effects of mindfulness on gut health may stem, at least in part, from its moderating effect on the autonomic response to psychological stressors. Together, these results suggest that the cultivation of nonjudgmental present-moment awareness may contribute to the long-term improvement of intestinal immunity, which should be addressed in future research.

7- Conflicts of interest and source of funding

This work was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES. We declare no conflict of interest

8- REFERENCES

- 1- Burke A, Lam CN, Stussman B, Yang H. Prevalence and patterns of use of mantra, mindfulness and spiritual meditation among adults in the United States. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):316.
- 2- Baer RA, Smith GT, Hopkins J, Krietemeyer J, Toney L. Using self-report assessment methods to explore facets of mindfulness. *Assessment*. 2006;13:27-45.
- 3- Tang YY, Holzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16:213-25.
- 4- Bowen S, Witkiewitz K, Clifasefi SL, Grow J, Chawla N, Hsu SH, Carroll HA, Harrop E, Collins SE, Lustyk MK, Larimer ME. Relative efficacy of mindfulness-based relapse prevention, standard relapse prevention, and treatment as usual for substance use disorders. *Jama Psychiatry*. 2014;71:547-56.
- 5- Cherkin DC, Sherman KJ, Balderson BH, Cook AJ, Anderson ML, Hawkes RJ, Hansen KE, Turner JA. Effect of mindfulness-based stress reduction vs cognitive behavioral therapy or usual care on back pain and functional limitations in adults with chronic low back pain a randomized clinical trial. *Jama-J Am Med Assoc*. 2016;315:1240-49.
- 6- Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, Whalley B, Crane C, Bondolfi G, Hayes R, Huijbers M, Ma H, Schweizer S, Segal Z, Speckens A, Teasdale JD, Heeringa KV, Williams M, Byford S, Byng R, Dalgleish T. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse an individual patient data meta-analysis from randomized trials. *Jama Psychiatry*. 2016;73:565-74.
- 7- Creswell JD, Lindsay EK, Villalba DK, Chin B. Mindfulness training and physical health: mechanisms and outcomes. *Psychosom Med*. 2019;81:224-32.

- 8- Naliboff BD, Smith SR, Serpa JG, Laird K, Stains J, Connolly LS, Labus JS, Tillisch K. Mindfulness-based stress reduction improves irritable bowel syndrome (IBS) symptoms via specific aspects of mindfulness. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32:e13828.
- 9- Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroentero.* 2015;12:205-17.
- 10-Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: New insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut.* 2005;54:1481-91.
- 11-Ewais T, Begun J, Kenny M, Rickett K, Hay K, Ajilchi B, Kisely S. A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based interventions and yoga in inflammatory bowel disease. *J Psychosom Res.* 2019;116:44-53.
- 12-González-Moret R, Cebolla A, Cortés X, Baños RM, Navarrete J, de la Rubia JE, Lisón JF, Soria JM. The effect of a mindfulness-based therapy on different biomarkers among patients with inflammatory bowel disease: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2020;10:6071.
- 13-Grossman P, Niemann L, Schmidt S, Walach H. Mindfulness-based stress reduction and health benefits - A meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2004;57:35-43.
- 14-Brown KW, Weinstein N, Creswell JD. Trait mindfulness modulates neuroendocrine and affective responses to social evaluative threat. *Psychoneuroendocrino.* 2012;37:2037-41.
- 15-Sartor RB. Microbial influences in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2008;134(2):577-94.
- 16-Brandtzaeg P. Update on mucosal immunoglobulin A in gastrointestinal disease. *Curr Opin Gastroen.* 2010;26:554-63.

- 17-Campos-Rodríguez R, Victoria MC, Rojano EA, Pacheco-Yépez J, Reyna-Garfias H, Barbosa-Cabrera RE, Drago-Serrano ME. Stress modulates intestinal secretory immunoglobulin A. *Front Integr Neurosci*. 2013;7:86.
- 18-Gronwall DMA. Paced auditory serial-addition task - measure of recovery from concussion. *Percept Motor Skill*. 1977;44:367-73.
- 19-Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(9):525-34.
- 20-Faust EC, D'Antoni JS, Odom V, Miller MJ, Peres C, Sawitz W, Thomen LF, Tobie J, Walker JH. A critical study of clinical laboratory technics for the diagnosis of protozoan cysts and helminth eggs in feces. *Am J Trop Med Hyg*. 1938;s1-18:169-83.
- 21-Hoffman WA, Pons JA, Janer JL. The sedimentation–concentration method in schistosomiasis mansoni. *Puerto Rico J Publ Health Trop Med*. 1934;9:283-98.
- 22-Posada HR, Gómez JS, Velásquez IP. Strongiloidiasis: estudio comparativo entre el examen directo de heces y el de concentración de Baermann modificado. *Rev Fac Med*. 1965;33(4):176-88.
- 23-Barros VV, Kozasa EH, Souza ICW, Ronzani TM. Validity evidence of the Brazilian version of the five-facet mindfulness questionnaire (FFMQ). *Psic Teor e Pesq*. 2014;30(3):317-27.
- 24-Sauer S, Walach H, Schmidt S, Hinterberger T, Lynch S, Bussing A, Kohls N. Assessment of mindfulness: review on state of the art. *Mindfulness*. 2013;4:3-17.
- 25-Aguado J, Luciano JV, Cebolla A, Blanco AS, Soler J, Campayo JG. Bifactor analysis and construct validity of the five-facet mindfulness questionnaire (FFMQ) in non-clinical Spanish samples. *Front Psychol*. 2015;6:404.

- 26-Baer RA, Smith GT, Lykins E, Button D, Krietemeyer J, Sauer S, Walsh E, Duggan D, Williams JMG. Construct validity of the five-facet mindfulness questionnaire in meditating and nonmeditating samples. *Assessment*. 2008;15:329-42.
- 27-Eisenlohr-Moul TA, Walsh EC, Charnigo RJ, Lynam DR, Baer RA. The "what" and the "how" of dispositional mindfulness: using interactions among subscales of the five-facet mindfulness questionnaire to understand its relation to substance use. *Assessment*. 2012;19:276-86.
- 28-Peter JR, Eisenlohr-Moul TA, Upton BT, Baer RA. Nonjudgment as a moderator of the relationship between present-centered awareness and borderline features: Synergistic interactions in mindfulness assessment. *Pers Individ Differ*. 2013;55:24-8.
- 29-Tomfohr LM, Pung MA, Mills PJ, Edwards KM. Trait mindfulness is associated with blood pressure and interleukin-6: exploring interactions among subscales of the five facets of mindfulness questionnaire to better understand relationships between mindfulness and health. *J Behav Med*. 2014;38(1):28-38.
- 30-Pearl J. Probabilistic reasoning in intelligent systems: networks of plausible inference. San Francisco: Editor Morgan Kaufmann; 1988.
- 31-Scutari M. Learning bayesian networks with the bnlearn R package. *J Stat Softw*. 2010;35(3):1-21.
- 32-Tsamardinos I, Brown LE, Aliferis CF. The max-min hill-climbing Bayesian network structure learning algorithm. *Mach Learn*. 2006;65(1):31-78.
- 33-Koski T, Noble JM. Bayesian networks: an introduction. Chichester: John Wiley Sons Ltda; 2009.

- 34-Fan Y, Tang YY, Ma Y, Posner MI. Mucosal Immunity modulated by integrative meditation in a dose-dependent fashion. *J Altern Complement Med.* 2010;16(2):151-5.
- 35-Bellosta-Batalla M, Ruiz-Robledillo N, Sariñana-González P, Capella-Solano T, Vitoria-Estruch S, Hidalgo-Moreno G, Pérez-Blasco J, Romero-Martínez A, Moya-Albiol, L. Increased salivary IgA response as an indicator of immunocompetence after a mindfulness and self-compassion-based intervention. *Mindfulness.* 2017;9:905-13.
- 36-Heckenberg RA, Hale MW, Kent S, Wright BJ. An on-line mindfulness-based program is effective in improving affect, over-commitment, optimism and mucosal immunity. *Physiol Behav.* 2019;199:20-7.
- 37-Kawamoto S, Maruya M, Kato LM, Suda W, Atarashi K, Doi Y, Tsutsui Y, Qin H, Honda K, Okada T, Hattori M, Fagarasan S. Foxp3⁺ T cells regulate Immunoglobulin A selection and facilitate diversification of bacterial species responsible for immune homeostasis. *Immunity.* 2014;41(1):152-65.
- 38-Fransen F, Zagato E, Mazzini E, Fosso B, Manzari C, Aidy SE, Chiavelli A, D'Erchia AM, Sethi MK, Pabst O, Marzano M, Moretti S, Romani L, Penna G, Pesole G, Rescigno M. BALB/c and C57BL/6 mice differ in polyreactive IgA abundance, which impacts the generation of antigen-specific IgA and microbiota diversity. *Immunity.* 2015;43(3):527-40.
- 39-Catanzaro JR, Strauss JD, Bielecka A, Porto AF, Lobo FM, Urban A, Schofield WB, Palm NW. IgA-deficient humans exhibit gut microbiota dysbiosis despite secretion of compensatory IgM. *Sci Rep.* 2019;9(1):13574.

- 40-Nyklíček I, Mommersteeg PM, Van Beugen S, Ramakers C, Van Boxtel GJ. Mindfulness-based stress reduction and physiological activity during acute stress: a randomized controlled trial. *Health Psychol.* 2013;32(10):1110–13.
- 41-Benvenuti MJ, Alves ES, Michael S, Ding D, S Emmanuel, Edwards KM. A single session of hatha yoga improves stress reactivity and recovery after an acute psychological stress task – a counterbalanced, randomized-crossover trial in healthy individuals. *Complement Ther Med.* 2017;35:120-6.
- 42-Grossman P. Defining mindfulness by how poorly I think I pay attention during everyday awareness and other intractable problems for psychology's (re)invention of mindfulness: Comment on Brown et al. (2011). *Psychol Assess.* 2011;23:1034-40.
- 43-Lindsay EK, Young S, Brown KW, Smyth JM, Creswell JD. Mindfulness training reduces loneliness and increases social contact in a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(9):3488-93.

CAPÍTULO III

3.1 CONCLUSÕES

A análise dos dados do presente estudo permite sugerir que:

- 1) A interação dos componentes “agir com consciência” e “não julgar a experiência interna” do traço *mindfulness* associou-se positivamente com os níveis de sIgA fecal em nossa amostra de indivíduos não meditadores saudáveis.
- 2) A interação dos componentes “agir com consciência” e “não julgar a experiência interna” associou-se negativamente com a reatividade da pressão arterial sistólica (PAS) em nossa amostra, sugerindo que a regulação autonômica da resposta ao estresse psicológico seja um mecanismo pelo qual a interação dessas facetas determine maiores níveis de sIgA fecal.
- 3) Os componentes “agir com consciência” e “não julgar a experiência interna”, quando não interagidos, associaram-se negativamente com os níveis de sIgA fecal e positivamente com a reatividade da PAS ao estresse psicológico, sugerindo que os benefícios fisiológicos dessas facetas decorram do sinergismo entre elas e não da presença isolada dessas características.

3.2 PERSPECTIVAS FUTURAS

Primeiramente, considerando-se que os resultados encontrados nesta pesquisa foram obtidos a partir de uma pequena amostra de indivíduos, outros estudos transversais com amostras mais significativas devem ser realizados para confirmar estes achados. Este estudo analisou apenas dados de indivíduos saudáveis, portanto, futuros estudos transversais também devem avaliar a associação dos componentes do traço *mindfulness* com os níveis de sIgA fecal em amostras clínicas, principalmente em se tratando de pacientes com doenças intestinais relacionadas ao estresse. Além disso, uma importante questão a ser levantada é se associação do traço *mindfulness* com a concentração de sIgA fecal ocorre por meio de outros mecanismos além do controle da reatividade fisiológica ao estresse psicológico. Possíveis mecanismos que podem ser avaliados são os hábitos alimentares e a prática regular de atividade física, ambos comprovadamente relacionados à melhora da imunidade sistêmica e intestinal.

Por fim, uma interessante questão levantada a partir dos achados deste estudo é se o treinamento em *mindfulness* pode, de fato, levar a uma melhora na imunidade intestinal. Sabe-se que o número de pacientes com doenças intestinais que praticam esses treinamentos em busca de melhora clínica tem crescido substancialmente, o que evidencia a importância dessa questão. Dessa forma, estudos longitudinais devem avaliar se a prática regular de intervenções baseadas em *mindfulness* atuais pode afetar a imunidade intestinal (por ex.: os níveis de sIgA fecal e a composição da microbiota intestinal) a longo prazo, em amostras clínicas e em indivíduos saudáveis.

ANEXOS

Questionário Sociodemográfico		
1.1 Nome:	1.2 Peso: Altura:	1.3 Idade:
1.4 E-mail:	1.5 Telefone:	
1.6 Estado Civil: () casado (a) () solteiro (a) () viúvo (a) () separado (a) judicialmente () outro		
1.7 Escolaridade: Quantos anos estudou? () 8 anos ou menos. () 9 anos ou mais		
1.8 Quanto à cor, me declaro: () Branca () Negra () Parda/morena () Amarela () Vermelha/indígena		
1.9 Ocupação: _____ () atividade remunerada () ausência de remuneração		
1.10 Renda familiar: R\$ _____ 1.11 Número pessoas domicílio: _____		
1.13 Local da residência: () Rural () Urbana		
1.14 Faz uso contínuo de algum medicamento? () Sim () Não Qual(is)? _____		
1.15 Fez uso de algum antibiótico ou probiótico (repositor de flora) nos últimos 6 meses? () Sim. () Não		
1.16 Com que frequência consome álcool? () Nunca () uma vez ao mês () nos finais de semana () diariamente		
1.17 Quando bebe, quantas bebidas contendo álcool consome num dia? () Nunca bebo () 1 ou 2 () 3 ou 4 () mais de 4		
1.18 Durante o seu tempo livre, num período de 7 dias, quantas vezes (em média) você realiza alguma atividade regular durante tempo suficiente para ficar suado (e fazer o coração bater mais rápido)? () Frequentemente () às vezes () nunca/ raramente		
1.19 Já fez algum treino de meditação ou yoga? () Sim. () Não		
1.20 Faz uso ou fez uso nos últimos 6 meses de drogas recreativas? () Sim () Não		
1.21 Faz uso de tabaco na forma de cigarro ou narguilé? () Sim () Não		

Questionário das Cinco Facetas de Mindfulness (FFMQ-BR)

Instrução: Por favor, pontue a resposta que melhor descreva a frequência com que as sentenças são verdadeiras para você. Siga a escala de pontuação apresentada na tabela abaixo:

Nunca ou raramente verdadeiro	Às vezes verdadeiro	Não tenho certeza	Normalmente verdadeiro	Quase sempre ou sempre verdadeiro
1	2	3	4	5

1) Quando estou caminhando, eu deliberadamente percebo as sensações do meu corpo em movimento.

2) Sou bom para encontrar palavras que descrevam os meus sentimentos.

3) Eu me critico por ter emoções irracionais ou inapropriadas.

4) Eu percebo meus sentimentos e emoções sem ter que reagir a eles.

5) Quando faço algo, minha mente voa e me distraio facilmente.

6) Quando eu tomo banho, eu fico alerta às sensações da água no meu corpo.

7) Eu consigo facilmente descrever minhas crenças, opiniões e expectativas em palavras.

8) Eu não presto atenção no que faço porque fico sonhando acordado, preocupado com outras coisas ou distraído.

9) Eu observo meus sentimentos sem me perder neles.

10) Eu digo a mim mesmo que eu não deveria me sentir da forma como estou me sentindo.

11) Eu percebo como a comida e a bebida afetam meus pensamentos, sensações corporais e emoções.

12) É difícil para mim encontrar palavras para descrever o que estou pensando.

13) Eu me distraio facilmente.

14) Eu acredito que alguns dos meus pensamentos são maus ou anormais e eu não deveria pensar daquela forma.

15) Eu presto atenção em sensações, tais como o vento em meus cabelos ou o sol no meu rosto.

16) Eu tenho problemas para encontrar as palavras certas para expressar como me sinto sobre as coisas.

17) Eu faço julgamentos sobre se meus pensamentos são bons ou maus.

18) Eu acho difícil permanecer focado no que está acontecendo no momento presente.

19) Geralmente, quando tenho imagens ou pensamentos ruins, eu “dou um passo atrás” e tomo consciência do pensamento ou imagem sem ser levado por eles.

20) Eu presto atenção aos sons, tais como o tic tac do relógio, o canto dos pássaros ou dos carros passando.

21) Em situações difíceis, eu consigo fazer uma pausa, sem reagir imediatamente.

22) Quando tenho uma sensação no meu corpo, é difícil para mim descrevê-la porque não consigo encontrar as palavras certas.

23) Parece que eu estou “funcionando no piloto automático” sem muita consciência do que estou fazendo.

24) Geralmente, quando tenho imagens ou pensamentos ruins, eu me sinto calmo logo depois.

25) Eu digo a mim mesmo que eu não deveria pensar da forma como estou pensando.

26) Eu percebo o cheiro e o aroma das coisas.

27) Mesmo quando me sinto terrivelmente aborrecido, consigo encontrar uma maneira de me expressar em palavras.

28) Eu realizo atividades apressadamente sem estar realmente atento a elas.

29) Geralmente, quando eu tenho imagens ou pensamentos aflitivos, eu sou capaz de apenas notá-los, sem reagir a eles.

30) Eu acho que algumas das minhas emoções são más ou inapropriadas e eu não deveria senti-las.

31) Eu percebo elementos visuais na arte ou na natureza tais como: cores, formatos, texturas ou padrões de luz e sombra.

32) Minha tendência natural é colocar minhas experiências em palavras.

33) Geralmente, quando eu tenho imagens ou pensamentos ruins, eu apenas os percebo e os deixo ir.

34) Eu realizo tarefas automaticamente, sem prestar atenção no que estou fazendo.

35) Normalmente quando tenho pensamentos ruins ou imagens estressantes, eu me julgo como bom ou mau, dependendo do tipo de imagens ou pensamentos.

36) Eu presto atenção em como minhas emoções afetam meus pensamentos e comportamento.

37) Normalmente eu consigo descrever detalhadamente como me sinto no momento presente.

38) Eu me pego fazendo coisas sem prestar atenção a elas.

39) Eu me reprovo quando tenho ideias irracionais.



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MARINGÁ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A associação da personalidade Mindfulness com a reatividade cardiovascular ao estresse, os níveis de Imunoglobulina A secretória fecal e o microbioma intestinal em indivíduos saudáveis

Pesquisador: Debora de Mello Gonçalves Santana **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 13127119.3.0000.0104

Instituição Proponente:CCB - Centro de Ciências Biológicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.540.844

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa proposto por pesquisador vinculado à Universidade Estadual de Maringá.

Objetivo da Pesquisa:

Na presente investigação, pretendemos examinar associações entre uma escala multidimensional da personalidade Mindfulness (Questionário das Cinco Facetas de Mindfulness - FFMQ), a reatividade cardiovascular a um teste de matemática e dois preditores de saúde gastrointestinal: níveis fecais de SigA e concentração de lactobacilos e bifidobactérias na microbiota intestinal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Avalia-se que os possíveis riscos a que estarão sujeitos os participantes da pesquisa serão suplantados pelos benefícios apontados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de pesquisa proposto por pesquisador vinculado à Universidade Estadual de Maringá, cujo o tema é: A associação da personalidade Mindfulness com a reatividade cardiovascular ao estresse, os níveis de Imunoglobulina A secretória fecal e o microbioma intestinal em indivíduos saudáveis. Este é um estudo exploratório que examinará associações entre uma escala multidimensional de mindfulness, a reatividade cardiovascular a um teste de

Endereço: Av. Colombo, 5790, UEM-PPG, sala 4

Bairro: Jardim Universitário

CEP: 87.020-900

UF: PR

Município: MARINGÁ

Telefone: (44)3011-4597

Fax: (44)3011-4444

E-mail: copep@uem.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MARINGÁ



Continuação do Parecer: 3.540.844

Página 01 de

matemática e dois indicadores biológicos de saúde intestinal: a concentração de lactobacilos e bifidobactérias na microbiota intestinal e a SigA fecal. Participantes: Serão incluídos de 100 a 150 indivíduos saudáveis, entre 18 e 50 anos de idade. Os participantes serão convidados a partir de visitas da equipe a salas de aula, ambientes administrativos de trabalho e eventos da Universidade Estadual de Maringá, de outras Instituições de Ensino Superior em Maringá bem como em ambientes públicos como restaurantes e academias. Os sujeitos de pesquisa terão a oportunidade de conhecer a proposta e livremente cadastrar-se como voluntários. Coleta da amostra fecal: Os participantes serão instruídos a coletar uma amostra fecal (10g) em casa em recipiente plástico estéril fornecido anteriormente pelos pesquisadores, selado com fita adesiva e mantido sob refrigeração (4°C) por até 24 horas. Os participantes serão convidados a trazer suas amostras para o Bloco T-20 da UEM, no Laboratório de Microbiologia Médica, onde serão congeladas e armazenadas a -80° C. Teste de matemática: Após entregarem os frascos com as amostras fecais, os participantes farão um teste de matemática em sala de aula do bloco T20. Em nosso estudo, usaremos uma versão reduzida de 8 minutos do Teste de Adição Serial Auditiva (PASAT)³⁴. Durante o teste, números de um único dígito são apresentados verbalmente em velocidades diferentes ao participante, que deve adicionar cada novo número ao dito imediatamente anterior a ele. Os números serão entregues por um áudio padronizado e os participantes responderão às somas verbalmente. Um feedback negativo pelo entrevistador será dado cada vez que os participantes cometerem um erro. Um vídeo do participante completando o teste será exibido em uma tela posicionada na frente do participante. Como parte do teste, a câmera permanecerá ligada para que o participante possa se ver durante a realização do teste, contudo, não será feita gravação. Medidas cardiovasculares: Um monitor Omron® será usado para registrar a pressão arterial sistólica e diastólica por meio de um manguito braquial ao redor do braço não dominante. Um monitor de frequência cardíaca será usado para registrar a frequência cardíaca continuamente. Questionários: Após completarem o teste de matemática, os participantes responderão uma série de questionários. Todos os questionários são validados internacionalmente e em língua portuguesa: Questionário Sociodemográfico; Questionário das Cinco Facetas de Mindfulness; Escala de estresse percebido – Avalia o grau de percepção do estresse dos participantes; Questionário de Frequência Alimentar – GACUSP – mede a frequência de consumo de determinados alimentos pelos participantes; Questionário de Atividade Física Godin-Shephard – mede a frequência da atividade física no tempo de lazer; Índice de Qualidade de Sono Pittsburgh – mede a qualidade e o padrão de sono; Questionário sobre sintomas abdominais – avaliação de sintomas abdominais de doenças gastrointestinais funcionais; Questionário AUDIT - avalia o consumo de álcool, comportamentos

Endereço: Av. Colombo, 5790, UEM-PPG, sala 4

Bairro: Jardim Universitário

CEP: 87.020-900

UF: PR

Município: MARINGÁ

Telefone: (44)3011-4597

Fax: (44)3011-4444

E-mail: copep@uem.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MARINGÁ



Continuação do Parecer: 3.540.844

Página 02 de

relacionados ao consumo de álcool e problemas relacionados ao álcool; Análise do microbioma e SigA fecais: A SigA fecal será determinada por ELISA comercial. O DNA microbial será extraído das fezes utilizando um kit de extração de DNA fecal e depois armazenado a -80° C para análise futura por RT-qPCR. A amplificação do microbioma fecal será realizada com o uso de primers específicos para *Lactobacillus* spp e *Bifidobacterium* spp. Parte das amostras de fezes de cada participante será encaminhada ao setor de Parasitologia Clínica do Laboratório de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas (LEPAC-UEM) onde será submetida às técnicas de flutuação em sulfato de zinco segundo Faust et al, de sedimentação segundo Hoffmann, Pons e Janer e de pesquisa de larvas segundo Baerman.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta Folha de Rosto devidamente preenchida e assinada pelo responsável institucional. O cronograma de execução é compatível com a proposta enviada. Descreve gastos sob a responsabilidade do pesquisador. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido contempla as garantias mínimas preconizadas. Apresenta as autorizações necessárias.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Comitê Permanente de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá é de parecer favorável à aprovação do protocolo de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Face ao exposto e considerando a normativa ética vigente, este Comitê se manifesta pela aprovação do protocolo de pesquisa em tela. Alerta-se a respeito da necessidade de apresentação de relatório final no prazo de 30 dias após o término do projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1319025.pdf	24/06/2019 15:04:29		Aceito
Outros	Resposta_ao_conep.pdf	24/06/2019 15:04:07	MATEUS JOACIR BENVENUTTI	Aceito
Outros	Declaracao_Lab_PDF.PDF	26/04/2019 19:49:14	MATEUS JOACIR BENVENUTTI	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_projeto_pdf.pdf	09/04/2019 19:17:57	MATEUS JOACIR BENVENUTTI	Aceito

Endereço: Av. Colombo, 5790, UEM-PPG, sala 4

Bairro: Jardim Universitário

CEP: 87.020-900

UF: PR

Município: MARINGÁ

Telefone: (44)3011-4597

Fax: (44)3011-4444

E-mail: copep@uem.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MARINGÁ



Continuação do Parecer: 3.540.844

Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_mestrado_definitivo_2.pdf	04/04/2019 22:15:39	MATEUS JOACIR BENVENUTTI	Aceito
---------------------------------	-----------------------------------	------------------------	-----------------------------	--------

Página 03 de

Investigador	Projeto_mestrado_definitivo_2.pdf	04/04/2019 22:15:39	MATEUS JOACIR BENVENUTTI	Aceito
Outros	questionario_GODIN_Shephard.png	04/04/2019 21:59:39	MATEUS JOACIR BENVENUTTI	Aceito
Outros	Indice_da_qualidade_de_sono_de_Pitts burgh.pdf	04/04/2019 21:58:13	MATEUS JOACIR BENVENUTTI	Aceito
Outros	questionario_audit_alcool.pdf	04/04/2019 21:57:24	MATEUS JOACIR BENVENUTTI	Aceito
Outros	Escala_de_Estresse_Percebido.pdf	04/04/2019 21:52:59	MATEUS JOACIR BENVENUTTI	Aceito
Outros	Questionario_de_Sintomas_Intestinais.p df	04/04/2019 21:52:18	MATEUS JOACIR BENVENUTTI	Aceito
Outros	QFA_Adulto.pdf	04/04/2019 21:50:14	MATEUS JOACIR BENVENUTTI	Aceito
Outros	versao_brasileira_ffmq.pdf	04/04/2019 21:48:09	MATEUS JOACIR BENVENUTTI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_pesquisa_microbiota.pdf	04/04/2019 12:25:05	MATEUS JOACIR BENVENUTTI	Aceito
Cronograma	cronogcoep.pdf	04/04/2019 12:21:30	MATEUS JOACIR BENVENUTTI	Aceito
Outros	questionario_sociodemografico.docx	04/04/2019 11:46:34	MATEUS JOACIR BENVENUTTI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MARINGÁ, 29 de Agosto de 2019

Assinado por:
Ricardo Cesar Gardiolo
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Colombo, 5790, UEM-PPG, sala 4

Bairro: Jardim Universitário

CEP: 87.020-900

UF: PR

Município: MARINGÁ

Telefone: (44)3011-4597

Fax: (44)3011-4444

E-mail: coep@uem.br



Current Issue

November/December 2020 - Volume 82 - Issue 9



Editor-in-Chief: Willem J. Kop, PhD

ISSN: 0033-3174

Online ISSN: 1534-7796

Frequency: 9 issues per year

Ranking: Psychology 10/77; Psychiatry 29/141

Impact Factor: 3.702

Subscribe to eTOC

Instructions for Authors

Manuscripts for review should be submitted over the World Wide Web at <http://psymed.editorialmanager.com>. They should be addressed to the attention of Willem J. Kop, PhD, Editor-in-Chief, Psychosomatic Medicine. Postal correspondence may be sent to the Psychosomatic Medicine Editorial Office at 1120 E. Kennedy Blvd. #1410, Tampa, FL 33602, USA. The editorial office telephone number is (813) 525-0098. The e-mail address is: PsychosomaticMedicine@gmail.com

The Journal welcomes original research articles, meta analyses and systematic literature reviews, articles on methodology and statistics, and letters to the editor. The Journal publishes special series on selected topics in psychosomatic medicine and the Methods and Statistics series. Authors submitting to these series are encouraged to send a detailed query to the Editorial Office to gauge interest in the particular manuscript or topic. Original data manuscripts may be considered for Rapid Communication if the text including references and tables is no longer than 3,200 words and the manuscript does not require major revision. If a major revision is required, the manuscript will be processed as a regular submission. Note that this category is for succinct manuscripts of unusual interest, not for pilot data or work in progress.

Manuscripts are reviewed with the understanding that they are original, have not been published other than in an abstract form, and are not under simultaneous review elsewhere. All authors must approve of the submission, and before publication, the corresponding author should secure permission to name anyone listed under acknowledgments. Most manuscripts are sent to outside peer reviewers, but a significant percentage are evaluated only in-house and may be rejected if they are not suitable for the journal or up to the journal's quality standards. Psychosomatic Medicine requests authors to adhere to the journal's [statistical guidelines](#). The journal endorses several statements developed to improve the quality of medical research reports. Authors are encouraged to consult the CONSORT, MOOSE, and PRISMA statements, available on the World Wide Web at: <http://www.consort-statement.org> or <http://www.equator-network.org>.

Clinical trials registration: Psychosomatic Medicine requires authors to comply with the International Committee of Medical Journal Editors' policies regarding registration of clinical trials in a public database. The ICMJE defines a clinical trial as any research project that prospectively assigns human subjects to intervention or concurrent comparison or control groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome. Medical interventions include drugs, surgical procedures, devices, behavioral treatments, process-of-care changes, and the like. Authors should include the trial registration number with a web address for the registry at the end of the abstract. For more information about the ICMJE policies, including answers to a list of frequently asked questions, please see: http://www.icmje.org/publishing_10register.html.

Manuscript formatting: Electronic manuscripts should be formatted so text is double-spaced (including references and tables) on 8 1/2"x 11" paper size. When submitting a manuscript, describe in a brief cover letter the paper's objectives and significance. The editor welcomes, but is not bound by, suggestions for possible peer reviewers.

On the title page, include the title, full names of author(s), with highest academic degrees and academic or professional affiliations, and the complete address, telephone number, fax number, and e-mail address of the author to whom proofs and correspondence should be sent. Indicate the total number of words contained in the manuscript, and the number of tables and figures; the word count should include the body of the paper, the references and the tables. If the title exceeds 45 characters, supply an abbreviated running title of fewer than 46 spaces. Please also include a section on the title page labeled "Conflicts of Interest and Source of Funding." (Further instructions are below.) Number pages consecutively beginning with the abstract page. Manuscripts should be no longer than 6,500 words.

Abstract: All papers should include a brief initial abstract of not more than 250 words followed by up to 6 key words for indexing. Abstracts should be submitted in outline format, using the bolded headings of Objective, Methods, Results, Conclusions, and, if applicable, Trial Registration. Precise results for main findings should be presented. After the keywords, list all acronyms used in text, e.g., DBP = diastolic blood pressure; BMI = body mass index.

P value style: If $p < .10$, then it should be expressed to 3 digits after the decimal point. If the value is .10 through .99, then it should be expressed to 2 digits. Values of .000 and 1.0 should be reported as $< .001$ and $> .99$, respectively.

Tables and Illustrations: Tables should be double-spaced, including all headings, and should have a concise descriptive title. Each table should be numbered sequentially in Arabic numerals and begin on a new page. When preparing tables, if appropriate to the data, include the number of participants or observations, the statistical tests or estimation techniques used, exact p values, and some measure of variability (standard deviations, standard errors or confidence intervals) for any estimates (e.g., means, differences, proportions) presented. For figures, please do not use three-dimensional graphs for two-dimensional data.

For manuscripts accepted for publication, authors are strongly encouraged to provide scalable vector files in formats such as EPS, PowerPoint, or PDF. Line artwork created in Microsoft Word and Excel is acceptable provided the text and objects within the artwork can be formatted and edited without loss of image clarity. Preferred fonts include Arial and Helvetica. A separate sheet of legends for illustrations should be included. Authors wishing to use color figures will incur a fee to defray the associated printing costs; in the online edition, color figures may be included at no cost.

References and Footnotes: In the text, citation of references is by full-sized numbers in parentheses. Footnotes to the text are indicated by Arabic numeral superscripts numbered consecutively throughout the paper and placed at the foot of each page on which they are cited. List references in the order cited in the text. Number references consecutively, using Arabic numerals. References should be typed double-spaced and placed at the end of the text beginning on a separate page. List all authors; do not use "et al." The reference list should not include personal communications or manuscripts submitted but not accepted for publication. References should be styled as follows:

Book: Tomb DA. Psychiatry. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.

Edited Book: Gorman JR, Locke SE. Neural, endocrine, and immune interactions. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. Comprehensive textbook of psychiatry. vol 1. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989. p. 111-25.

Journals: Irvine J, Baker B, Smith J, Jandciu S, Paquette M, Cairns J, Connolly S, Roberts R, Gent M, Dorian P. Poor adherence to placebo or amiodarone therapy predicts mortality: results from the CAMIAT study. *Psychosom Med* 1999;61:566-75.

Periodical abbreviations should follow those given by Index Medicus. Correct journal abbreviations can be found by searching at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals>

Supplemental Digital Content (SDC): To enhance the text of their articles, authors may submit SDC via Editorial Manager. SDC may include standard media such as text documents, graphs, audio, video, etc. On the Attach Files page of the submission process, please select Supplemental Audio, Video, or Data for your uploaded file as the Submission Item. If an article with SDC is accepted, production staff will create a URL for the SDC file. The URL will be placed in the call-out within the article. SDC files are not copy-edited by LWW staff; they will be presented digitally as submitted. For a list of all available file types and detailed instructions, please visit <http://links.lww.com/A142>.

SDC Call-outs: Supplemental Digital Content must be cited consecutively in the text of the submitted manuscript. Citations should include the type of material submitted (Audio, Figure, Table, etc.), be clearly labeled as "Supplemental Digital Content," include the sequential list number, and provide a description of the supplemental content. All descriptive text should be included in the call-out as it will not appear elsewhere in the article.

Example:

We performed many tests on the degrees of flexibility in the elbow (see Video, Supplemental Digital Content 1, which demonstrates elbow flexibility) and found our results inconclusive.

List of Supplemental Digital Content: A listing of Supplemental Digital Content must be submitted at the end of the manuscript file. Include the SDC number and file type of the Supplemental Digital Content. This text will be removed by our production staff and not be published.

Example:

Supplemental Digital Content 1. wmv

SDC File Requirements: All acceptable file types are permissible up to 10 MBs. For audio or video files greater than 10 MBs, authors should first query the journal office for approval. For a list of all available file types and detailed instructions, please visit <http://links.lww.com/A142>.

Disclosures, Conflicts of Interest, and Copyright Transfer

Before publication of an accepted article, each author will be asked to complete the American Psychosomatic Society Author Responsibility, Disclosure, and Copyright Transfer form to ensure transparency and the widest possible dissemination of information under the U.S. Copyright Law. After acceptance, manuscripts are forwarded to the publisher, and questions regarding publication, reprints, proofs, etc. should be addressed to LWW. The corresponding author receives proofs within several weeks of acceptance. Corrections should be to the publisher within 48 hours of receipt.

Authors must state all possible conflicts of interest in the manuscript, including financial, consultant, institutional and other relationships that might lead to bias or a conflict of interest. If there is no conflict of interest, this should also be explicitly stated as none declared. All sources of funding should be acknowledged in the manuscript. All relevant conflicts of interest and sources of funding should be included on the title page of the manuscript with the heading "Conflicts of Interest and Source of Funding."

For example: Conflicts of Interest and Source of Funding: A has received honoraria from Company Z. B is currently receiving a grant (#12345) from Organization Y, and is on the speaker's bureau for Organization X – the CME organizers for Company A. For the remaining authors none were declared.

In addition, each author must complete and submit the journal's copyright transfer agreement, which includes a section on the disclosure of potential conflicts of interest based on the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors, "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (www.icmje.org/update.html). The form is readily available on the manuscript submission page <http://psymed.edmgr.com> and can be completed and submitted electronically. Please note that authors may sign the copyright transfer agreement form electronically. For additional information about electronically signing this form, go to <http://links.lww.com/ZUAT/A106>.

Compliance with NIH and Other Research Funding Agency Accessibility Requirements: Some research funding agencies now require or request authors to submit the post-print (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to a repository that is accessible online by all without charge. As a service to our authors, Psychosomatic Medicine publisher LWW will identify to the National Library of Medicine (NLM) articles that require deposit and will transmit the post-print of an article based on research funded in whole or in part by the National Institutes of Health, Wellcome Trust, Howard Hughes Medical Institute, or other funding agencies to PubMed Central. Additional details are available in the copyright transfer form at <http://edmgr.ovid.com/psymed/accounts/copyrightTransfer.pdf>.

Reprints: Reprints may be ordered before publication through the publisher using the order form that accompanies proofs. Post-publication orders cannot be filled at regular reprint prices.

Open access

LWW's hybrid open access option is offered to authors whose articles have been accepted for publication. With this choice, articles are made freely available online immediately upon publication. Authors may take advantage of the open access option at the point of acceptance to ensure that this choice has no influence on the peer review and acceptance process. These articles are subject to the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit. [Read more information here](#). Authors of accepted peer-reviewed articles have the choice to pay a fee to allow perpetual unrestricted online access to their published article to readers globally, immediately upon publication. [Find current charges here and search for *Psychosomatic Medicine* in the search bar](#).

Authors retain copyright

Authors retain their copyright for all articles they opt to publish open access. Authors grant LWW a license to publish the article and identify itself as the original publisher.

Creative Commons license

Articles that are published open access will be freely available to read, download and share

from the time of publication. Articles are published under the terms of the Creative Commons License Attribution-NonCommercial No Derivative 4.0, which allows readers to disseminate and reuse the article, as well as share and reuse of the scientific material. It does not permit commercial exploitation or the creation of derivative works without specific permission. To view a copy of this license visit: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Compliance with NIH, RCUK, Wellcome Trust and other research funding agency accessibility requirements

A number of research funding agencies now require or request authors to submit the post-print (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to a repository that is accessible online by all without charge. As a service to our authors, LWW identifies to the National Library of Medicine (NLM) articles that require deposit and transmits the post-print of an article based on research funded in whole or in part by the National Institutes of Health, Howard Hughes Medical Institute, or other funding agencies to PubMed Central. The revised Copyright Transfer Agreement provides the mechanism. LWW ensures that authors can fully comply with the public access requirements of major funding bodies worldwide. Additionally, all authors who choose the open access option will have their final published article deposited into PubMed Central.

RCUK and Wellcome funded authors can choose to publish their paper as open access with the payment of an article process charge (gold route), or opt for their accepted manuscript to be deposited (green route) into PMC with an embargo.

With both the gold and green open access options, the author will continue to sign the Copyright Transfer Agreement (CTA) as it provides the mechanism for LWW to ensure that the author is fully compliant with the requirements. After signature of the CTA, the author will then sign a License to Publish where they will then own the copyright. Those authors who wish to publish their article via the gold route will be able to publish under the terms of the Attribution 4.0 (CCBY) License. To view a copy of this license

visit: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Those authors who wish to publish their article via the green route will be able to publish under the rights of the Attribution Non-commercial 3.0 (CCBY NC) license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Compliance with Funder-Mandated Open Access Policies: A number of research funding agencies now require or request authors to publish their research under a Creative Commons license. Wolters Kluwer has agreements with funders to ensure that authors fully comply with the open access requirements of major funding bodies worldwide. Additionally, all authors who choose the open access option will have their final published article deposited in PubMed Central immediately upon publication. For articles that have funder-mandated open access policies, specific policies may vary. [Please click here for detailed information.](#)

It is the responsibility of the author to inform the Editorial Office and/or LWW that they have RCUK funding. LWW will not be held responsible for retroactive deposits to PMC if the author has not completed the proper forms.