



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

ALEXANDRE LIMA CASTELO BRANCO

**FATORES DETERMINANTES DA DOR CRÔNICA E O PAPEL DA
METILAÇÃO DO GENE *NR3C1***

VITÓRIA, ES

2021

ALEXANDRE LIMA CASTELO BRANCO

**FATORES DETERMINANTES DA DOR CRÔNICA E O PAPEL DA
METILAÇÃO DO GENE *NR3C1***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Iuri Drumond Louro

VITÓRIA, ES

2021

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

C348f Castelo Branco, Alexandre Lima, 1980-
Fatores determinantes da dor crônica e o papel da metilação do gene NR3C1 / Alexandre Lima Castelo Branco. - 2021.
85 f. : il.

Orientador: Iúri Drumond Louro.
Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Dor. 2. Epigenética. 3. Estilo de vida. I. Louro, Iúri Drumond. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

ALEXANDRE LIMA CASTELO BRANCO

**FATORES DETERMINANTES DA DOR CRÔNICA E O PAPEL DA
METILAÇÃO DO GENE *NR3C1***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia.

Apresentada em 30 de agosto de 2021.

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Iuri Drumond Louro
Orientador

Prof^a. Dr^a. Adriana Madeira Alvares da Silva
(UFES)
Membro titular interno

Prof. Dr. Marco César Cunegundes
Guimarães (UFES)
Membro titular interno

Prof^a. Dr^a. Lídia Maria Rebolho Batista
Arantes (Hospital de Câncer de Barretos)
Membro titular externo

Prof. Dr. Marcos Brasilino de Carvalho
(Universidade de São Paulo)
Membro titular externo

VITÓRIA, ES

2021

AGRADECIMENTOS

À Deus, por minha vida e cada novo dia vivido, nos quais me proporcionou perseverança, sabedoria e determinação em busca dos meus ideais e propósitos.

Aos meus pais, Arlindo e Altamira, pelo amor, carinho e preparo para a vida que sempre me deram e me dão, o que me fortalece diariamente e extremamente agradecido por tê-los ao meu lado. Amo vocês!

Ao meu companheiro Fabiano, que acompanhou toda minha trajetória, e preenche meus dias com atenção, cuidado, amor e companheirismo, o que fortalece nossa união, acima de quaisquer preconceitos. Amo-te!

Ao meu orientador, professor Iuri Drumond, por ter me acolhido como orientando, ter acreditado em meu potencial e me possibilitado ingressar no Doutorado. Meu profundo agradecimento!

À professora Adriana Madeira, que tive a sorte, alegria e felicidade em ser conduzido à ela para realização da parte laboratorial da pesquisa, e que me recebeu de portas e coração aberto no campus de Alegre, tornando-se uma amiga que estimo imensamente e considero um ser humano adorável e admirável! Meu eterno e imenso agradecimento! GRATIDÃO!!!

À equipe de pesquisa coordenada pela professora Adriana Madeira por todas as contribuições dadas à pesquisa. Em especial à Júlia Assis, pelo apoio e ensinamentos nas análises laboratoriais; à Flávia Vitorino, pela solicitude e imensa contribuição nas análises estatísticas, sem ela não conseguiria; à Aline Borçoi, Bárbara Quaioto e Ivana Moreno, pelo apoio na construção textual da tese. Muito obrigado!

Aos voluntários que aceitaram participar da pesquisa, pela disponibilidade e atenção, pois sem os mesmos, a pesquisa não seria possível.

Às equipes de Estratégia de Saúde da Família, das Unidades Básicas de Saúde de Alegre, pela cooperação, imprescindível para realização da pesquisa.

Ao Hospital do Câncer de Barretos, pela valorosa cooperação, através do laboratório do Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular, no qual realizou-se o pirosequenciamento.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo (FAPES), pelo financiamento dos projetos de pesquisa PPSUS (Editais 10/2013 e 05/2015).

MUITO OBRIGADO!

RESUMO

CASTELO BRANCO, A.L. **Fatores determinantes da dor crônica e o papel da metilação do gene *NR3C1***. 2021. 84f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, UFES, Espírito Santo. Brasil.

A dor crônica é uma condição de saúde multidimensional com alta prevalência no Brasil e sua condição na forma crônica pode estar relacionada à depressão e ansiedade, doenças reconhecidas como as desordens mentais mais prevalentes no mundo e maiores causas de incapacidade funcional, sofrimento e diminuição da qualidade de vida. A relação entre depressão, ansiedade, dor, sofrimento e alterações epigenéticas já foram descritas na literatura, porém essa relação ainda não está completamente esclarecida. Alterações epigenéticas podem afetar a expressão gênica e estão relacionadas com a adaptação do indivíduo ao ambiente numa relação entre genótipo, fenótipo e ambiente. O gene do receptor do glicocorticóide, o *NR3C1*, é regulado por mecanismos epigenéticos e atua no controle do eixo neuroendócrino via cortisol, o que também relaciona o gene com depressão e outras doenças psiquiátricas. Desta forma, esta pesquisa avaliou os fatores determinantes da dor crônica, fatores biopsicossociais, bioquímicos e moleculares nas modificações epigenéticas do gene *NR3C1* de indivíduos adultos entre 20 a 59 anos usuários do Sistema Único de Saúde Brasileiro. Os resultados da avaliação biopsicossocial na amostra mostrou um perfil de pessoas acima de 40 anos, com menor renda *per capita* e escolaridade, níveis baixos de cortisol, maior relato de estresse e ansiedade, maior consumo de medicamentos contínuos, menor prática de atividade física e maior prevalência de dor crônica. A dor foi relacionada a um modelo estatístico que apontou as variáveis relacionadas à dor. Desta forma, a pesquisa evidenciou indicadores que apontam um perfil predominante de indivíduos com dor crônica, sendo fatores determinantes: a hipometilação do DNA do gene *NR3C1* na CpG 42, idade superior a 40 anos e cortisol baixo.

Palavras-chave: Dor. Epigenética. Metilação de DNA. Estilo de Vida. *NR3C1*.

DETERMINING FACTORS OF CHRONIC PAIN AND THE ROLE OF *NR3C1* GENE METHYLATION

ABSTRACT

Exemplo: CASTELO BRANCO, A.L. **Determining factors of chronic pain and the role of *NR3C1* gene methylation.** 2021. 84f. Thesis (Doctoral in Biotechnology) – Postgraduation Biotechnological Programme, UFES, Espírito Santo. Brazil.

Chronic pain is a multidimensional health condition with high prevalence in Brazil and its chronic condition may be related to depression and anxiety, diseases recognized as the most prevalent mental disorders in the world and major causes of functional incapacity, suffering and reduced quality of life. The relationship between depression, anxiety, pain, suffering and epigenetic alterations have already been described in the literature, but this relationship is not completely clear yet. Epigenetic alterations can affect gene expression and are related to the individual's adaptation to the environment in a relationship between genotype, phenotype and environment. The glucocorticoid receptor gene, *NR3C1*, is regulated by epigenetic mechanisms and acts to control the neuroendocrine axis via cortisol, which also links the gene to depression and other psychiatric illnesses. Thus, this research evaluated the determinants of chronic pain, biopsychosocial, biochemical and molecular factors in the epigenetic modifications of the *NR3C1* gene in adults aged between 20 and 59 years, users of the Brazilian Unified Health System. The results of the biopsychosocial assessment in the sample showed a profile of people over 40 years old, with lower per capita income and education, low levels of cortisol, more reports of stress and anxiety, higher consumption of continuous medications, less physical activity and more prevalence of chronic pain. Pain was related to a statistical model that pointed out pain-related variables. Thus, the research showed indicators that point to a predominant profile of individuals with chronic pain, with determinant factors being: hypomethylation of the DNA of the *NR3C1* gene in CpG 42, age over 40 years and low cortisol.

Keywords: Pain. Epigenetics. DNA Methylation. Lifestyle. *NR3C1*.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tabela 1 (Capítulo 1) - Características socioeconômicas da população estudada.....	32
Tabela 2. Tabela 2 (Capítulo 1) - Condições de saúde e estilo de vida na população estudada.....	32
Tabela 3. Tabela 3 (Capítulo 1) - Variáveis associadas à intensidade dor moderada/ grave pela análise univariada de regressão de Poisson.....	33
Tabela 4. Tabela 4 (Capítulo 1) - Variáveis associadas à intensidade dor moderada/ grave pela análise univariada de regressão de Poisson (modelo final).....	33
Tabela 5. Tabela 1 (Capítulo 2) - Caracterização da amostra.....	52
Tabela 6. Tabela 2 (Capítulo 2) - Prevalência de metilação do gene <i>NR3C1</i> na população estudada (total e por CpG).....	53
Tabela 7. Tabela 3 (Capítulo 2) - Variáveis associadas à intensidade dor moderada/ grave pela análise univariada de regressão de Poisson.....	54
Tabela 8. Tabela 4 (Capítulo 2) - Variáveis associadas à intensidade dor moderada/ grave pela análise univariada de regressão de Poisson (modelo final).....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico (do inglês <i>AdrenoCorticoTropic Hormone</i>)
AVP	Arginina-vasopressina
BDI-II	Inventário de Depressão de Beck-II (do inglês <i>Beck Depression Inventory</i>)
BPI	Inventário Resumido de Dor (do inglês <i>Brief Pain Inventory</i>)
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CpG	Citosina-p-Guanina
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina (do inglês <i>Corticotropin-Releasing Hormone</i>)
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês <i>DeoxyriboNucleic Acid</i>)
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético (do inglês <i>EthyleneDiamine Tetraacetic Acid</i>)
GABA	Ácido gama amino-butírico (do inglês <i>Gamma AminoButyric Acid</i>)
GM	Gabinete do Ministro
GR	Receptor de glicocorticoide (do inglês <i>Glicocorticoid Receptor</i>)
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor (do inglês <i>International Association for the Study of Pain</i>)
IMC	Índice de Massa Corporal

MR	Receptor de mineralocorticoide (do inglês <i>Mineralocorticoid Receptor</i>)
NASF	Núcleo de Apoio à Saúde da Família
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase (do inglês <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PVN	Núcleo paraventricular (do inglês <i>ParaVentricular Nucleus</i>)
RNA	Ácido ribonucleico (do inglês <i>RiboNucleic acid</i>)
SBED	Sociedade Brasileira para Estudo da Dor
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SM	Salário Mínimo
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SOED	Sistema Opióide Endógeno Descendente
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UBS	Unidade Básica de Saúde
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 Dor Crônica	17
2.2 Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal.....	20
3.3 Metilação do DNA	21
3.4 Gene <i>NR3C1</i> – Receptor do Glicocorticoide (GR)	23
3 OBJETIVOS	26
3.1 Objetivo Geral	26
3.2 Objetivos Específicos	26
CAPÍTULO 1: Dor Crônica e sua Relação com Fatores Socioeconômicos, de Saúde e Estilo de Vida: Um Estudo com Usuários do Sistema Público de Saúde	27
INTRODUÇÃO:	27
MATERIAIS E MÉTODOS:.....	28
RESULTADOS:	32
DISCUSSÃO:	35
CONSIDERAÇÕES FINAIS:	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	42
CAPÍTULO 2: Metilação do Gene <i>NR3C1</i> em Indivíduos com Dor Crônica: Um Estudo com Usuários do Sistema Público de Saúde	46
INTRODUÇÃO:	46
MATERIAIS E MÉTODOS:.....	48
RESULTADOS:	52
DISCUSSÃO:	56
CONSIDERAÇÕES FINAIS:	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	63
4 CONCLUSÃO GERAL	69
5 REFERÊNCIAS	70
6 ANEXOS	80

1 INTRODUÇÃO

A dor é considerada uma experiência sensorial e emocional desagradável associada com a possibilidade de dano ou dano real tecidual. A dor é sempre uma experiência pessoal, influenciada em vários graus por fatores biológicos, psicológicos e sociais (TREEDE et al., 2019). É denominada crônica quando persiste por mais de três meses, tempo médio no qual a experiência dolorosa produz alterações neuroplásticas centrais que facilitam sua automanutenção (NICHOLAS et al., 2019).

A dor tem sido um problema destacado por diversas entidades governamentais, sendo a causa de grande sofrimento pessoal e geradora de sérias consequências econômicas. (PHILLIPS et al., 2008).

A prevalência de dor crônica no Brasil é de 76%, afetando principalmente indivíduos a partir dos 65 anos, sendo mais prevalente no sexo feminino (84%) com relatos de associação com comorbidades psiquiátricas. (CARVALHO et al., 2018).

Da mesma forma, a depressão e ansiedade são desordens psiquiátricas altamente prevalentes nos pacientes com dor crônica, ou o inverso, sendo a dor crônica altamente prevalente em pacientes com depressão e ansiedade, pois a relação de causalidade entre essas condições está ainda em debate (LERMAN et al., 2015).

A depressão é considerada uma doença multifatorial que inclui fatores genéticos e ambientais, com diagnóstico sintomático e sem um biomarcador bem definido, sendo considerada como um estado de perda de prazer na maioria das atividades. (BORÇOI et al., 2020; FUCHIKAMI et al.; 2011; UDDIN et al., 2017). A ansiedade é definida como um sentimento persistente de temor, apreensão, tensão e inquietação que impacta diretamente na qualidade de vida. (NICE, 2004; WHITTY; GILBODY, 2005).

Pacientes acometidos por essas três condições (dor crônica, depressão e ansiedade) demonstram quadros mais severos do que aqueles com acometimento único (DE SOLA, 2017). As consequências do efeito aditivo negativo desses estados aversivos, ultrapassa a dimensão individual e acomete o sistema público devido a geração de maiores demandas financeiras e de cuidados de saúde (DE HEER et al.,

2014). Por exemplo, pacientes com dor crônica que sofrem de depressão, apresentam maior nível de absenteísmo, maior interferência da dor nas funções da vida diária e gastam duas vezes mais com cuidados para a saúde do que pacientes com dor crônica sem depressão. (RAYNER et al., 2016).

Em relação às consequências individuais do efeito aditivo, enquanto a presença de uma desordem psiquiátrica no paciente com dor crônica tem baixa interferência na incapacidade relacionada à dor, a presença de mais de uma desordem psiquiátrica passa a exercer grande interferência no nível de incapacidade. (MCWILLIAMS et al., 2003).

Apesar de haver relação entre depressão e dor, e da depressão ser diagnóstico psiquiátrico comum em doentes com afecções clínicas, frequentemente, esta não é identificada e conseqüentemente não tratada, pois podem ocorrer semelhanças entre os sintomas das doenças e da depressão. A depressão é mais comum nos portadores de dor crônica, quando comparados a pessoas saudáveis. Doentes com dor crônica geralmente apresentam raiva, hostilidade, comprometimento cognitivo, ansiedade, depressão, transtornos mistos ansiosos e depressivos. Sofrem muita influência de estressores psicossociais e socioeconômicos, depressões recorrentes e se beneficiam com o tratamento com antidepressivos. Queixas dolorosas podem desencadear medo, dependência ou mesmo comportamentos para obtenção de benefícios que surgem com o adoecimento. Em alguns casos, o sofrimento relacionado à dor domina o quadro clínico e a síndrome depressiva associada só é reconhecida meses ou, muitas vezes, anos após. (TEIXEIRA, 2006).

A dor crônica leva o indivíduo a manifestar sintomas como alterações de sono, apetite, libido, irritabilidade, energia, diminuição da capacidade de concentração e restrições na capacidade para as atividades familiares, profissionais e sociais. A persistência da dor prolonga a existência desses sintomas, podendo exacerbá-los. O estresse e a dor crônica podem levar os indivíduos a desenvolver transtornos psiquiátricos como a depressão e ansiedade. Há evidências de que a dor crônica tem um efeito prejudicial na saúde física, atividades diárias, saúde mental, emprego, situação econômica e bem estar. Estudos transversais sugerem que o aumento da dor crônica está associado principalmente com o sexo feminino, a idade avançada e

o baixo nível socioeconômico. Menor prevalência de dor crônica tem sido associada a ter trabalho remunerado, níveis elevados de escolaridade e condição socioeconômica, bem como a prática regular de atividade física (SMITH et al., 2011; SANTOS et al., 2015).

Tanto a depressão quanto a ansiedade têm sido relacionadas à disfunções na regulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), responsável pelo gerenciamento de estresse e homeostase, com reatividade alterada ao estresse (RADTKE et al., 2011; CONTI; SILVA-CONFORTI, 2016; KANG et al., 2018).

Diversos eventos estressantes podem alterar o HPA (ANACKER; O'DONNELL; MEANEY, 2014) e desempenham papel de gatilho na etiologia da depressão (BORÇOI et al., 2020). A atividade do eixo HPA é normalmente regulada por glicocorticóides ligados aos seus receptores (GRs) (ARGENTIERI et al., 2017) e é conhecido que experiências de vida estressantes ou prolongadas podem modular a capacidade de resposta ao estresse, causando perda de feedback negativo do eixo HPA com conseqüente hiperativação do eixo, contribuindo para o desenvolvimento de transtornos mentais, como depressão e ansiedade (CHEN et al., 2017).

Eventos psicossocialmente estressantes foram associados com alterações epigenéticas (ANACKER; O'DONNELL; MEANEY, 2014; ARGENTIERI et al., 2017; FUCHIKAMI et al., 2016), particularmente no gene codificador do receptor do glicocorticóide, o GR ou *NR3C1* (MCGOWAN et al., 2009; OBERLANDER et al., 2008; YEHUDA et al., 2015).

Desde a sua proposição por Waddington, em 1942, o termo "epigenética" foi utilizado em diferentes sentidos, sendo inicialmente relacionado ao interesse de pesquisadores nas áreas de genética e biologia do desenvolvimento nos fatores responsáveis por promover a diferenciação celular a partir de um único genótipo e como informações epigenéticas eram passadas da célula-mãe para as células-filhas. Posteriormente, a epigenética adquiriu uma definição mais elaborada e passou a se preocupar com o desacoplamento da variação genotípica da variação fenotípica. Com a popularização da biologia do desenvolvimento e sua estirpe evolutiva, começou a surgir uma diversidade de trabalhos voltados para uma perspectiva mais epigenética de produção e análise de dados moleculares. Metilação de DNA, configurações

cromossômicas, interferência de RNA e alguns padrões de sinalização celular vêm sendo os principais mecanismos epigenéticos estudados para explicar os fenômenos epigenéticos tais como diferenciação e herança somática, herança meiótica, *imprinting* e outras. (ARCANJO et al., 2017).

O gene do receptor de glicocorticóide (*NR3C1*) é regulado epigeneticamente e possui uma grande ilha CpG que abrange várias sub-regiões no promotor do gene. (ARGENTIERI et al., 2017). O *NR3C1* é um componente crítico do sistema de resposta ao estresse e sua metilação tem sido frequentemente associada a traumas e transtornos mentais, incluindo depressão, transtorno de estresse pós-traumático, ansiedade e transtornos de personalidade, sugerindo que essa metilação pode desempenhar um papel na psicopatologia relacionada à essas condições. (WATKEYS et al., 2018). No entanto, a relação entre dor e metilação envolvendo este gene ainda não está completamente estabelecida, ainda mais quando associadas aos fatores biopsicossociais, bioquímicos e ambientais, apesar das claras relações entre dor, depressão e alterações do eixo neuroendócrino e cortisol.

Considerando o exposto, o presente estudo teve como objetivo avaliar quais são os fatores determinantes da dor crônica em usuários do SUS da cidade de Alegre, no Espírito Santo. Assim a presença de dor foi avaliada e relacionada com fatores socioeconômicos, condições de saúde e com o estilo de vida. Além disso, o presente estudo objetivou avaliar a presença de dor e relacionar com a metilação no DNA do gene *NR3C1* região 1F e os fatores citados.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Dor Crônica

Segundo a Associação Internacional para Estudo da Dor, a dor é uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada ou relacionada a lesão real ou potencial dos tecidos, e cada indivíduo aprende a utilizar esse termo através das suas experiências anteriores. A expressão da dor varia não somente de um indivíduo para outro, mas também de acordo com as diferentes culturas, e sua ocorrência, especialmente crônica, é crescente, talvez em decorrência de novos hábitos de vida, maior longevidade do indivíduo, prolongamento de sobrevivência dos doentes com afecções clínicas naturalmente fatais, modificações do ambiente em que vivemos, e provavelmente, do reconhecimento de novos quadros dolorosos e da aplicação de novos conceitos que traduzam seu significado. Além de gerar estresses físicos e emocionais para os doentes e para os seus cuidadores, a dor é razão de fardo econômico e social para a sociedade. (TREEDE et al. 2019).

A dor crônica é aquela que persiste no tempo, com duração superior a seis meses. Costuma afetar uma grande parcela da população mundial, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento. No entanto, são necessários estudos mais detalhados sobre a sua real ocorrência em países em desenvolvimento como o Brasil, que muito contribuiria para o estabelecimento de políticas sociais e de saúde, e metas para prevenção e tratamento adequado da dor. (CIPRIANO, 2011).

O sistema sensorial consiste em células receptoras sensoriais que recebem estímulos do ambiente e conduzem as informações à medula espinhal e encéfalo. Estas informações, denominadas de “informações sensoriais”, caso atinjam a consciência, podem também ser chamadas de “sensações”. O entendimento dessa sensação é chamado de “percepção”. Logo, sentir dor é uma sensação, mas a consciência de que a dor é numa parte do corpo é uma percepção. A dor resulta de

um desequilíbrio entre os sistemas nociceptivos e antinociceptivos, podendo surgir devido a uma lesão dos tecidos, evocando uma estimulação dos nociceptores; ou por lesão do sistema nervoso (central ou periférico), resultante da redução dos mecanismos inibidores nociceptivos, ou da hiperexcitabilidade central ou periférica. (JANEIRO, 2017).

Três fibras nervosas aferentes periféricas têm um papel primordial no processo de modulação da dor: fibras A-beta (maior diâmetro e de natureza mecanossensitiva, que conduzem para o cérebro informações dos mecanorreceptores responsáveis pelo toque e pela vibração), fibras A-delta e C (menor diâmetro e de natureza nociceptiva, que conduzem para o cérebro informações dos nociceptores presentes nos tecidos moles). Essas fibras seguem em direção ao corno dorsal da medula espinhal para fazer contatos sinápticos com os principais neurônios e interneurônios conhecidos por seu papel importante na modulação da dor, através do sistema de controle das comportas, proposto por Melzack e Wall em 1965, que afirma que os impulsos neurais periféricos provenientes das fibras A-beta, A-delta e C dentro do corno dorsal diminuem ou aumentam o fluxo de impulsos para os centros superiores de processamento no cérebro, ou seja, a comporta pode ser fechada (diminuindo os impulsos) ou aberta (aumentando os impulsos), dependendo dos impulsos neurais resultantes provenientes das fibras periféricas A-beta, A-delta e C. Quando a comporta está fechada, significa que nenhum impulso nociceptivo pode alcançar o cérebro, o que resulta em alívio da dor, e isso está associado com a atividade induzida preferencial ou despolarização das fibras A-beta periféricas de maior diâmetro sobre as fibras de menor diâmetro A-delta e C. Quando a comporta está aberta, por meio da despolarização preferencial das fibras aferentes de menor diâmetro A-delta e C sobre as fibras A-beta de maior diâmetro, permite que as células se despolarizem, enviando impulsos nociceptivos para estruturas neurais subcorticais importantes, que ativam outro sistema modulador da dor, em geral chamado de sistema opioide. (PAK et al., 2018; SNEDDON, 2018).

O sistema opioide endógeno descendente (SOED) opera no nível supraespinhal e envolve atividade de áreas subcorticais particulares: substância

cinzenta periaquedutal e o núcleo magno da rafe. O termo descendente indica que esse sistema opera no sentido descendente, dos níveis supraespinhais para os espinhais. O termo opioide endógeno indica que a modulação da dor ocorre por meio da liberação de substâncias semelhantes ao ópio secretadas pelo próprio corpo, conhecidas pelo termo genérico de endorfinas. Assim, a modulação da dor pelo sistema opioide implica na abertura da comporta espinhal pela ativação de fibras de pequeno diâmetro A-delta e C. Essa abertura da comporta desencadeia o sistema opioide, que, por meio de sua alça negativa, fecha a comporta ao liberar mais endorfinas no corpo. (PAK, 2018).

Processos epigenéticos, dentre eles a metilação, podem estar envolvidos na patogênese da dor crônica, como mecanismos adicionais importantes de regulação da expressão gênica e que têm sido implicados na etiologia da dor crônica. No entanto, há escassez de estudos e os dados ainda são poucos sobre essa relação. (LIVSHITS, 2017).

Alguns estudos realizaram intervenções na dor crônica e observaram o que mudava nos parâmetros do eixo HPA antes e após a intervenção, considerando a intervenção realizada e as mudanças observadas no padrão de dor, do nível de cortisol e em outros parâmetros do eixo após a intervenção. Apesar de haver poucos estudos, com tipos diferentes de intervenção e avaliação de diferentes parâmetros do eixo, existe uma tendência de haver mudança do mesmo com a intervenção quando há mudança do padrão de dor, observado com intervenções mais duradouras em detrimento das pontuais. Este achado reforça uma associação da dor com o eixo HPA, ainda que isso não possa ser considerado uma associação direta. (NASCIMENTO et al., 2015).

2.2 Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

O eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) tem sido amplamente estudado e exerce um papel fundamental na homeostase em resposta aos estímulos externos e internos, incluindo os estressores psicológicos (JURUENA; CLEARE, 2004). A atividade do eixo inclui secreção de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e vasopressina (AVP) pelo hipotálamo, os quais, por sua vez, ativam a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise, que finalmente estimula a secreção de glicocorticóides pelo córtex da adrenal. Os glicocorticóides, então, interagem com seus receptores em múltiplos tecidos-alvo, incluindo o eixo HPA, onde são responsáveis pela inibição negativa por feedback da secreção do ACTH pela hipófise e do CRH a partir do hipotálamo. (ARGENTIERI et al., 2017).

Em reação a um estímulo produzido por estresse, o corpo produz uma resposta por meio da ativação do eixo HPA. Esse é um mecanismo necessário, já que prepara o corpo para a bem conhecida reação de “luta ou fuga” perante uma situação potencialmente perigosa. Entretanto, a reação ao estresse produzido não difere grandemente dependendo do agente estressor. Em humanos, as principais moléculas responsáveis pela resposta ao estresse são a adrenalina e os glicocorticóides. (GUEST et al., 2013).

Os glicocorticóides mediam suas ações, incluindo a regulação do feedback do eixo HPA, por meio de dois subtipos distintos de receptores de corticosteróide intracelular, referidos como receptor mineralocorticoide (MR) e receptor de glicocorticoide (GR), esse último, codificado pelo gene *NR3C1*. Acredita-se que o GR seja mais importante na regulação da resposta ao estresse quando os níveis endógenos de glicocorticoides estão altos (resposta ao estresse, pico circadiano), e que sua ativação é necessária para a regulação por feedback do HPA. (JURUENA; CLEARE, 2004).

Anormalidades na função do eixo HPA têm sido descritas em pessoas que experimentam transtornos psiquiátricos (BORÇOI et al., 2020). Além disso, é bem

conhecido o papel fundamental do estresse como precipitante de episódios de transtornos psiquiátricos em indivíduos predispostos. Essas anormalidades parecem estar relacionadas às mudanças na capacidade dos glicocorticoides circulantes em exercer seu feedback negativo na secreção dos hormônios do eixo HPA por meio da ligação aos receptores de mineralocorticoides (RM) e glicocorticoides (GR) nos tecidos do eixo. (JURUENA; CLEARE, 2004).

Embora o eixo HPA não esteja envolvido diretamente com o manejo da dor, sabe-se que neurônios produtores do CRH inervam áreas secretoras de proopiomelanocortina localizadas no núcleo arqueado do hipotálamo e em áreas que controlam a dor na medula espinhal, tronco encefálico e cerebelo. A ativação do sistema de resposta ao estresse causa secreção de peptídeos derivados da proopiomelanocortina induzidos pelo CRH como também de outros peptídeos opióides, o que aumenta a analgesia. (NASCIMENTO et al., 2015).

3.3 Metilação do DNA

A metilação do DNA é um dos mecanismos epigenéticos mais pesquisados na área da regulação da expressão gênica e consiste na adição de um elemento químico (um grupo metil) a uma região específica do DNA, o promotor. Segundo as hipóteses atuais, a metilação é um processo comum na fase embrionária e ao longo do desenvolvimento, e tem como principal consequência o silenciamento de determinada região do DNA, impedindo a síntese de proteínas que caracterizaria sua ativação. Dessa forma, esse mecanismo epigenético produziria alterações estáveis na produção de proteínas daquela região do DNA, alterando de forma permanente e até herdável a expressão da herança genética. (FREITAS-SILVA, 2014).

Certos estudos demonstraram que os genes estão muito pouco metilados em tecidos onde são ativamente expressos e muito metilados em tecidos onde estão

silenciados, o que faz a relação entre metilação do DNA e expressão gênica. A regulação da transcrição genética é um processo que se desenrola a vários níveis e que envolve a interação de um grande número de fatores que atuam em sequências determinadas do DNA. Um desses elementos, é a configuração local do gene, que determina a acessibilidade de vários fatores celulares, os fatores de transcrição, requeridos no processo de transcrição. A metilação do DNA fornece um mecanismo de alteração da estrutura do DNA de forma estável e relacionada com o ambiente com papel na regulação da atividade gênica. (RIBEIRO, 1997).

Estudos recentes demonstraram diferenças na metilação do *NR3C1* associados à depressão, ansiedade e estresse, e a identificação de características epigenéticas, como a metilação da CpG, pode, portanto, fornecer meios de entender os mecanismos moleculares da exposição ao trauma em relação ao desenvolvimento de psicopatologias e conseqüentemente dos sintomas associados às mesmas, dentre eles a dor. (WATKEYS et al., 2018; CARRILLO, 2017).

Já em relação à dor crônica, embora existam poucos estudos disponíveis que correlacionam o papel da metilação do DNA e níveis de expressão da dor, existem relatos na literatura de alteração da expressão gênica do receptor do glicocorticóide sérico relacionada ao estresse crônico e dor visceral (TRAN et al., 2012).

Mais recentemente, em 2019, Aroke e colaboradores publicaram uma revisão sobre dor e epigenética que aponta para um possível mecanismo de regulação dos processos de dor crônica. Este mecanismo envolveria experiências adversas na infância, estresse crônico com ativação dos sistemas de “luta ou fuga”, sintomas depressivos e metilação no DNA relacionados à severidade da dor crônica (Figura 1). O artigo aponta para o aumento do receptor do glicocorticóide e diminuição da inflamação como possíveis mecanismos associados à dor. (AROKÉ et al., 2019).

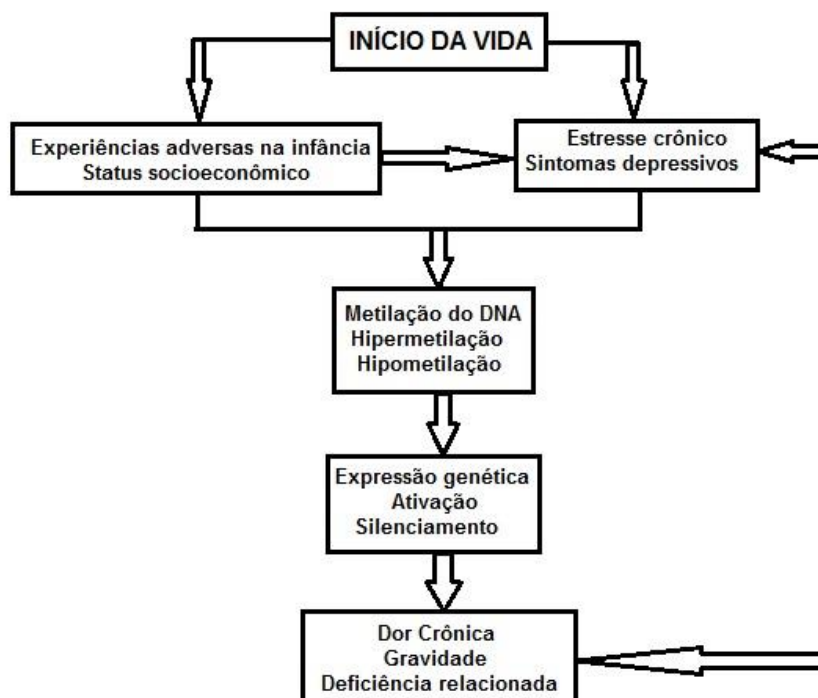


Figura 1. Modelo conceitual da interrelação entre experiências de vida, estresse crônico, padrões de metilação do DNA e dor crônica. Adaptado de Aroke et al., 2019.

3.4 Gene *NR3C1* – Receptor do Glicocorticoide (GR)

O gene *NR3C1*, também denominado de receptor do glicocorticóide, está localizado no cromossomo 5 na posição 5q31.3. Este gene codifica o receptor de glicocorticoide que pertence à subfamília dos receptores nucleares 3, grupo C, membro 1 e possui nove exons, sendo que o primeiro e o último estão sujeitos a processamento alternativo por *splicing*. A variabilidade no primeiro exon não afeta as sequências protéicas, já que o códon iniciador está localizado no exon 2 (local onde está o sítio +1 - ATG). O primeiro exon contém 8 regiões alternativas para o início da transcrição que estão localizadas em uma região rica em ilhas CpG (citosina-fosfato-guanina). (Figura 2). (PALMA-GUDIÉL et al., 2015; CHEN et al., 2017).

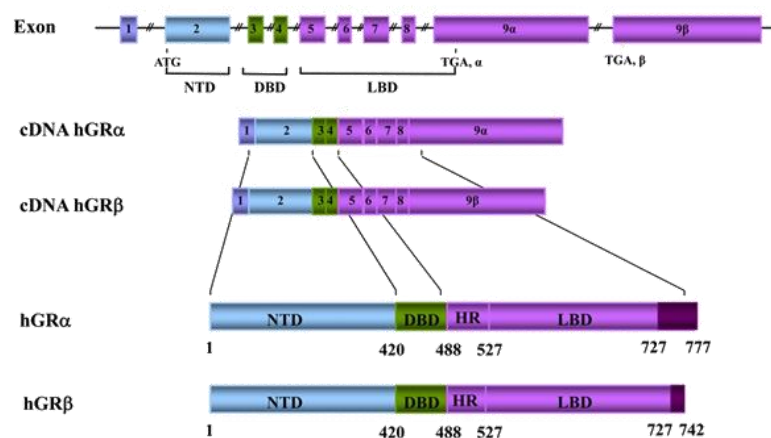


Figura 2. Estrutura genômica do gene *NR3C1*. Fonte: atlasgeneticsoncology.org

As ilhas CpG são caracterizadas como regiões longas contendo mais de 50% do seu conteúdo de nucleotídeos C e G; têm sido encontradas em 60-70% dos genes, e quando metiladas estão associadas com um silenciamento gênico estável, agindo de maneira a evitar a ligação dos fatores de transcrição no promotor do gene. A metilação de ilhas CpG tem sido implicada na regulação tecido-específica de diversos genes. O controle epigenético do gene *NR3C1* está relacionado a consequências significativas sobre o funcionamento do eixo Hipotálamo-pituitária-Adrenal (HPA) e a subsequente resposta a um agente estressor físico ou psicossocial. (PALMA-GUDIEL et al., 2015; CHEN et al., 2017).

Filogeneticamente, a proteína do receptor do glicocorticóide (GR) pertence a uma família de receptores hormonais nucleares, entre os quais estão incluídos receptores de mineralocorticoides, andrógenos, progestágenos, estrógenos, vitamina D, hormônio tireoidiano e ácido retinóico. Toda essa família exerce papel importante na regulação transcricional e se encontra envolvida em diversos processos fisiológicos, tais como desenvolvimento embrionário, diferenciação celular e homeostase. A proteína GR, antes de se ligar ao substrato, encontra-se no citoplasma como parte de um complexo oligomérico que o mantém em uma conformação estrutural adequada para receber o seu ligante, sendo então, transformado de um fator de transcrição silencioso a ativo quando se liga a moléculas de glicocorticóides. (SOUZA et al., 2014).

A dor é uma situação estressante, logo, configura-se como um mecanismo potencial que pode alterar a sensibilidade aos glicocorticóides, através da metilação do DNA de genes do eixo HPA, como o *NR3C1* (AROKÉ et al., 2019). Metilação de ilhas CpG, em que grupos metil são adicionados aos resíduos de dinucleotídeo citosina-guanina, está associada à expressão gênica alterada. A metilação de ilhas CpG (Citosina-fosfato-Guanina), que são regiões genômicas do DNA onde um nucleotídeo de citosina é seguido por um nucleotídeo de guanina, é um dos vários mecanismos epigenéticos que alteram a estrutura do DNA e pode influenciar sua capacidade de transcrição. Por isso, a compreensão de tais mecanismos em várias doenças que estão associadas à dor crônica, torna-se essencial para entender a mesma, considerando-se também uma abordagem holística da dor, que leve em consideração mecanismos epigenéticos, do estilo de vida, socioeconômicos e bioquímicos (CARRILLO, 2018; KNAAP, 2014, AROKÉ et al., 2019).

O receptor de glicocorticóide codificado pelo gene *NR3C1* é o local de ligação para o cortisol e é apontado como um elemento importante do eixo HPA, implicado na fisiopatologia e evolução da dor. Estudos mostram que o gene *NR3C1* e outros do eixo HPA estão associados à dor. Em relação à metilação do *NR3C1* em participantes induzidos ao estresse foi relatado o aumento da hipersensibilidade visceral (sintoma álgico), fazendo a correlação entre dor e o *NR3C1*. (TRAN et al., 2012; SMITH et al. 2011).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo do estudo foi avaliar quais são os fatores determinantes da dor crônica em usuários do SUS da cidade de Alegre, no Espírito Santo. Assim a presença de dor foi avaliada e relacionada com fatores socioeconômicos, condições de saúde e com o estilo de vida. Além disso, o presente estudo objetivou avaliar a presença de dor e relacionar com a metilação no DNA do gene *NR3C1* região 1F e os fatores citados.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a associação entre fatores socioeconômicos, de saúde e estilo de vida com a presença e intensidade de dor crônica;
- Avaliar a dor crônica através de instrumento validado, verificar o impacto da mesma e relacionar com depressão e metilação do *NR3C1*;
- Avaliar a depressão através do inventário de Beck, pontuar os tópicos de maior pontuação dentro da escala e relacionar com dor crônica;
- Avaliar os níveis bioquímicos de cortisol e relacionar com os níveis de dor crônica;
- Avaliar a presença de insegurança alimentar e nutricional (INSAN) e relacionar com a presença de dor crônica;
- Analisar a região 1F da região promotora do *NR3C1* quanto ao status de metilação e relacionar com dor crônica e depressão;
- Relacionar os fatores socioeconômicos e de saúde com a dor crônica.

CAPÍTULO 1:

Revista: Bioscience Journal

Qualis CAPES: A2 (Biotecnologia)

Artigo submetido

Dor Crônica e sua Relação com Fatores Socioeconômicos, de Saúde e Estilo de Vida: Um Estudo com Usuários do Sistema Público de Saúde**INTRODUÇÃO:**

Datada de 1979, a primeira definição recomendada pelo Subcomitê de Taxonomia e adotada pelo Conselho da IASP conceituava a dor como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita nos termos de tal lesão”. Essa definição foi amplamente aceita por profissionais da saúde e pesquisadores da área de dor e adotada por diversas organizações profissionais, governamentais e não-governamentais, incluindo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Ao longo de 41 anos, mudanças revolucionárias ocorreram na compreensão do fenômeno da dor, além de publicações muito importantes no que se refere a sua definição e classificação, especialmente na última década. Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a definição revisada em 2020, define a dor como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”. (DE SANTANA et al., 2020).

A dor é algo que se sente, que incomoda, mas nem sempre é capaz de ser definida. Pode-se identificar o órgão, mas a intensidade se trata de algo da ordem do subjetivo, entrelaçado com a visão que cada um tem de dor. Por outro viés, também se relaciona com o meio no qual se está inserido. Para a medicina, a dor é um sintoma; para a psicanálise, ela é uma afecção no real do corpo, que se organiza como um

estímulo contínuo, se utilizando do trilhamento em nossos neurônios e colocando o sujeito em situações dolorosas que se repetem. (DACORSO et al., 2018).

Quanto à duração, a dor pode ser classificada como aguda (surge de forma súbita, pontual, resultante de traumas ou associada a doenças, com durabilidade inferior a seis meses) ou crônica (persiste no tempo, com duração superior a seis meses). As dores crônicas afetam uma grande parcela da população mundial, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento. No entanto, são necessários estudos mais detalhados sobre a sua real ocorrência em países em desenvolvimento como o Brasil, que muito contribuiria para o estabelecimento de políticas sociais e de saúde, e metas para prevenção e tratamento adequado da dor. (CIPRIANO et al., 2011).

A relação de fatores socioeconômicos, de saúde e estilo de vida com a dor pode variar e repercutir em níveis diferentes na população, e se reflete como uma necessidade de preocupação complexa para estratégias de saúde voltadas para a prevenção e tratamento da mesma. Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar a associação entre fatores socioeconômicos, de saúde e estilo de vida com a presença e intensidade de dor crônica em indivíduos adultos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) em um município do Sudeste do Brasil.

MATERIAIS E MÉTODOS:

Ética:

A pesquisa consiste num estudo transversal realizado com usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) do município de Alegre, pertencente ao estado do Espírito Santo, cuja população foi composta por indivíduos residentes nas áreas urbana e rural do referido município. Houve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo

(CEP/CCS/UFES), em 06 de junho de 2016 sob o número 1.574.160. (Anexo 1). Todos os indivíduos participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Amostra e população:

A amostra do presente estudo foi composta por 279 indivíduos, com idade entre 20 e 59 anos, todos usuários de Unidades Básicas de Saúde do município de Alegre/ES. Os critérios de inclusão para participação no estudo foram: possuir faixa etária entre 20 e 59 anos; ser o único indivíduo residente no domicílio a participar da pesquisa e possuir condições cognitivas para responder aos questionários. Como critérios de exclusão, não se enquadrar nos quesitos supracitados.

Os dados foram coletados através de entrevistas individuais, que avaliaram as condições socioeconômicas, de saúde e de estilo de vida, incluindo: gênero, idade, renda per capita, Índice de Massa Corporal (IMC), raça autorreferida, existência de doença crônica, escolaridade, consumo de álcool e cigarro, estresse e ansiedade autorreferidos, uso de medicamentos, atividade de lazer e atividade física, sendo agrupados em classes semelhantes.

Os sintomas sugestivos de dor crônica foram investigados por meio da aplicação do Inventário Resumido da Dor – BPI (Anexo 2), cujos valores obtidos foram adequados aos escores totais categorizados. Quanto a presença da dor em não (0) ou sim (1), em qualquer parte do corpo, e quanto à intensidade da dor, considerou-se o BPI entre 1 e 3 para dor leve; entre 4 e 6 para dor moderada; entre 7 e 10 para dor grave, posteriormente categorizado em leve à moderada (0) ou grave (1). (CLEELAND, 2009).

Os sintomas sugestivos de depressão foram investigados por meio do Inventário de Depressão de Beck-II – BDI-II (Anexo 3), uma escala de auto-relato capaz de avaliar a presença e intensidade dos sintomas depressivos (BECK *et al.*, 1961), amplamente utilizado na clínica e em pesquisa com a população em geral (GOMES-OLIVEIRA *et al.*, 2012). O BDI-II consiste em um questionário contendo 21 itens, que avaliam sentimentos da pessoa nas últimas duas semanas, conforme o

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), classificados em uma escala de 4 pontos, que varia entre 0 e 3, sendo a pontuação máxima possível de 63 pontos (JACKSON-KOKU, 2016). A partir do *score* de cada indivíduo, a variável desfecho estudada foi denominada depressão, com triagem positiva definida por *escore* BDI-II ≥ 17 (CONTI et al., 2020).

Por fim, foi realizada a coleta de sangue para avaliação de cortisol.

Amostras de sangue, dosagem de cortisol e extração do DNA:

Amostras de sangue periférico foram coletadas às 8h00 após um jejum mínimo de oito horas. A análise do cortisol sérico foi realizada pelo método de quimioluminescência (valores de referência: 6,7 a 22,6 $\mu\text{g} / \text{dL}$). Para análise estatística, considerou-se cortisol baixo: $< 6,7 \mu\text{g/dL}$ e cortisol não baixo: $\geq 6,7 < 6,7 \mu\text{g/dL}$. (Laboratório Hermes Pardini).

A extração do DNA foi realizada pelo método Salting-Out com precipitação salina (SALAZAR, 1998). A qualidade e concentração do DNA foi verificada utilizando NanoDrop®.

Análise Estatística:

A análise descritiva foi realizada para caracterização da amostra, a partir da apresentação das variáveis como médias, desvios-padrão, frequências e proporções. O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar a normalidade das variáveis quantitativas. A variável dependente foi a intensidade de dor e considerou-se o *escore* do BPI entre 1 e 3,9 para dor leve; entre 4 e 6,9 para dor moderada; e entre 7 e 10 para dor grave (Cleeland, 2009). Para a análise de regressão de Poisson, a variável de intensidade dor foi categorizada dicotomicamente para leve e moderada/grave.

A análise de regressão de Poisson com variância robusta foi utilizada para identificar os potenciais fatores preditivos da dor crônica. A variável dependente foi a intensidade de dor e as explicativas foram os níveis de cortisol, fatores sociodemográficos e de estilo de vida. Inicialmente foi realizada a análise univariada e as variáveis com o valor de $p \leq 0,20$ foram selecionadas para compor o modelo multivariado. Em seguida, as variáveis preditivas foram inseridas no modelo multivariado sendo adotada a estratégia de modelagem do tipo Backward, em que se retirou uma a uma das variáveis com maior valor de p , até se chegar no modelo final reduzido, em que todas as variáveis que permaneceram apresentaram $p \leq 0,05$. O teste de Hosmer & Lemeshow foi usado para verificar o ajuste do modelo final.

A dor, quanto à presença (NÃO/SIM) e intensidade (Leve a moderada/grave) foi eleita como variável dependente neste estudo com o intuito de se demonstrar a relação da mesma com as variáveis explicativas.

Todas as variáveis independentes foram dicotômicas, sendo categorizadas da seguinte forma: Idade – 20 a 40 anos = 0 / 41 a 59 anos = 1; Renda per capita (Baixa renda) – NÃO/SIM; Escolaridade (acima de 9 anos) – NÃO/SIM; Estresse e ansiedade autorreferidos – NÃO/SIM; Uso de medicamentos – NÃO/SIM; Prática de atividade física – NÃO/SIM.

As análises estatísticas foram realizadas no software Stata®, versão 14.1 (StataCorp® LP, College Station) e SPSS®, versão 20.0 (IBM, Munich, Germany).

RESULTADOS:

Perfil socioeconômico:

Considerando os indicadores selecionados e estudados, foi observado que a maior parte dos participantes são mulheres e tem menos de nove anos de estudo, conforme pode ser observado na Tabela 1.

Na literatura, diversos estudos relacionam menor nível de escolaridade com maiores percentuais de dor crônica quando comparado aos demais níveis. Quanto menos anos de estudo, maiores os percentuais de dor crônica. Dessa forma, baixa escolaridade sugere estar relacionada a elevados percentuais de dor crônica entre os indivíduos, resultado expressivo, considerando que as condições sociais e o acesso à educação ainda são restritos, e entre os mais velhos, a possibilidade educacional era muito baixa, tendo as pessoas que precisar trabalhar para auxiliar no sustento da família. (SANTOS et al., 2015).

Tabela 1 – Características socioeconômicas na população estudada	
Variáveis socioeconômicas	Resultado - % (n)
Idade	
20 a 40 anos	42,7% (119)
41 a 59 anos	57,3% (160)
Gênero	
Feminino	79,9% (223)
Masculino	20,1% (56)
Renda per capita	
Baixa renda	41,2% (115)
Não baixa renda	58,8% (164)
Escolaridade	
< 9 anos de estudo	82,1% (229)
> 9 anos de estudo	17,9% (50)

Perfil de saúde e estilo de vida:

Pode-se observar que a maioria dos indivíduos relatou dor crônica, sendo que destes, 63,2% relataram dor moderada/grave; autorrelato de estresse e ansiedade e não praticam atividade física, conforme pode ser observado na Tabela 2.

A prevalência de dor crônica encontrada nesse estudo, aponta para dados epidemiológicos sobre dor crônica no mundo, com estudos que relatam prevalência de até 55% da população, com evidências de que a dor crônica tem um efeito prejudicial na saúde física, atividades de vida diária, saúde mental, condições econômicas e bem-estar. Estudo epidemiológico realizado pela (Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED), em 2015, mostrou que a incidência de dor crônica no Brasil varia de 28 a 42%, nas regiões do país. Esse mesmo estudo revelou ainda que o Sudeste reportou mais dor incapacitante e por longos períodos do que as outras regiões. (SBED, 2018).

Tabela 2 – Condições de saúde e estilo de vida na população estudada	
Variáveis de saúde e estilo de vida	Resultado - % (n)
Dor crônica	
Não	30,8% (86)
Sim	69,2% (193)
Intensidade da dor	
Leve	36,3% (70)
Moderada/Grave	63,7% (123)
Depressão	
Não	84,2% (235)
Sim	15,8% (44)
Nível de cortisol	
Normal	88,9% (248)
Baixo	11,1% (31)
Autorrelato de estresse e ansiedade	
Não	33,7% (94)
Sim	66,3% (185)
Uso de medicamento contínuo	
Não	45,9% (128)
Sim	54,1% (151)
Prática de atividade física	
Não	62% (173)
Sim	38% (106)

Indicadores de fatores socioeconômicos e prevalência da dor:

A análise através de regressão de Poisson univariada, resultou na seleção das variáveis que apresentaram valor de $p \leq 0,200$, utilizadas para compor o modelo multivariado seguinte, pelo método Backward, conforme pode ser observado nas tabelas 3 e 4.

Foi observado, na análise univariada, que as variáveis idade, renda per capita, escolaridade, uso de medicamento contínuo, prática de atividade física e nível de cortisol apresentaram valor de $p \leq 0,200$, sendo essas as variáveis que foram analisadas no modelo multivariado, o qual foi composto pelas variáveis idade e nível de cortisol.

Tabela 3 – Variáveis associadas à intensidade de dor moderada/grave pela análise univariada de regressão de Poisson, com variância robusta

Variáveis independentes	IRR	IC		p-value
Gênero	1.25	0.82	1.90	$\leq 0,296$
Idade	1.03	1.01	1.05	$\leq 0,001^*$
Renda per capita	0.77	0.63	0.95	$\leq 0,015^*$
Escolaridade	0.64	0.46	0.89	$\leq 0,007^*$
Estresse e ansiedade autorreferidos	1.15	0.79	1.70	$\leq 0,463$
Uso de medicamento contínuo	1.39	1.16	1.66	$\leq 0,001^*$
Prática de atividade física	1.30	1.10	1.53	$\leq 0,002^*$
Cortisol elevado	2.26e-09	1.00e-09	5.12e-09	$\leq 0,001^*$
Depressão	1.15	0.81	1.63	0,437

Tabela 4 – Variáveis associadas à intensidade de dor moderada/grave pela análise multivariada de regressão de Poisson, com variância robusta (modelo final reduzido)

Variáveis independentes	IRR	IC		p-value
Idade	1.03	1.01	1.05	$\leq 0,001$
Cortisol elevado	4.64e-10	1.95e-10	1.10e-09	$\leq 0,001$

IRR = Razão de incidência; IC = Intervalo de confiança.

DISCUSSÃO:

O presente estudo avaliou a relação entre o perfil socioeconômico, de saúde e estilo de vida com a presença e intensidade de dor crônica em adultos de um município do Sudeste do Brasil e usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). A população estudada apresentou fragilidade socioeconômica, de saúde e estilo de vida, sobretudo na área rural, representando um comprometimento do estado geral de saúde e bem-estar tanto individual quanto coletivo, e expressando-se como fator relacional com a presença e intensidade de dor.

Por meio da portaria nº19/GM de 03 de janeiro de 2002, o Ministério da Saúde instituiu no âmbito do Sistema Único de Saúde o Programa Nacional de Assistência à Dor e Cuidados Paliativos, que prevê “estimular a organização de serviços de saúde e de equipes multidisciplinares para a assistência a pacientes com dor e que necessitem cuidados paliativos, de maneira a constituir redes assistenciais que ordenem esta assistência de forma descentralizada, hierarquizada e regionalizada”. Porém, a portaria não estabelece como será realizado o controle de qualidade da avaliação e do tratamento da dor nas unidades de saúde. Cabe ao grupo técnico ligado ao programa propor alternativas para aprimoramento da assistência à dor e orientar as esferas municipal, estadual e federal no desenvolvimento de políticas assistenciais. (SBED, 2018).

A análise multivariada demonstrou que as variáveis idade e nível de cortisol apresentaram correlação estatisticamente significativa, conforme modelo final apresentado.

Assim como relatado pela SBED, os dados desse estudo mostram que a dor ainda é subtratada no Brasil, e pode ser considerada, portanto, uma questão de saúde pública no país, sobretudo pelos problemas socioeconômicos, sobretudo em pessoas com idade mais avançada. Nesse estudo, entre os indivíduos que relataram dor crônica, foi observada significância estatística entre aqueles com mais de quarenta anos. Calcula-se que, quanto maior a idade, sobretudo nos idosos (2/3), mais casos dos que sofrem de dores frequentes ou permanentes nos últimos anos de sua existência, e que a proporção da dor aumenta em até 26% com a idade. Tem

aumentado a população de longevos, sendo que muitas vezes o envelhecimento populacional é um problema social diretamente relacionado com programas de saúde pública. Envelhecer faz parte do ciclo vital, sendo, portanto, inevitável. É um processo biológico onde alterações determinam mudanças estruturais e funcionais do organismo humano, levando a diminuição de algumas funções fisiológicas além de tornar os reflexos mais lentos, fazendo com que alguns idosos se tornem incapacitados devido a frequência de doenças crônicas, as quais precisam ser tratadas com medicamentos de uso contínuo, muitos de alto custo. (FERRETI et al., 2018; WILLEMANN et al., 2016).

Apesar dos progressos terapêuticos, a dor continua a ser insuficientemente tratada, sobretudo nos idosos. As doenças propensas a causar dor aumentam com a idade, como reumatismo, artrose, câncer, entre outras. Os idosos também enfrentam problemas de comunicação e memória e não conseguem manifestar de modo claro a sua dor. Ademais, muitos acham normal sentir dor na idade avançada e não buscam ajuda. (SBED, 2018).

Nesse estudo, também foi observada significância estatística entre os indivíduos que relataram dor crônica e baixos níveis de cortisol. De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), o cortisol é um corticoesteroide produzido pelas glândulas adrenais, e a redução na produção do mesmo por uma insuficiência adrenal, pode desencadear sintomas como pressão arterial baixa, cansaço crônico, fraqueza muscular, dor muscular e nas articulações, tonturas, dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, perda de apetite, perda de peso, escurecimento da pele e lábios. (SBEM, 2016).

Na literatura, estudos mostram dados controversos ao evidenciar qual nível de cortisol é predominante em pessoas com dor crônica. Em grande parte, os estudos sugerem ou mostram uma tendência a hipocortisolismo, mas outros não demonstram diferença e ainda há os que sugerem haver hipercortisolismo. Seguintes de pacientes que tiveram piora dor crônica no período superior a um ano, evidenciam baixos níveis de cortisol com a evolução da dor, e estudos em mulheres com fibromialgia demonstram correlação entre baixos níveis de cortisol, com os sintomas

de dor e depressão, o que aponta para uma relação entre a variação diária da liberação de cortisol com a intensidade da sensação dolorosa. (NASCIMENTO et al., 2015; RIBEIRO et al., 2014).

Baixos níveis de cortisol ao acordar e declínio do cortisol ao longo do dia têm sido considerados preditores de fadiga, burnout e exaustão vital. Profissionais que trabalham em longas jornadas em diferentes turnos, estão especialmente suscetíveis ao estresse e fadiga crônicos, cujas consequências, a longo prazo, incluem a dessincronização do eixo HPA e consequente adoecimento físico e mental, diminuição da capacidade para o trabalho, aumento dos acidentes ocupacionais e absenteísmo. (ASSIS et al., 2018).

Com o objetivo de conhecer e discutir melhor o perfil dos indivíduos participantes da pesquisa, importante ressaltar as variáveis que também apresentaram significância estatística na análise univariada: escolaridade, renda per capita, uso de medicamentos contínuos e prática de atividade física.

Foi observada correlação entre a dor crônica e os indivíduos com menor escolaridade e com menor renda per capita (renda de até um salário-mínimo por pessoa). A literatura mostra que o percentual de dor crônica é maior entre os indivíduos pertencentes às classes sociais mais baixas. O estresse financeiro representa um fator de risco para vários parâmetros relacionados à dor, tais como prevalência de dor crônica, intensidade da dor, frequência da dor, uso de fármaco para dor e interferência da dor nas atividades diárias. Considerando que a dor é um fenômeno multifatorial, é preciso conhecer bem a situação econômica do paciente, incluindo o superendividamento e a dificuldade de pagar itens mensais essenciais. Esta é uma questão fundamental e o seu reconhecimento pode estender a consciência profissional a uma linha de tratamento mais ampla e eficaz. (KOSMINSKY et al., 2020).

Os custos associados, uso dos serviços de saúde e incapacidade pela dor crônica são variáveis nos países, influenciados pela cultura local, sistemas sociais e as crenças de saúde. A previsão é de que a incidência aumente principalmente em

países de baixa e média renda, com sistemas de saúde frágeis que não suportam esse fardo. O problema requer muitas pesquisas e iniciativas globais. Estudos da Global Burden of Disease Study desenvolvidos em 2013 apontaram que a dor crônica ocorre sobretudo em países de baixa e média e em todas as faixas etárias. (CARGNIN et al., 2019).

Embora diversos estudos comprovem a eficácia do programa de alívio da dor proposto pela OMS, há relatos de que o controle da dor é ainda inadequado em diversos países, sobretudo naqueles não desenvolvidos, nos quais se concentra grande número de pessoas com dor crônica, e onde os recursos financeiros são escassos e a disponibilidade de analgésicos potentes limitada. Há pessoas que ficam sem medicação analgésica por falta de dinheiro, dados que refletem as dificuldades dos doentes em adquirir medicamentos e estão compatíveis com a baixa renda *per capita*. Cabe lembrar que, nesse estudo, a maioria dos indivíduos possui renda *per capita* de até 1 salário-mínimo por pessoa. (PIMENTA et al., 1997).

Outro resultado com significância estatística encontrado nesse estudo observou que houve correlação entre os indivíduos com dor crônica e uso de medicamentos contínuos. Tal aspecto precisa ser investigado, pois efeitos indesejados de alguns medicamentos são frequentes e podem estar relacionados à dores crônicas. Deve-se considerar também o fato de maior prevalência de dor crônica em idosos, e, por consequência, uma maior ingestão de medicamentos ao dia, sobretudo aqueles para o combate dos sintomas de dor e desconforto musculoesquelético. Estudos randomizados sobre fatores predisponentes para dor crônica em idosos, mostram que mais da metade dos participantes investigados fazem uso contínuo de medicamentos. (SILVEIRA et al., 2012).

Os medicamentos exercem papel fundamental no processo de cuidar das pessoas, sejam as doentes, sejam as que se beneficiam pelo seu poder preventivo ou para fins de diagnóstico; contudo, também são potenciais causadores de eventos indesejáveis, como a dor. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define evento adverso a medicamento como: “qualquer ocorrência médica indesejável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, sem necessariamente possuir

uma relação causal com este tratamento”. Tais eventos são considerados um grave problema de saúde pública, uma vez que, além de serem responsáveis pelo aumento da morbimortalidade entre pacientes, também ocasionam gastos desnecessários aos sistemas de saúde. Portanto, causam impacto negativo no âmbito clínico, humanístico e econômico. Além dos fatores relacionados ao paciente e dos fatores inerentes ao fármaco, decorrentes do seu mecanismo de ação, a falta ou insuficiência de orientação sobre o tratamento, a prescrição de medicamentos inapropriados, a não adesão ao tratamento e a falta de acompanhamento terapêutico podem levar à ocorrência desses eventos. (SOUSA et al., 2018).

Também observou-se correlação entre os indivíduos com dor crônica e não prática atividade física. O tratamento da dor crônica é complexo, sendo propostos programas multidisciplinares para combater a plasticidade do sistema nervoso central formada pela persistência do sintoma álgico. Dentre as características dos programas multidisciplinares, predomina a prescrição de exercícios aeróbicos, de fortalecimento e alongamentos de músculos e tendões, sendo observado fenômeno da analgesia induzida pelo exercício sobretudo em atletas. Há relatos na literatura sobre a ação do sistema opióide endógeno como mecanismo atuante no controle álgico da dor crônica por meio dos exercícios físicos, sobretudo os aeróbicos, que interagem como moduladores do aspecto desagradável da dor por intermédio do córtex, motivacional psicológico, do sistema nervoso autônomo (SNA) por meio da ação da dopamina e opioides liberados, dos mecanismos descendentes (noradrenalina, serotonina e peptídeos opioides) e da medula espinhal (opióides e GABA). As respostas da β -endorfina (opióide endógeno) ao exercício e ao treinamento já foram adequadamente demonstradas. (OLIVEIRA et al., 2014).

Por muitos anos, o tratamento para a dor crônica incluía recomendações para que o paciente ficasse em repouso e inativo. Porém, o exercício pode reduzir a intensidade da dor crônica e trazer benefícios, como melhora geral da saúde física e mental e do funcionamento físico. A atividade física e os programas de exercícios físicos são cada vez mais promovidos e oferecidos em vários sistemas de saúde e para uma variedade de problemas que cursam com dor crônica. Por esse motivo, é

importante avaliar a eficácia e a segurança destes programas e os fatores críticos associados ao seu sucesso ou fracasso. (GENEEN et al., 2017).

Com o objetivo de promover o aumento da prática de atividade física na população, consta nos planos do Ministério da Saúde, a atuação dos profissionais de educação física no cotidiano da rede básica de saúde, tais como as suas amplas possibilidades de intervenção no Núcleo de Apoio à Saúde da Família (NASF) através de atividades como exercícios de alongamentos, fortalecimento muscular, caminhada, coordenação motora e atividades lúdicas, visando o aumento da saúde, qualidade de vida e, conseqüentemente, diminuição do impacto causado pelas dores crônicas nos usuários. No entanto, os estudos abordando a temática dor crônica e fatores associados em usuários de UBS são escassos, principalmente relacionando com a prática de atividade física, sendo os estudos existentes conduzidos em poucas UBS. Torna-se importante o papel do profissional de educação física e das práticas de atividade física nas UBS como forma de promoção da saúde e prevenção de doenças, considerando a dor crônica um problema recorrente dos usuários. Além disso, existe a importância da capacitação profissional adequada no acolhimento ao usuário com dor crônica, de estudos de intervenção e equipe multiprofissional. (SOUZA et al., 2019).

Embora não tenha apresentado correlação estatística nas análises univariada e multivariada, observou-se, na caracterização da amostra, um número considerável (66,3%) de indivíduos com estresse e ansiedade autorreferidos. Na atualidade, o foco da literatura científica tem sido os estudos da dor em indivíduos adultos devido ao aumento da prevalência do acometimento doloroso nessa faixa etária, portanto, envelhecer nesse contexto doloroso pode ocasionar uma redução da qualidade de vida e em outras medidas relacionadas à saúde. Assim, as relações entre dor, aspectos comportamentais, físicos e qualidade de vida na população que envelhece carecem de evidências a fim de prevenir e tratar a dor nessa faixa etária com mais eficiência, verificando-se a relação dos níveis de dores crônicas com níveis de estresse. (SOBRINHO et al., 2019).

A intensidade da dor varia conforme fatores desencadeantes, com índices prevalentes em indivíduos com acúmulo de tarefas e exigências geradoras de estresse cotidiano impactante, evidenciando múltiplos fatores associados tais como ansiedade, depressão e sofrimento emocional, histórico de abuso (físico, psicológico e sexual) e abandono, condição relacionada a estresse pós traumático com baixa de imunidade com recorrência inflamação e infecção, compressão de nervos, tensão musculoesquelética crônica e histórico de má postura de ordem ocupacional. (IGNATTI, 2018).

A ligação entre dor crônica e componentes afetivos, como depressão e ansiedade, tem sido estabelecida na literatura ao longo dos anos, com estudos que relatam a presença de dor na depressão, na ansiedade e coexistência de ambas na dor crônica. Entre os transtornos psiquiátricos, a depressão maior foi mais amplamente estudada e sua coocorrência foi mais bem estabelecida em pacientes com dor crônica. Estudos de prevalência de comorbidades psiquiátricas associadas à dor crônica referem em primeiro lugar os transtornos de humor, entre os quais os transtornos depressivos alcançam porcentagens entre 30% e 87% dos casos. Entre os transtornos ansiosos, que chegam a 50% dos casos, os mais frequentes são: transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno de estresse pós-traumático. Como sintoma, a ansiedade está presente em 56% dos casos. (PINHEIRO et al., 2014).

A dor crônica afeta os aspectos físico, psicológico e social dos pacientes, além de gerar prejuízos em diferentes âmbitos da sua vida, ocasionado preocupações, sentimento de incapacidade, incertezas e medos na vida dessas pessoas. Quando a pessoa começa a apresentar grandes níveis de dores, e isso se torna crônico, aos poucos esse indivíduo tende a se isolar e viver em busca de tratamentos médicos para os cuidados necessários. A partir desse novo quadro de vida, existe uma grande tendência de o sujeito minimizar suas relações sociais, afastamento do trabalho, do âmbito familiar e de atividades geradoras de prazer, de forma que isso possa interferir na saúde mental e possivelmente se tornar um preditor do surgimento de possíveis transtornos mentais, tais como a depressão, o estresse e a ansiedade. (MESSIAS et al, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Os indicadores associados à dor crônica foram a idade superior a quarenta anos e nível baixo de cortisol, demonstrando que se deve considerar como situações interferentes nesses resultados o aumento da expectativa de vida do brasileiro, já que, quanto maior a idade, há mais casos de doenças propensas a causar dor crônica, e conseqüentemente mais pessoas sofrendo com dores crônicas; assim como se deve considerar também que pode haver relação entre o hipocortisolismo e a evolução da dor.

Essa constatação representa um importante achado, que poderá subsidiar políticas de saúde pública e focadas na atenção às pessoas com dor crônica. Dessa forma, os resultados sugerem a necessidade de se traçar novos caminhos para uma investigação aprofundada dos mecanismos que explicam a dor crônica, bem como que campanhas de prevenção devam visar prioritariamente indivíduos com o perfil encontrado nesse estudo, fazendo-se necessário o desenvolvimento de programas multidisciplinares de controle da dor crônica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ASSIS, D. A.; RESENDE, D. V.; MARZIALE, M. H. P. Associação entre turnos de trabalho, níveis de cortisol salivar, estresse e fadiga em enfermeiros: revisão integrativa. **Esc Anna Nery**, v. 22, n. 1, p. 1-7, 2018.

CARGNIN, Z. A. et al. Incapacidade funcional e intensidade da dor na lombalgia crônica inespecífica em trabalhadores de enfermagem. **Cogitare enferm.**, v. 24, n. 1, p. 1-12, 2019.

CIPRIANO, A.; ALMEIDA, D. B.; VALL, J. Perfil do paciente com dor crônica atendido em um ambulatório de dor de uma grande cidade do sul do Brasil. **Rev Dor**, v. 12, n. 4, p. 297-300, 2011.

CLEELAND, C. S. **The Brief Pain Inventory User Guide**. University of Texas, 2009. Disponível em: <https://www.mdanderson.org/research/departments-labs-institutes/departments-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/brief-pain-inventory.html>

DACORSO, L. M.; DACORSO, S. T. M. Dores crônicas na atualidade. **Estudos de Psicanálise**, n. 50, p. 87-94, 2018.

DESANTANA, J. M. et al. Definição de dor revisada após quatro décadas. **BrJp**, v. 3, n. 3, p. 197-198, 2020.

FERRETTI, F. et al. Quality of life in the elderly with and without chronic pain. **Br J Pain**, v. 1, n. 2, p. 111-115, 2018

GENEEN, L. J. et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 4, 2017.

GOMES-OLIVEIRA, M. H. et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. **Journal of the Brazilian Psychiatric Association**, v. 34, n. 4, p. 389–394, 2012.

IGNATTI, C. Resultados parciais da aplicação de toque terapêutico em portadores de dores crônicas. **Braz J Hea**, v. 1, n. 1, p. 193-200, 2018.

JACKSON-KOKU, G. Beck depression inventory. **Occupational Medicine**, v. 66, n. 2, p. 174–175, 2016.

KOSMINSKY, M.; NASCIMENTO, M. G.; OLIVEIRA, G. N. S. Estresse financeiro e dor, o que surge após uma crise econômica? Revisão integrativa. **BrJp**, v. 3, n. 3, p. 280-284, 2020.

MESSIAS, C. R. et al. Dor crônica, depressão, saúde geral e suporte social em pacientes fibromiálgicos e oncológicos. **Psicologia e Saúde**, v. 12, n. 4, p. 41-51, 2020.

NASCIMENTO, I. S.; MIZIARA, C. S. M. G. Disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal na dor crônica generalizada: uma análise da literatura com enfoque pericial. **Saúde, Ética & Justiça**, v. 20, n. 1, p. 29-36, 2015.

OLIVEIRA, M. A. S.; FERNANDES, R. S. C.; DAHER, S. S. Impacto do exercício na dor crônica. **Rev Bras Med Esporte**, v. 20, n. 3, p. 200-203, 2014.

PIMENTA, C. A. M.; KOIZUMI, M. S.; TEIXEIRA, M. J. Dor, depressão e conceitos culturais. **Arq Neuro-Psiquiatr**, v. 55, n. 3, p. 364-369, 1997.

PINHEIRO, R. C. et al. Prevalência de sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com dor crônica. **J Bras Psiquiatr**, v. 63, n. 3, p. 213-219, 2014.

RIBEIRO, S. S.; MOTTA, E. A. P. Associação entre a síndrome de Burnout e o hormônio cortisol. **Rev Ciênc Saúde**, v. 16, n. 2, p. 87-93, 2014.

SALAZAR, L. A. et al. Optimized procedure for DNA isolation from fresh and cryopreserved clotted human blood useful in clinical molecular testing. **Clinical Chemistry**, v. 44, n. 8, p. 1748–1750, 1998.

SANTOS, F. A. et al. Prevalência de dor crônica e sua associação com a situação sociodemográfica e atividade física no lazer em idosos de Florianópolis, Santa Catarina: estudo de base populacional. **Rev Bras Epidemiol.**, v. 18, n. 1, p. 234-247, 2015.

SILVEIRA, M. M.; PASQUALOTTI, A.; COLUSSI, E. L. Prevalência de dor crônica em adultos e idosos. **Rev Bras de Ciências da Saúde**, v. 10, n. 31, p. 39-44, 2012.

SOBRINHO, A. C. S., et al. Associação de dor crônica com força, níveis de estresse, sono e qualidade de vida em mulheres acima de 50 anos. **Fisioter Pesqui.**, v. 26, n. 2, p. 170-177, 2019.

SBEM – SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **Nota de Esclarecimento sobre “Fadiga Adrenal”**. SBEM Nacional, 2017. Disponível em: https://www.endocrino.org.br/media/uploads/fadiga_adrenal_-_sbem_2016_-_final.pdf

SBED – SOCIEDADE BRASILEIRA PARA ESTUDO DA DOR (SBED). **Campanha Nacional pelo Tratamento e Controle da Dor Aguda e Crônica**. São Paulo: SBED, 2018. Disponível em: <https://sbed.org.br/wp-content/uploads/2019/01/CAMPANHA-NACIONAL-PELO-TRATAMENTO-E-CONTROLE-DA-DOR-AGUDA-E-CR%C3%94NICA-3-MB.pdf>

SOUSA, L. A. O. et al. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 34, n. 4, p. 1-14, 2018.

SOUZA, D. F. S.; HÄFELE, V.; SIQUEIRA, F. V. Dor crônica e nível de atividade física em usuários das unidades básicas de saúde. **Rev Bras Ativ Fís Saude**, v. 24, p. 1-10, 2019.

WILLEMANN, J. R. et al. Análise da qualidade de vida em idosos com dor crônica. **Gestão e Saúde**, v. 14, n. 2, p. 20-27, 2016.

CAPÍTULO 2:

Revista: Bioscience Journal

Qualis CAPES: A2 (Biotecnologia)

Artigo em fase de submissão

Metilação do Gene *NR3C1* em Indivíduos com Dor Crônica: Um Estudo com Usuários do Sistema Público de Saúde

INTRODUÇÃO:

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a definição revisada em 2020, define a dor como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”. Quanto à duração, a dor pode ser classificada como aguda (surge de forma súbita, pontual, resultante de traumas ou associada a doenças, com durabilidade inferior a seis meses) ou crônica (persiste no tempo, com duração superior a seis meses). As dores crônicas afetam uma grande parcela da população mundial, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento. No entanto, são necessários estudos mais detalhados sobre a sua real ocorrência em países em desenvolvimento como o Brasil, que muito contribuiria para o estabelecimento de políticas sociais e de saúde, e metas para prevenção e tratamento adequado da dor. (DE SANTANA et al., 2020; CIPRIANO et al. 2011).

Existem relatos na literatura de associação entre a dor crônica e alterações na expressão e regulação de genes. Desta forma, a dor pode alterar epigeneticamente genes como *SCN9A*, *ZFH2*, *5HT2A*, *COMT* (SCHMIDT E SCHMIDT, 2016; HABIB et al., 2018; MATSUDA et al., 2010).

A Epigenética é uma área emergente de pesquisa que estuda como as influências ambientais podem afetar a expressão dos genes de um indivíduo.

Processos epigenéticos como acetilação e metilação de histonas, podem estar envolvidos na patogênese de dor crônica. Estudos sugerem que fatores genéticos compartilhados podem afetar simultaneamente diferentes síndromes de dor crônica. Abordagens em todo o genoma humano produziram algumas novas descobertas, mas juntas elas explicam apenas uma fração da contribuição genética. O genoma humano é dinâmico e muda constantemente devido à replicação e transcrição descrita no código genético. A epigenética refere-se a mudanças hereditárias no DNA e histonas, que não envolvem alterações na sequência de nucleotídeos e modificam a estrutura e condensação de cromatina, afetando assim a expressão do gene. O epigenoma de cada célula é constituído por dois mecanismos epigenéticos envolvidos na regulação da expressão gene: modificações bioquímicas de histonas incluindo principalmente metilação e acetilação; e metilação do DNA. Compreender os mecanismos epigenéticos de várias doenças que estão associadas à dor crônica é essencial para entender a aparência e progressão da doença. Esforços têm sido feitos na descoberta de genes que podem ser responsáveis pelo início da dor, porém, é importante que se considere não apenas genes individuais relacionados à dor, mas que também se considere uma abordagem mais holística, que leve em consideração mecanismos epigenéticos. (LIVSHITS et al., 2017; CARRILLO et al., 2018).

Quando exposto a situações que levam a um estresse, surge no eixo uma cascata molecular iniciada pelo hipotálamo, com secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que, por sua vez, provoca a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na hipófise, levando à produção de glicocorticóides no córtex adrenal. Receptores de glicocorticóides desligam essa resposta ao estresse através de feedback negativo, que fica prejudicado sob situações de estresse. (KNAPP et al. 2014).

O gene *NR3C1*, também denominado como gene receptor de glicocorticóides, ou simplesmente GR, codifica o receptor de glicocorticóide humano, que é um fator de transcrição dependente de ligante e ativa a transcrição de genes responsivos a glicocorticóides por meio da ligação direta a elementos de resposta a glicocorticóides em sua região promotora, ou modulando a atividade transcricional de outros fatores

de transcrição através de interações proteína-proteína. Está implicado em um amplo espectro de funções bioquímicas fisiológicas, que são essenciais para a vida, e também tem um papel fundamental na manutenção da homeostase basal e relacionada ao estresse. Estressores psicossociais maternos extremos e experiências iniciais de vida intra-uterina e em recém-nascidos, modificam as marcas epigenéticas específicas do locus no recém-nascido, correlacionando esses eventos com a metilação do recém-nascido no promotor do receptor de glicocorticóide *NR3C1*. O aumento da metilação prejudica a plasticidade na expressão do gene *NR3C1* e, conseqüentemente, a gama de respostas futuras de adaptação ao estresse, resultando possivelmente em risco aumentado para doenças crônicas de início na idade adulta. (SIAMATRAS et al., 2016).

O objetivo desse estudo é avaliar a associação entre a metilação do DNA do gene *NR3C1* com a presença e intensidade de dor crônica, considerando também fatores socioeconômicos, de saúde e de estilo de vida correlacionados com tal associação, em indivíduos adultos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) em um município do Sudeste do Brasil.

MATERIAIS E MÉTODOS:

Indivíduos:

Realizou-se um estudo transversal, com 279 indivíduos recrutados no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, do município de Alegre-ES, sudeste do Brasil. Critérios de inclusão para participação no estudo foram: possuir faixa etária entre 20 e 59 anos; ser o único indivíduo residente no domicílio a participar da pesquisa e possuir condições cognitivas para responder aos questionários.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (CEP/CCS/UFES), em 06 de junho de 2016 sob o número 1.574.160 (Anexo 1). Além

disso, todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Status socioeconômico e condições de estilo de vida e de saúde:

Status socioeconômico, condições de saúde e estilo de vida foram avaliados por meio de entrevistas individuais. Posteriormente, os indivíduos foram categorizados com relação ao gênero, idade, renda per capita (FGV, 2014), escolaridade, ter ou não filhos, relato de comorbidades, estresse e ansiedade autorreferidos, autorreferência da saúde, autorreferência de uso de medicamentos contínuos, atividade de lazer e atividade física, consumo de bebida alcoólica e hábito tabagista.

A avaliação antropométrica foi realizada entre 7h e 8h da manhã, com os indivíduos em jejum mínimo de 8 horas. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado e classificado seguindo a referência para adultos (20-59 anos) (GALLAGHER et al., 2000; WHO, 2000).

A Segurança Alimentar e Nutricional (SAN) foi avaliada utilizando a Escala Brasileira de Insegurança Alimentar (EBIA) (PÉREZ-ESCAMILLA; SEGALL-CORRÊA, 2008; IBGE, 2009). A EBIA é composta por 14 perguntas com pontuação final resultante do somatório das respostas afirmativas. A partir do somatório, são fornecidos dados sobre o grau relativo à insegurança alimentar (leve, moderada e grave), referentes à preocupação com a falta de alimento no domicílio e o fato de algum morador ter passado fome por um período de um dia, nos últimos três meses. As respostas foram classificadas em “SIM” entre os que apresentaram SAN (EBIA=0) e “NÃO” entre os que apresentaram grau leve, moderado ou grave de insegurança alimentar (INSAN, EBIA > 0).

Avaliação de dor crônica:

Os sintomas sugestivos de dor crônica foram investigados por meio do Inventário Resumido da Dor – BPI (Anexo 2), cujos valores obtidos foram adequados aos *scores* totais categorizados. O BPI avalia a presença da dor em qualquer parte do

corpo e a intensidade da dor. Para avaliação da intensidade da dor, considerou-se o BPI entre 1 e 3,9 para dor leve; entre 4 e 6,9 para dor moderada; e entre 7 e 10 para dor grave. (CLEELAND, 2009).

Avaliação de depressão:

Os sintomas sugestivos de depressão foram investigados por meio do Inventário de Depressão de Beck-II – BDI-II (Anexo 3), uma escala de auto-relato capaz de avaliar a presença e intensidade dos sintomas depressivos (BECK et al., 1961), amplamente utilizado na clínica e em pesquisa com a população em geral (GOMES-OLIVEIRA et al., 2012). O BDI-II consiste em um questionário contendo 21 itens, que avaliam sentimentos da pessoa nas últimas duas semanas, conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), classificados em uma escala de 4 pontos, que varia entre 0 e 3, sendo a pontuação máxima possível de 63 pontos (JACKSON-KOKU, 2016). A partir do *score* de cada indivíduo, a variável desfecho estudada foi denominada depressão, com triagem positiva definida por *escore* BDI-II ≥ 17 (CONTI et al., 2020).

Amostras de sangue, dosagem de cortisol e extração do DNA:

Amostras de sangue periférico foram coletadas às 8h00 após um jejum mínimo de oito horas. A análise do cortisol sérico foi realizada pelo método de quimioluminescência (valores de referência: 6,7 a 22,6 $\mu\text{g} / \text{dL}$). Para análise estatística, considerou-se cortisol baixo: $< 6,7 \mu\text{g/dL}$ e cortisol não baixo: $\geq 6,7 < 6,7 \mu\text{g/dL}$. (Laboratório Hermes Pardini).

A extração do DNA foi realizada pelo método Salting-Out com precipitação salina (SALAZAR, 1998). A qualidade e concentração do DNA foi verificada utilizando NanoDrop®.

Ensaio quantitativo de metilação do DNA:

A partir das amostras de DNA extraído, a conversão de bissulfite de sódio foi realizada usando um kit (EpiTect® Bisulfite Kit; Qiagen, Valencia, CA), seguindo as recomendações do fabricante. A confirmação da qualidade do produto de PCR e ausência de contaminação foi estabelecida em géis de agarose a 2% usando GelRed™ (Uniscience).

A região 1F do *NR3C1* contém 410 pares de bases e 47 sítios CpGs (OBERLANDER et al., 2008; BUSTAMANTE et al., 2016). Utilizou-se primers que inclui a região entre 988 e 1344 (dados de sequência submetidos ao banco de dados GenBank com o número de acesso do NCBI AY436590.1) (PALMA-GUDIEL et al., 2015). Foi analisada a sequência do *NR3C1* região 1F que abrange as CpGs 40 a 47 (MC GOWAN, 2009).

O pirosequenciamento foi realizado usando o PSQ96ID Pyrosequencer (Qiagen, Valencia, CA) com o PyroMark Gold Q96 Reagent Kit (Qiagen, Valencia, CA), de acordo com o protocolo do fabricante.

Análise Estatística:

A análise descritiva foi realizada para caracterização da amostra, a partir da apresentação das variáveis como médias, desvios-padrão, frequências e proporções. O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar a normalidade das variáveis quantitativas. A variável dependente foi a intensidade de dor e considerou-se o escore do BPI entre 1 e 3,9 para dor leve; entre 4 e 6,9 para dor moderada; e entre 7 e 10 para dor grave (CLEELAND, 2009). Para a análise de regressão de Poisson, a variável de intensidade dor foi categorizada dicotomicamente para leve e moderada/grave. Consideramos o resultado percentagem dos valores médios de metilação das CpGs 40-47 da região do gene *NR3C1* recategorizado dicotomicamente como não metilado (0%) e metilado (>0%).

A análise de regressão de Poisson com variância robusta foi utilizada para identificar os potenciais fatores preditivos da dor crônica. A variável dependente foi a intensidade de dor e as explicativas foram os valores médios de metilação das CpGs 40 a 47, níveis de cortisol, fatores sociodemográficas e de estilo de vida. Inicialmente foi realizada a análise univariada e as variáveis com o valor de $p \leq 0,20$ foram selecionadas para compor o modelo multivariado. Em seguida, as variáveis preditivas foram inseridas no modelo multivariado sendo adotada a estratégia de modelagem do tipo Backward, em que se retirou uma a uma das variáveis com maior valor de p , até se chegar no modelo final reduzido, em que todas as variáveis que permaneceram apresentaram $p \leq 0,05$. O teste de Hosmer & Lemeshow foi usado para verificar o ajuste do modelo final.

As análises estatísticas foram realizadas no software Stata®, versão 14.1 (StataCorp® LP, College Station) e SPSS®, versão 20.0 (IBM, Munich, Germany).

RESULTADOS:

Caracterização da amostra:

Considerando os indicadores selecionados e estudados, foi observado que a maior parte dos indivíduos apresentaram dor crônica, e destes, a maioria relatou dor de intensidade moderada/grave. Dentre os indivíduos com dor, a maior parte dos participantes são mulheres, se encontra na faixa etária acima de 40 anos, não baixa renda, menor escolaridade, tem filhos, sem relato de uma ou mais comorbidades, apresenta estresse e ansiedade autorreferidos, avalia sua saúde de forma satisfatória, apresenta segurança alimentar e nutricional, apresenta excesso de peso, consome menos de duas doses de bebida alcoólica por semana, não fuma atualmente, faz uso de medicamentos contínuos, não praticam atividade física e apresentam cortisol em níveis normais, conforme pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização da amostra	
Variáveis socioeconômicas, de saúde e estilo de vida	Resultado % (n)
Presença da dor	
Não	30,8% (86)
Sim	69,2% (193)
Intensidade da dor	
Leve	36,3% (70)
Moderada/Grave	63,7% (123)
Gênero	
Feminino	79,9% (223)
Masculino	20,1% (56)
Idade	
20 a 40 anos	42,6% (119)
41 a 59 anos	57,4% (160)
Renda per capita	
Baixa renda	41,2% (115)
Não baixa renda	58,8% (164)
Escolaridade	
< 9 anos de estudo	82,1% (229)
> 9 anos de estudo	17,9% (50)
Filhos	
Tem filhos	79,9% (223)
Não tem filhos	20,1% (56)
Relato de uma ou mais comorbidades	
Não	66,7% (186)
Sim	33,3% (93)
Estresse e ansiedade autorreferidos	
Não	33,7% (94)
Sim	66,3% (185)
Como avalia sua saúde	
Satisfatória	54,5% (152)
Insatisfatória	45,5% (127)
Segurança alimentar e nutricional	
Não	45,2% (126)
Sim	54,8% (153)
Excesso de peso	
Não	35,1% (98)
Sim	64,9% (181)
Consumo semanal de bebida alcóolica	
Menos de duas doses	82,1% (229)
Mais de duas doses	17,9% (50)
Fuma atualmente	
Não	90,1% (253)
Sim	9,9% (26)
Uso de medicamento contínuo	
Não	45,9% (128)
Sim	54,1% (151)

Prática de atividade física	
Não	62% (173)
Sim	38% (106)
Nível de cortisol	
Normal	88,9% (248)
Baixo	11,1% (31)
Depressão	
Não	84,2% (235)
Sim	15,8% (44)

Foi observado que 123 participantes (44,1%) apresentaram metilação da região estudada do gene *NR3C1*, conforme pode ser observado na Tabela 2, que apresenta dados de metilação na população total do estudo, além dos dados de metilação de cada sítio CpG do gene.

Fatores genéticos desempenham um papel importante na etiologia das condições de dor crônica, supostamente pela modulação de processos subjacentes, como sensibilidade nociceptiva, bem-estar psicológico, inflamação e resposta autonômica e podem representar como um importante marcador de risco para dor e identificar alvos potenciais para intervenção terapêutica. (SMITH et al, 2012).

Tabela 2 – Prevalência de metilação do gene <i>NR3C1</i> na população estudada (total e por CpG)	
Dados de Metilação	Resultado % (n)
Metilação total	
Não	55,9% (156)
Sim	44,1% (123)
Metilação por sítio CpG	
CpG40	20,3% (25)
CpG41	2,5% (3)
CpG42	39,8% (49)
CpG43	2,5% (3)
CpG44	6,5% (8)
CpG45	5,7% (7)
CpG46	18,6% (23)
CpG47	4,1% (5)

A análise através de regressão de Poisson univariada, resultou na seleção das variáveis que apresentaram valor de $p \leq 0,200$, utilizadas para compor o modelo multivariado seguinte, pelo método Backward, conforme pode ser observado nas tabelas 3 e 4.

Foi observado, na análise univariada, que as variáveis idade, renda per capita, escolaridade, ter filhos, relato de comorbidades, auto-avaliação da saúde, segurança alimentar e nutricional, excess de peso, consume semanal de álcool, tabagismo, uso de medicamento contínuo, prática de atividade física, nível de cortisol e metilação da CpG42 apresentaram valor de $p \leq 0,200$, sendo essas as variáveis que foram analisadas no modelo multivariado, o qual foi composto pelas variáveis idade e nível de cortisol.

Tabela 3 – Variáveis associadas à intensidade de dor moderada/grave pela análise univariada de regressão de Poisson, com variância robusta

Variáveis independentes	IRR	IC	p-value	
Gênero	1.25	0.82	1.90	$\leq 0,296$
Idade	1.03	1.01	1.05	$\leq 0,001^*$
Renda per capita	0.77	0.63	0.95	$\leq 0,015^*$
Escolaridade	0.64	0.46	0.89	$\leq 0,007^*$
Ter filhos	1.76	1.06	2.91	$\leq 0,028^*$
Relato de comorbidades	1.54	1.14	2.10	$\leq 0,005^*$
Estresse e ansiedade autorreferidos	1.15	0.79	1.70	$\leq 0,463$
Como avalia sua saúde	1.37	1.00	1.87	$\leq 0,051^*$
Segurança alimentar e nutricional	1.50	1.10	2.04	$\leq 0,011^*$
Excesso de peso	1.01	0.99	1.04	$\leq 0,141^*$
Consumo semanal de álcool	1.85	0.95	3.63	$\leq 0,071^*$
Fuma atualmente	1.40	0.91	2.17	$\leq 0,124^*$
Uso de medicamento contínuo	1.39	1.16	1.66	$\leq 0,001^*$
Prática de atividade física	1.30	1.10	1.53	$\leq 0,002^*$
Cortisol elevado	2.26e-09	1.00e-09	5.12e-09	$\leq 0,001^*$
Depressão	1.15	0.81	1.63	0,437
CpG42	0.00	0.00	0.01	$\leq 0,001^*$

Tabela 4 – Variáveis associadas à intensidade de dor moderada/grave pela análise multivariada de regressão de Poisson, com variância robusta (modelo final reduzido)

Variáveis independentes	IRR	IC	p-value	
Idade	1.03	1.01	1.05	≤ 0,001
Cortisol elevado	4.64e-10	1.95e-10	1.10e-09	≤ 0,001
Metilação da CpG42	0.02	0.01	0.02	≤ 0,001

IRR = Razão de incidência; IC = Intervalo de confiança.

Houve aderência do modelo pelo teste de Hosmer-Lemeshow (goodness-of-fit > 0,05 / R² = 3,74).

DISCUSSÃO:

A dor crônica está associada ao estresse, podendo, dessa forma, ser um mecanismo potencial capaz de alterar a ativação e regulação do eixo HPA. Entretanto, a relação entre a regulação epigenética de genes envolvidos com o eixo HPA e a dor crônica ainda são pouco estudados. Dessa forma, a hipótese do presente estudo é que a intensidade de dor crônica está associada com a metilação do gene *NR3C1*, considerando fatores de saúde, condições socioeconômicas e estilo de vida. Para tanto, foi realizada análise multivariada de regressão de Poisson e a intensidade da dor na amostra estudada foi explicada pelos seguintes fatores: idade, cortisol elevado e metilação da CpG 42 do gene *NR3C1*.

O presente estudo observou que aproximadamente 70% dos pacientes possuem dor crônica, sendo que aproximadamente 64% destes apresentaram dor crônica de intensidade moderada/grave. Estudo epidemiológico realizado pela Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED), em 2015, mostrou que a incidência de dor crônica no Brasil varia de 28 a 42%, nas regiões do país (SBED, 2018). Dados epidemiológicos sobre dor crônica no mundo, apontam evidências de que a mesma tem um efeito prejudicial na saúde física, atividades de vida diária, saúde mental, condições econômicas e bem-estar. (SBED, 2015).

A dor é uma situação estressante, logo, configura-se como um mecanismo potencial que pode alterar a regulação do estresse. Nesse contexto, parte da atenção dos pesquisadores é dirigida para o eixo HPA, que embora não esteja envolvido diretamente com o manejo da dor, sabe-se que neurônios produtores de CRH inervam áreas localizadas no núcleo arqueado do hipotálamo e em áreas que controlam a dor na medula espinal e no rombencéfalo (ponte, cerebelo e bulbo). A ativação do sistema de resposta ao estresse causa secreção de peptídeos induzidos pelo CRH como também de outros peptídeos opióides, o que aumenta a analgesia (NASCIMENTO et al., 2015).

Mecanismos moleculares epigenéticos, que incluem a metilação do DNA, estão implicados na modulação do eixo HPA. A metilação do gene *NR3C1* pode ser aumentada mediante situações estressantes (OBERLANDER et al., 2008; MC GOWAN et al., 2009; DASKALASKIS et al., 2014) e, dessa forma, pode estar envolvida com a dor induzida por estresse crônico. O aprofundamento do envolvimento epigenético de genes do eixo HPA na dor pode fornecer uma base para explorar os mecanismos epigenéticos que podem contribuir para a sintomatologia semelhante em diversas doenças que possuem a dor como um dos sintomas. (TRAN et al, 2013).

Assim, o presente estudo encontrou que a prevalência de dor moderada/ grave é 0,02 vezes menor entre os metilados no sítio CpG42, 1F do gene *NR3C1* em relação aos não metilados.

Pesquisas sobre epigenética também investigam possíveis biomarcadores para dor crônica e se concentram em estudo do epigenoma, acetilação de histonas e de outros genes não relacionados ao estresse (MASSART et al., 2016; DENK E MC MAHON, 2012, LIANG et al., 2015).

Poucos estudos se concentram na avaliação de metilação em genes do eixo HPA em relação à dor, especificamente o gene *NR3C1*. Hong e colaboradores (2015) demonstraram que o estresse crônico altera a regulação do eixo HPA e aumenta a percepção de dor em ratos, por meio do aumento da metilação do *NR3C1* na região

promotora do exon 1 em neurônios nociceptivos que inervam as vísceras pélvicas. Além disso, o mRNA *NR3C1* e a proteína GR foram diminuídos. Dessa forma, os autores apóiam a interpretação de que os mecanismos reguladores epigenéticos desempenham um papel central na hiperalgesia visceral induzida por estresse crônico, afetando os neurônios nociceptivos de uma maneira específica da região.

De maneira semelhante, a revisão de Aroke e colaboradores (2019) expõe a relação entre a exposição ambiental, estresse crônico e mudanças epigenéticas. O autor cita que o estresse crônico pode levar a alterações na metilação do DNA, inclusive do gene *NR3C1*, que desempenha um papel essencial na modulação epigenética da dor crônica, contribuindo para sua cronicidade e intensidade.

Além disso, pacientes com fibromialgia apresentaram alterações na metilação de *NR3C1* e menor expressão mRNA de GR e MR (receptor de mineralocorticoide), e menores níveis de cortisol associadas à função prejudicada no eixo HPA (MACEDO et al., 2008).

Ao contrário do que se esperava, foi encontrada relação inversa entre a metilação de *NR3C1* e dor crônica de intensidade moderada/grave. Este resultado pode ser explicado pelo fato de que o estresse prolongado provocado pela dor crônica pode ter levado a um estado de baixa responsividade ao estresse, como um indicador de estresse crônico, possivelmente relacionado à resposta embotada do eixo HPA (FREITAS et al., 2018).

A metilação do DNA na região promotora do *NR3C1* pode indicar a redução da transcrição gênica e da expressão do GR no sistema nervoso central e está fortemente associada ao desequilíbrio da modulação do eixo HPA e conseqüentemente pode indicar alterações na responsividade ao estresse (PERROUD, 2014; BUSTAMANTE, 2016). Estudos anteriores se concentram na metilação de *NR3C1* em associação ao estresse crônico, como em adversidades pré natais (OBERLANDER et al., 2008; BRAITHWAITE et al., 2015), adversidades na infância (WEAVER et al., 2004; BUSTAMANTE et al., 2016; MC GOWAN et al., 2009), distúrbios psiquiátricos como transtornos de estresse pós traumático (PERROUD et al., 2011, 2014), suicídio

(LABONTÉ et al., 2012), depressão (BORÇOI et al., 2020; PINHEIRO, 2020) e outras situações de estresse prolongado (BORÇOI et al., 2021).

De fato, esse dado é confirmado pelo resultado da regressão multivariada em que o cortisol alto também apresentou associação inversa com a dor crônica de intensidade moderada/grave. Considerado a significância em uma relação inversa (quanto mais elevado o nível de cortisol, menor a intensidade da dor), logo, quanto menores os níveis de cortisol, maior a intensidade da dor.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), o cortisol é um corticosteróide produzido pelas glândulas adrenais, e a redução na produção do mesmo por uma insuficiência adrenal, pode desencadear sintomas como pressão arterial baixa, cansaço crônico, fraqueza muscular, dor muscular e nas articulações, tonturas, dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, perda de apetite, perda de peso, escurecimento da pele e lábios. (SBEM, 2016).

Na literatura, estudos mostram dados controversos ao evidenciar qual nível de cortisol é predominante em pessoas com dor crônica. Em grande parte, os estudos sugerem ou mostram uma tendência a hipocortisolismo, mas outros não demonstram diferença e ainda há os que sugerem haver hipercortisolismo. Segmentos de pacientes que tiveram piora da dor crônica no período superior a um ano evidenciam baixos níveis de cortisol com a evolução da dor, e estudos em mulheres com fibromialgia demonstram correlação entre baixos níveis de cortisol, com os sintomas de dor e depressão, o que aponta para uma relação entre a variação diária da liberação de cortisol com a intensidade da sensação dolorosa. (NASCIMENTO et al., 2015; RIBEIRO et al., 2014.).

Baixos níveis de cortisol ao acordar e declínio do cortisol ao longo do dia têm sido considerados preditores de fadiga, burnout e exaustão vital. Profissionais que trabalham em longas jornadas em diferentes turnos, estão especialmente suscetíveis ao estresse e fadiga crônicos, cujas consequências, a longo prazo, incluem a dessincronização do eixo HPA e consequente adoecimento físico e mental, diminuição

da capacidade para o trabalho, aumento dos acidentes ocupacionais e absenteísmo. (ASSIS et al., 2018).

A intensidade da dor varia conforme fatores desencadeantes, com índices prevalentes em indivíduos com acúmulo de tarefas e exigências geradoras de estresse cotidiano impactante, evidenciando múltiplos fatores associados tais como ansiedade, depressão e sofrimento emocional, histórico de abuso (físico, psicológico e sexual) e abandono, condição relacionada a estresse pós traumático com baixa de imunidade com recorrência inflamação e infecção, compressão de nervos, tensão musculoesquelética crônica e histórico de má postura de ordem ocupacional. (IGNATTI, 2018).

Nesse estudo, entre os indivíduos que relataram dor crônica moderada/grave, a maioria possui mais de quarenta anos. Calcula-se que, quanto maior a idade, sobretudo nos idosos (2/3), mais casos dos que sofrem de dores frequentes ou permanentes nos últimos anos de sua existência, e que a proporção da dor aumenta em até 26% com a idade. Tem aumentado a população de longevos, sendo que muitas vezes o envelhecimento populacional é um problema social diretamente relacionado com programas de saúde pública. Envelhecer faz parte do ciclo vital, sendo, portanto, inevitável. É um processo biológico onde alterações determinam mudanças estruturais e funcionais do organismo humano, levando a diminuição de algumas funções fisiológicas além de tornar os reflexos mais lentos, fazendo com que alguns idosos se tornem incapacitados devido a frequência de doenças crônicas, as quais precisam ser tratadas com medicamentos de uso contínuo, muitos de alto custo. (FERRETTI et al, 2018; WILLEMANN et al, 2016).

Apesar dos progressos terapêuticos, a dor continua a ser insuficientemente tratada, sobretudo em idade mais avançada. As doenças propensas a causar dor aumentam com a idade, como reumatismo, artrose, câncer, entre outras. Indivíduos com idade mais avançada também enfrentam problemas de comunicação e memória e não conseguem manifestar de modo claro a sua dor. Ademais, muitos acham normal sentir dor na idade avançada e não buscam ajuda. (SBED, 2018).

Por isso, a compreensão de mecanismos epigenéticos em várias doenças associadas à dor crônica torna-se essencial para entendê-la, levando em conta também uma abordagem holística da dor (CARRILLO et al., 2018; KNAAP et al., 2014).

Vale salientar que, nesse estudo, embora a variável estresse e ansiedade autorreferidos não tenham composto o modelo final reduzido, a mesma apresentou-se presente em 66,3% dos indivíduos participantes. Na atualidade, o foco da literatura científica tem sido os estudos da dor em indivíduos adultos devido ao aumento da prevalência do acometimento doloroso nessa faixa etária, portanto, envelhecer nesse contexto doloroso pode ocasionar uma redução da qualidade de vida e em outras medidas relacionadas à saúde. Assim, as relações entre dor, aspectos comportamentais, físicos e qualidade de vida na população que envelhece carecem de evidências a fim de prevenir e tratar a dor nessa faixa etária com mais eficiência, verificando-se a relação dos níveis de dores crônicas com níveis de estresse. (SOBRINHO et al., 2019)

A ligação entre dor crônica e componentes afetivos, como depressão e ansiedade, tem sido estabelecida na literatura ao longo dos anos, com estudos que relatam a presença de dor na depressão, na ansiedade e coexistência de ambas na dor crônica. Entre os transtornos psiquiátricos, a depressão maior foi mais amplamente estudada e sua coocorrência foi mais bem estabelecida em pacientes com dor crônica. Estudos de prevalência de comorbidades psiquiátricas associadas à dor crônica referem em primeiro lugar os transtornos de humor, entre os quais os transtornos depressivos alcançam porcentagens entre 30% e 87% dos casos. Entre os transtornos ansiosos, que chegam a 50% dos casos, os mais frequentes são: transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno de estresse pós-traumático. Como sintoma, a ansiedade está presente em 56% dos casos. (PINHEIRO et al., 2014).

A dor crônica afeta os aspectos físico, psicológico e social dos pacientes, além de gerar prejuízos em diferentes âmbitos da sua vida, ocasionado preocupações, sentimento de incapacidade, incertezas e medos na vida dessas pessoas. Quando a

pessoa começa a apresentar grandes níveis de dores, e isso se torna crônico, aos poucos esse indivíduo tende a se isolar e viver em busca de tratamentos médicos para os cuidados necessários. A partir desse novo quadro de vida, existe uma grande tendência de o sujeito minimizar suas relações sociais, afastamento do trabalho, do âmbito familiar e de atividades geradoras de prazer, de forma que isso possa interferir na saúde mental e possivelmente se tornar um preditor do surgimento de possíveis transtornos mentais, tais como a depressão, o estresse e a ansiedade. (MESSIAS et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

A dor crônica de intensidade moderada/grave foi associada a metilação do sítio CpG42 do gene *NR3C1*, com o aumento da idade e níveis baixos de cortisol.

Deve-se considerar o aumento da expectativa de vida do brasileiro, já que, quanto maior a idade, há mais casos de doenças propensas a causar dor crônica, bem como uma possível relação entre o hipocortisolismo e a evolução da dor. Todos esses achados podem subsidiar políticas de saúde pública e focadas na atenção às pessoas com dor crônica.

Assim, os achados evidenciam envolvimento epigenético na regulação do eixo HPA em associação com a dor crônica e sugerem a necessidade de se buscar novas evidências em relação aos mecanismos que explicam a dor crônica, sobretudo do ponto de vista epigenético, pois as mesmas poderão trazer subsídios para prevenção e controle da dor crônica visando indivíduos com o perfil encontrado nesse estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

AROE, E. N. et al. Could epigenetics help explain racial disparities in chronic pain? **J Pain Res**, v. 12, p. 701-710, 2019.

ASSIS, D. A.; RESENDE, D. V.; MARZIALE, M. H. P. Associação entre turnos de trabalho, níveis de cortisol salivar, estresse e fadiga em enfermeiros: revisão integrativa. **Esc Anna Nery**, v. 22, n. 1, p. 1-7, 2018.

BORÇOI, A. R. et al. Food and nutritional insecurity is associated with depressive symptoms mediated by *NR3C1* gene promoter 1F methylation. **Stress**, v. 1, n. 8, 2021.

BRAITHWAITE, E. C. et al. Maternal prenatal depressive symptoms predict infant *NR3C1* 1F and BDNF IV DNA methylation. **Epigenetics**, v. 10, n. 5, p. 408–417, 2015.

BUSTAMANTE, A. C., et al. Glucocorticoid receptor DNA methylation, childhood maltreatment and major depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 26, n. 1, p.181-188, 2016.

CARRILLO, C. et al. La epigenética en el tratamiento del dolor. **Rev Soc Esp Dolor**, v. 25, n. 3, p. 166-169, 2018.

CIPRIANO, A.; ALMEIDA, D. B.; VALL, J. Perfil do paciente com dor crônica atendido em um ambulatório de dor de uma grande cidade do sul do Brasil. **Rev Dor**, v. 12, n. 4, p. 297-300, 2011.

CLEELAND, C. S. **The Brief Pain Inventory User Guide**. University of Texas, 2009. Disponível em: <https://www.mdanderson.org/research/departments-labs-institutes/departments-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/brief-pain-inventory.html>

CONTI, C. L. et al. Factors associated with depressive symptoms among rural residents from remote areas. **Community Ment Health J.**, v. 56, p. 1292-1297, 2020.

DASKALASKIS, N. P. et al. Site-specific methylation changes in the glucocorticoid receptor exon 1F promoter in relation to life adversity: systematic review of contributing factors. *Front Neurosci*, vol 8 (369), 2014.

DENK, F.; MC MAHON, S. B.. Chronic pain: emerging evidence for the involvement of epigenetics. *Neuron*, v. 73, n.3, p. 435–444, 2012.

DESANTANA, J. M. et al. Definição de dor revisada após quatro décadas. *BrJp*, v. 3, n. 3, p. 197-198, 2020.

FERRETTI, F. et al. Quality of life in the elderly with and without chronic pain. *Br J Pain*, v. 1, n. 2, p. 111-115, 2018.

FREITAS, F. V. et al. Psychosocial stress and central adiposity: A Brazilian study with a representative sample of the public health system users. *Plos One*, v. 13, n. 7, p. 1–14, 2018.

GALLAGHER, D. et al. Healthy percentage body fat ranges: An approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr.*, v. 72, n. 3, p. 694-701, 2000.

GOMES-OLIVEIRA, M. H. et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Journal of the Brazilian Psychiatric Association*, v. 34, n. 4, p. 389–394, 2012.

HABIB, A. M. et al. A novel human pain insensitivity disorder caused by a point mutation in *ZFHX2*. *Brain*, v. 141, p. 365-376, 2018.

HONG, S. et al. Epigenetic regulation of genes that modulate chronic stress-induced visceral pain in the peripheral nervous system. *Gastroenterology*, v. 148, n. 1, p. 148-157, 2015.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Ministério do Planejamento. **Orçamento e Gestão. Pesquisa de Orçamentos Familiares – POF 2008/2009. Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil.** 130 p., 2009.

IGNATTI, C. Resultados parciais da aplicação de toque terapêutico em portadores de dores crônicas. **Braz J Hea**, v. 1, n. 1, p. 193-200, 2018.

JACKSON-KOKU, G. Beck depression inventory. **Occupational Medicine**, v. 66, n. 2, p. 174–175, 2016.

KNAAP, L. J. et al. Glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) methylation following stressful events between birth and adolescence. The TRAILS study. **Transl Psychiatry**, v. 4, p. 1-7, 2014.

LABONTÉ, B. et al. Differential glucocorticoid receptor exon 1(B), 1(C), and 1(H) expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse. **Biol. Psychiatry**, v. 72, p. 41–48, 2012.

LIANG, L. et al. Epigenetic regulation of chronic pain. **Epigenomics**, v. 7, n. 2, p. 235–245, 2015.

LIVSHITS G. et al. Genome-wide methylation analysis of a large population sample shows neurological pathways involvement in chronic widespread musculoskeletal pain. **Pain**, v. 158, n. 6, p. 1053-1062, 2017.

MACEDO, J. A. et al. Glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia patients: Decreased expression of corticosteroid receptors and glucocorticoid-induced leucine zipper. **Psychoneuroendocrinology**, v. 33, n. 6, p. 799-809, 2008.

MASSART, R. et al. Overlapping signatures of chronic pain in the DNA methylation landscape of prefrontal cortex and peripheral T cells. **Sci Rep**, v. 6 (19615), 2016.

MATSUDA, J. B. et al. Polimorfismos dos genes do receptor de serotonina (*5-HT2A*) e da catechol-O-metiltransferase (*COMT*): Fatores desencadeantes da fibromialgia? **Rev Bras Reumatol.**, v. 50, n. 2, p. 141-149, 2010.

MC GOWAN et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. **Nat Neurosci**, v. 12, 342–348, 2009.

MESSIAS, C. R. et al. Dor crônica, depressão, saúde geral e suporte social em pacientes fibromiálgicos e oncológicos. **Psicologia e Saúde**, v. 12, n. 4, p. 41-51, 2020.

NASCIMENTO, I. S.; MIZIARA, C. S. M. G. Disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal na dor crônica generalizada: uma análise da literatura com enfoque pericial. **Saúde, Ética & Justiça**, v. 20, n. 1, p. 29-36, 2015.

OBERLANDER, T.F. et al. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) and infant cortisol stress responses. **Epigenetics**, v. 3, n. 2, p. 97–106, 2008.

PALMA-GUDIÉL, H. et al. Glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality: A critical review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 55, n. 1, p. 520–535, 2015.

PÉREZ-ESCAMILLA, R.; SEGALL-CORRÊA, A. M. Food insecurity measurement and indicators. **Revista de Nutrição**, v. 21, p. 15-26, 2008.

PERROUD, N. et al. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. **Transl. Psychiatry**, v. 12, n. 1, 2011.

PERROUD, N. et al. The Tutsi genocide and transgenerational transmission of maternal stress: epigenetics and biology of the HPA axis. **World J. Biol. Psychiatry**, v. 15, p. 334–345, 2014.

PINHEIRO, R. C. et al. Prevalência de sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com dor crônica. **J Bras Psiquiatr**, v. 63, n. 3, p. 213-219, 2014.

RIBEIRO, S. S.; MOTTA, E. A. P. Associação entre a síndrome de Burnout e o hormônio cortisol. **Rev Ciênc Saúde**, v. 16, n. 2, p. 87-93, 2014.

SALAZAR, L. A. et al. Optimized procedure for DNA isolation from fresh and cryopreserved clotted human blood useful in clinical molecular testing. **Clinical chemistry**, v. 44, n. 8, p. 1748–1750, 1998.

SEGALL-CORRÊA, A. M.; MARIN-LEON, L. A. Segurança Alimentar no Brasil: Proposição e Usos da Escala Brasileira de Medida da Insegurança Alimentar (EBIA) de 2003 a 2009. **Segurança Alimentar e Nutricional**, v. 16, n. 2, p. 1-19, 2009.

SIAMATRAS, T.D.; STRATAKIS, C. A. *NR3C1* (nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1/glucocorticoid receptor). **Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology e Haematology**. National Institute of Child Health and Development Human (NICHFD), 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/all/?term=NR3C1>

SMITH, S. B. et al. Potential genetic risk factors for chronic TMD: Genetic associations from the OPPERA case control study. **J Pain**, v. 12, n. 1, p. 92-101, 2012.

SOBRINHO, A. C. S., et al. Associação de dor crônica com força, níveis de estresse, sono e qualidade de vida em mulheres acima de 50 anos. **Fisioter Pesqui.**, v. 26, n. 2, p. 170-177, 2019.

SBEM – SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **Nota de Esclarecimento sobre “Fadiga Adrenal”**. SBEM Nacional, 2017. Disponível em: https://www.endocrino.org.br/media/uploads/fadiga_adrenal_-_sbem_2016_-_final.pdf

SBED – SOCIEDADE BRASILEIRA PARA ESTUDO DA DOR (SBED). **Campanha Nacional pelo Tratamento e Controle da Dor Aguda e Crônica**. São Paulo: SBED, 2018. Disponível em: <https://sbed.org.br/wp-content/uploads/2019/01/CAMPANHA-NACIONAL-PELO-TRATAMENTO-E-CONTROLE-DA-DOR-AGUDA-E-CR%C3%94NICA-3-MB.pdf>

SCHMIDT, A. P.; SCHMIDT, S. R. G. Behavior of ion channels controlled by electric potential difference and of Toll-type receptors in neuropathic pain pathophysiology. **Rev Dor**, v. 17, n. 1, p. 43-45, 2016.

SOUZA, M. C. L. A. et al. *NR3C1* polymorphisms in brazilians of caucasian, african, and asian ancestry: glucocorticoid sensitivity and genotype association. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 58, n. 1, p. 53-61, 2014.

TRAN, L. et al. Importance of epigenetic mechanisms in visceral pain induced by chronic water avoidance stress. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 6, p. 898-906, 2013.

WEAVER, I.C.G. et al. Epigenetic programming by maternal behavior. **Nat Neurosci**, v. 7, p. 847–854, 2004.

WHO – World Health Organization. **Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic**. WHO, 2000. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>

WILLEMANN, J. R. et al. Análise da qualidade de vida em idosos com dor crônica. **Gestão e Saúde**, v. 14, n. 2, p. 20-27, 2016.

4 CONCLUSÃO GERAL

A evidência de um perfil, conforme o encontrado nesse estudo, para indivíduos com dor crônica, demonstra-se como um importante achado, que pode subsidiar estratégias de saúde direcionadas na prevenção e controle da dor crônica.

Associado a isso, a evidência da metilação do gene *NR3C1* entre os indivíduos com dor crônica, sobretudo entre aqueles com idade superior a quarenta anos e níveis baixos de cortisol, traz à tona a necessidade de se buscar novas evidências em relação aos mecanismos que explicam a dor crônica, sobretudo do ponto de vista genético/epigenético, possibilitando uma melhor abordagem e qualidade de vida aos indivíduos que apresentam a mesma.

5 REFERÊNCIAS

ANACKER, C. et al. The glucocorticoid receptor: Pivot of depression and of antidepressant treatment? **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 3, p. 415–425, 2014.

ARCHANJO, F. G.; SILVA, E. P. Pângnese, genes, epigênese. **História, Ciências, Saúde**, v. 24, n. 3, p. 707-726, jul./set. 2017.

ARGENTIERI, M. A. et al. Epigenetic Pathways in Human Disease: The Impact of DNA Methylation on Stress-Related Pathogenesis and Current Challenges in Biomarker Development. **EBioMedicine**, v. 18, p. 327-350, 2017.

AROE, E. N. et al. Could epigenetics help explain racial disparities in chronic pain? **J Pain Res**, v. 12, p. 701-710, 2019.

ASSIS, D. A.; RESENDE, D. V.; MARZIALE, M. H. P. Associação entre turnos de trabalho, níveis de cortisol salivar, estresse e fadiga em enfermeiros: revisão integrativa. **Esc Anna Nery**, v. 22, n. 1, p. 1-7, 2018.

BORÇOI, A. R. et al. Risk factors for depression in adults: *NR3C1* DNA methylation and lifestyle association. **J Psychiatr Res.**, v. 121, p. 24-30, 2020.

BORÇOI, A. R. et al. Food and nutritional insecurity is associated with depressive symptoms mediated by *NR3C1* gene promoter 1F methylation. **Stress**, v. 1, n. 8, 2021.

BRAITHWAITE, E. C. et al. Maternal prenatal depressive symptoms predict infant *NR3C1* 1F and BDNF IV DNA methylation. **Epigenetics**, v. 10, n. 5, p. 408–417, 2015.

BUSTAMANTE, A. C., et al. Glucocorticoid receptor DNA methylation, childhood maltreatment and major depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 26, n. 1, p.181-188, 2016.

CARGNIN, Z. A. et al. Incapacidade funcional e intensidade da dor na lombalgia crônica inespecífica em trabalhadores de enfermagem. **Cogitare enferm.**, v. 24, n. 1, p. 1-12, 2019.

CARRILLO, C. et al. La epigenética en el tratamiento del dolor. **Rev Soc Esp Dolor**, v. 25, n. 3, p. 166-169, 2018.

CARVALHO, R. C. et al. Prevalence and characteristics of chronic pain in Brazil: national internet-based survey study. **Br J Pain**, v. 1, n. 4, p. 331-338, 2018.

CHEN, D. et al. A review of DNA methylation in depression. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 43, n. 1, p. 39–46, 2017.

CIPRIANO, A.; ALMEIDA, D. B.; VALL, J. Perfil do paciente com dor crônica atendido em um ambulatório de dor de uma grande cidade do sul do Brasil. **Rev Dor**, v. 12, n. 4, p. 297-300, 2011.

CLEELAND, C. S. **The Brief Pain Inventory User Guide**. University of Texas, 2009. Disponível em: <https://www.mdanderson.org/research/departments-labs-institutes/departments-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/brief-pain-inventory.html>

CONTI, C. L.; SILVA-CONFORTI, A. M. A. A Brief Review on Epigenetic Aspects involved in Depression. **Biology and Medicine**, v. 8, n. 5 (315), 2016.

CONTI, C. L. et al. Factors associated with depressive symptoms among rural residents from remote areas. **Community Ment Health J.**, v. 56, p. 1292-1297, 2020.

DACORSO, L. M.; DACORSO, S. T. M. Dores crônicas na atualidade. **Estudos de Psicanálise**, n. 50, p. 87-94, 2018.

DASKALASKIS, N. P. et al. Site-specific methylation changes in the glucocorticoid receptor exon 1F promoter in relation to life adversity: systematic review of contributing factors. **Front Neurosci**, vol 8 (369), 2014.

DENK, F.; MC MAHON, S. B.. Chronic pain: emerging evidence for the involvement of epigenetics. **Neuron**, v. 73, n.3, p. 435–444, 2012.

DE HEER, E. W. et al. The association of depression and anxiety with pain: A study from NESDA. **PLoS ONE**, v. 9, n. 12, 2014.

DE SANTANA, J. M. et al. Definição de dor revisada após quatro décadas. **BrJp**, v. 3, n. 3, p. 197-198, 2020.

DE SOLA, J.; et al. Development of a mobile phone addiction craving scale and its validation in a Spanish adult population. **Frontiers in Psychiatry**, v. 8 (90), 2017.

FERRETTI, F. et al. Quality of life in the elderly with and without chronic pain. **Br J Pain**, v. 1, n. 2, p. 111-115, 2018

FREITAS, F. V. et al. Psychosocial stress and central adiposity: A Brazilian study with a representative sample of the public health system users. **Plos One**, v. 13, n. 7, p. 1–14, 2018.

FREITAS-SILVA, L. R.; ORTEGA, F. J. G. A epigenética como nova hipótese etiológica no campo psiquiátrico contemporâneo. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 3, p. 765-786, 2014.

FUCHIKAMI, M. et al. DNA methylation profiles of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression. **PLoS ONE**, v. 6, n. 8 (e23881), 2011.

GALLAGHER, D. et al. Healthy percentage body fat ranges: An approach for developing guidelines based on body mass index. **Am J Clin Nutr.**, v. 72, n. 3, p. 694-701, 2000.

GENEEN, L. J. et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 4, 2017.

GOMES-OLIVEIRA, M. H. et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. **Journal of the Brazilian Psychiatric Association**, v. 34, n. 4, p. 389–394, 2012.

GUEST, F. L. et al. Os efeitos do estresse na função do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal em indivíduos com esquizofrenia. **Rev Psiq Clín.**, v. 40, n. 1, p. 20-27, 2013.

HABIB, A. M. et al. A novel human pain insensitivity disorder caused by a point mutation in *ZFHX2*. **Brain**, v. 141, p. 365-376, 2018.

HONG, S. et al. Epigenetic regulation of genes that modulate chronic stress-induced visceral pain in the peripheral nervous system. **Gastroenterology**, v. 148, n. 1, p. 148-157, 2015.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Ministério do Planejamento. **Orçamento e Gestão. Pesquisa de Orçamentos Familiares – POF 2008/2009. Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil.** 130 p., 2009.

IGNATTI, C. Resultados parciais da aplicação de toque terapêutico em portadores de dores crônicas. **Braz J Hea**, v. 1, n. 1, p. 193-200, 2018.

JACKSON-KOKU, G. Beck depression inventory. **Occupational Medicine**, v. 66, n. 2, p. 174–175, 2016.

JANEIRO, I. M. I. **Fisiologia da Dor.** 2017. 63 p. Dissertação (Mestrado em Ciências e Tecnologias da Saúde) – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2017.

JURUENA, M. F.; CLEARE, A. J. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticóides e sua importância na depressão. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 26, n. 3, p. 189-201, 2004.

KANG, H. J. et al. Longitudinal associations between glucocorticoid receptor methylation and late-life depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 84, n. 1, p. 56–62, 2018.

KNAAP, L. J. et al. Glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) methylation following stressful events between birth and adolescence. The TRAILS study. **Transl Psychiatry**, v. 4, p. 1-7, 2014.

KOSMINSKY, M.; NASCIMENTO, M. G.; OLIVEIRA, G. N. S. Estresse financeiro e dor, o que surge após uma crise econômica? Revisão integrativa. **BrJp**, v. 3, n. 3, p. 280-284, 2020.

LABONTÉ, B. et al. Differential glucocorticoid receptor exon 1(B), 1(C), and 1(H) expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse. **Biol. Psychiatry**, v. 72, p. 41–48, 2012.

LERMAN, S. F. et al. Longitudinal associations between depression, anxiety, pain, and pain-related disability in chronic pain patients. **Psychosomatic Medicine**, v. 77, n. 3, p. 333-341, 2015.

LIANG, L. et al. Epigenetic regulation of chronic pain. **Epigenomics**, v. 7, n. 2, p. 235–245, 2015.

LIVSHITS G. et al. Genome-wide methylation analysis of a large population sample shows neurological pathways involvement in chronic widespread musculoskeletal pain. **Pain**, v. 158, n. 6, p. 1053-1062, 2017.

MACEDO, J. A. et al. Glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia patients: Decreased expression of corticosteroid receptors and glucocorticoid-induced leucine zipper. **Psychoneuroendocrinology**, v. 33, n. 6, p. 799-809, 2008.

MASSART, R. et al. Overlapping signatures of chronic pain in the DNA methylation landscape of prefrontal cortex and peripheral T cells. **Sci Rep**, v. 6 (19615), 2016.

MATSUDA, J. B. et al. Polimorfismos dos genes do receptor de serotonina (*5-HT2A*) e da catechol-O-metiltransferase (*COMT*): Fatores desencadeantes da fibromialgia? **Rev Bras Reumatol.**, v. 50, n. 2, p. 141-149, 2010.

MC GOWAN et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. **Nat Neurosci**, v. 12, 342–348, 2009.

MC WILLIAMS, L. A.; COX, B. J.; ENNS, M. W. Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: An examination in a nationally representative sample. **Pain**, v. 106, n. 1, p. 127-133, 2003.

MESSIAS, C. R. et al. Dor crônica, depressão, saúde geral e suporte social em pacientes fibromiálgicos e oncológicos. **Psicologia e Saúde**, v. 12, n. 4, p. 41-51, 2020.

NASCIMENTO, I. S.; MIZIARA, C. S. M. G. Disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal na dor crônica generalizada: uma análise da literatura com enfoque pericial. **Saúde, Ética & Justiça**, v. 20, n. 1, p. 29-36, 2015.

NICHOLAS, M. et al. The ISAP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. **Pain**, v. 169, n. 1, p. 28-37, 2019.

OBERLANDER, T.F. et al. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) and infant cortisol stress responses. **Epigenetics**, v. 3, n. 2, p. 97–106, 2008.

OLIVEIRA, M. A. S.; FERNANDES, R. S. C.; DAHER, S. S. Impacto do exercício na dor crônica. **Rev Bras Med Esporte**, v. 20, n. 3, p. 200-203, 2014.

PAK, D. J. et al. Chronification of pain: mechanisms, current understanding, and clinical implications. **Curr Pain Headache Rep.**, v. 22, n. 2, 2018.

PALMA-GUDIÉL, H. et al. Glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality: A critical review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 55, n. 1, p. 520–535, 2015.

PÉREZ-ESCAMILLA, R.; SEGALL-CORRÊA, A. M. Food insecurity measurement and indicators. **Revista de Nutrição**, v. 21, p. 15-26, 2008.

PERROUD, N. et al. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. **Transl. Psychiatry**, v. 12, n. 1, 2011.

PERROUD, N. et al. The Tutsi genocide and transgenerational transmission of maternal stress: epigenetics and biology of the HPA axis. **World J. Biol. Psychiatry**, v. 15, p. 334–345, 2014.

PHILLIPS, C. et al. Prioritising pain in policy making: The need for a whole systems perspective. **Health Policy**, v. 88, n. 2-3, p. 166-175, 2008.

PIMENTA, C. A. M.; KOIZUMI, M. S.; TEIXEIRA, M. J. Dor, depressão e conceitos culturais. **Arq Neuro-Psiquiatr**, v. 55, n. 3, p. 364-369, 1997.

PINHEIRO, R. C. et al. Prevalência de sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com dor crônica. **J Bras Psiquiatr**, v. 63, n. 3, p. 213-219, 2014.

RADTKE, K. M. et al. Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. **Translational Psychiatry**, v. 1, n. 7, p. 1–6, 2011.

RAYNER, L. et al. Depression in patients with chronic pain attending a specialized pain treatment centre: Prevalence and impact on health care costs. **Pain**, v. 157, p. 1472-1479, 2016.

RIBEIRO, S. S.; MOTTA, E. A. P. Associação entre a síndrome de Burnout e o hormônio cortisol. **Rev Ciênc Saúde**, v. 16, n. 2, p. 87-93, 2014.

SALAZAR, L. A. et al. Optimized procedure for DNA isolation from fresh and cryopreserved clotted human blood useful in clinical molecular testing. **Clinical Chemistry**, v. 44, n. 8, p. 1748–1750, 1998.

SANTOS, F. A. et al. Prevalência de dor crônica e sua associação com a situação sociodemográfica e atividade física no lazer em idosos de Florianópolis, Santa Catarina: estudo de base populacional. **Rev Bras Epidemiol.**, v. 18, n. 1, p. 234-247, 2015.

SCHMIDT, A. P.; SCHMIDT, S. R. G. Behavior of ion channels controlled by electric potential difference and of Toll-type receptors in neuropathic pain pathophysiology. **Rev Dor**, v. 17, n. 1, p. 43-45, 2016.

SEGALL-CORRÊA, A. M.; MARIN-LEON, L. A Segurança Alimentar no Brasil: Proposição e Usos da Escala Brasileira de Medida da Insegurança Alimentar (EBIA) de 2003 a 2009. **Segurança Alimentar e Nutricional**, v. 16, n. 2, p. 1-19, 2009.

SIAMATRAS, T.D.; STRATAKIS, C. A. *NR3C1* (nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1/glucocorticoid receptor). **Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology e Haematology**. National Institute of Child Health and Development Human (NICHFD), 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/all/?term=NR3C1>

SILVEIRA, M. M.; PASQUALOTTI, A.; COLUSSI, E. L. Prevalência de dor crônica em adultos e idosos. **Rev Bras de Ciências da Saúde**, v. 10, n. 31, p. 39-44, 2012.

SMITH, S. B. et al. Potential genetic risk factors for chronic TMD: Genetic associations from the OPPERA case control study. **J Pain**, v. 12, n. 1, p. 92-101, 2012.

SOBRINHO, A. C. S., et al. Associação de dor crônica com força, níveis de estresse, sono e qualidade de vida em mulheres acima de 50 anos. **Fisioter Pesqui.**, v. 26, n. 2, p. 170-177, 2019.

SBEM – SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **Nota de Esclarecimento sobre “Fadiga Adrenal”**. SBEM Nacional, 2017. Disponível em: https://www.endocrino.org.br/media/uploads/fadiga_adrenal_-_sbem_2016_-_final.pdf

SBED – SOCIEDADE BRASILEIRA PARA ESTUDO DA DOR (SBED). **Campanha Nacional pelo Tratamento e Controle da Dor Aguda e Crônica**. São Paulo: SBED, 2018. Disponível em: <https://sbed.org.br/wp-content/uploads/2019/01/CAMPANHA-NACIONAL-PELO-TRATAMENTO-E-CONTROLE-DA-DOR-AGUDA-E-CR%C3%94NICA-3-MB.pdf>

SNEDDON, L. U. Comparative Physiology of Nociception and Pain. **Physiology (Bethesda)**, v. 33, n. 1, p. 63-73, 2018.

SOUSA, L. A. O. et al. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 34, n. 4, p. 1-14, 2018.

SOUZA, M. C. L. A. et al. *NR3C1* polymorphisms in brazilians of caucasian, african, and asian ancestry: glucocorticoid sensitivity and genotype association. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 58, n. 1, p. 53-61, 2014.

SOUZA, D. F. S.; HÄFELE, V.; SIQUEIRA, F. V. Dor crônica e nível de atividade física em usuários das unidades básicas de saúde. **Rev Bras Ativ Fís Saude**, v. 24, p. 1-10, 2019.

TEIXEIRA, M. J. Dor e depressão. **Neurociências**, São Paulo, v. 14, n. 2, p. 44-53, abr./jun. 2016.

TRAN, L. et al. Importance of epigenetic mechanisms in visceral pain induced by chronic water avoidance stress. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 6, p. 898-906, 2013.

TREEDE, R. D. et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). **Pain**, v. 160, n. 1, p. 19-27, 2019.

UDDIN, M. et al. Adolescent depression linked to socioeconomic status? Molecular approaches for revealing premorbid risk factors. **BioEssays**, v. 39, n. 3, 2017.

WATKEYS, O. J. et al. Glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) DNA methylation in association with trauma, psychopathology, transcript expression, or genotypic variation: A systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, Sydney, v. 95, p. 85-122, dez. 2018.

WEAVER, I.C.G. et al. Epigenetic programming by maternal behavior. **Nat Neurosci**, v. 7, p. 847–854, 2004.

WHITTY, P.; GILBODY, S. NICE, but will they help people with depression? The new National Institute for Clinical Excellence depression guidelines. **British Journal of Psychiatry**, v. 186, p. 17-178, 2005.


WHO – World Health Organization. **Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic**. WHO, 2000. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>

WILLEMANN, J. R. et al. Análise da qualidade de vida em idosos com dor crônica. **Gestão e Saúde**, v. 14, n. 2, p. 20-27, 2016.

YEHUDA, R. et al. Lower Methylation of Glucocorticoid Receptor Gene Promoter 1F in Peripheral Blood of Veterans with Posttraumatic Stress Disorder. **Biological Psychiatry**, v. 77, n. 4, p. 356–364, 2015.

6 ANEXOS

ANEXO 1: Comprovante de aprovação do Comitê de Ética

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE/UFES</p> </div> <div style="text-align: right;">  </div> </div>								
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP								
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA								
<p>Título da Pesquisa: Impacto do programa de capacitação de agentes SUS no estado nutricional de vitamina D e sua relação com obesidade, depressão, câncer, metilação do Receptor do Glucocorticoide e avaliação de hipovitaminose D na população da região do Capixaba</p> <p>Pesquisador: ADRIANA MADEIRA ALVARES DA SILVA</p> <p>Área Temática: Genética Humana; (Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);</p> <p>Versão: 3</p> <p>CAAE: 52830216.5.0000.5060</p> <p>Instituição Proponente: CENTRO DE CIENCIAS AGRARIAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO</p> <p>Patrocinador Principal: Financiamento Próprio</p>								
DADOS DO PARECER								
Número do Parecer: 1.574.160								
<p>Apresentação do Projeto:</p> <p>Pesquisador responsável: ADRIANA MADEIRA ALVARES DA SILVA</p> <p>Instituição: CENTRO DE CIENCIAS AGRARIAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPIRITO SANTO-CCA-UFES</p> <p>Finalidade: PPSUS</p> <p>Curso: Biologia/Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia/RENORBIO da UFES</p>								
<p>JUSTIFICATIVA: A vitamina D é um hormônio esteroide que atua como fator de transcrição nuclear que exerce papel importante no metabolismo ósseo, com propriedades anti-inflamatórias e moduladoras do sistema imune. Estudos recentes mostram uma correlação entre níveis baixos de vitamina D e o aparecimento de doenças, incidência de câncer e mortalidade, e doenças autoimunes. A fonte mais importante para sua obtenção é o sol, que contribui com 80 a 90% na produção da vitamina, apenas cerca de 10 a 20% provém dos alimentos. Ocorre que a com descoberta de que a radiação ultravioleta do sol poderia provocar câncer de pele, associada ao estilo de vida e trabalho, em locais sem insolação, levou grande parte da população mundial a</p>								
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;">Endereço: Av. Marechal Campos 1408</td> <td style="border: none;">CEP: 29.040-091</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Bairro: S/N</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;">UF: ES</td> <td style="border: none;">Município: VITORIA</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Telefone: (27)3335-7211</td> <td style="border: none;">E-mail: cep@cca.ufes.br</td> </tr> </table>	Endereço: Av. Marechal Campos 1408	CEP: 29.040-091	Bairro: S/N		UF: ES	Município: VITORIA	Telefone: (27)3335-7211	E-mail: cep@cca.ufes.br
Endereço: Av. Marechal Campos 1408	CEP: 29.040-091							
Bairro: S/N								
UF: ES	Município: VITORIA							
Telefone: (27)3335-7211	E-mail: cep@cca.ufes.br							

ANEXO 2: Inventário Resumido da Dor

INVENTÁRIO RESUMIDO DE DOR ADAPTADO (FORMULÁRIO ABREVIADO)

Nome: _____ Data: ____/____/____

<p>1. Nas figuras, marque as áreas onde sente dor. Coloque um X na zona que lhe dói mais.</p> <div style="text-align: center;"> </div>											
<p>2. Circule o número que melhor descreve a pior dor que você sentiu nas últimas 24hs:</p> <p>Sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível</p>											
<p>3. Circule o número que melhor descreve a dor mais fraca que você sentiu nas últimas 24hs:</p> <p>Sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível</p>											
<p>4. Circule o número que melhor descreve a média de sua dor:</p> <p>Sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível</p>											
<p>5. Circule o número que mostra quanta dor ocorre agora:</p> <p>Sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível</p>											
<p>6. Nas últimas 24hs, qual a intensidade de melhora proporcionada pelos tratamentos ou medicações? Circule a porcentagem que melhor o demonstra alívio que você obteve:</p> <p>Sem alívio 0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100% Alívio completo</p>											
<p>7. Circule o número que descreve como nas últimas 24hs a dor interferiu na sua:</p>											
<p>Atividade geral</p> <p>Não interferiu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente</p>											
<p>Disposição</p> <p>Não interferiu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente</p>											
<p>Capacidade de andar a pé</p> <p>Não interferiu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente</p>											
<p>Trabalho normal (inclui tanto o trabalho doméstico como o trabalho fora de casa)</p> <p>Não interferiu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente</p>											
<p>Relação com outras pessoas</p> <p>Não interferiu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente</p>											
<p>Sono</p> <p>Não interferiu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente</p>											
<p>Prazer de viver</p> <p>Não interferiu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente</p>											

ANEXO 3: Inventário de Depressão de Beck – II

BDI _____ Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.**

<p>1 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste. 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto. 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.</p> <p>2 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro. 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro. 2 Acho que nada tenho a esperar. 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.</p> <p>3 0 Não me sinto um fracasso. 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum. 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos. 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.</p> <p>4 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes. 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes. 2 Não encontro um prazer real em mais nada. 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.</p> <p>5 0 Não me sinto especialmente culpado. 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo. 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo. 3 Eu me sinto sempre culpado.</p> <p>6 0 Não acho que esteja sendo punido. 1 Acho que posso ser punido. 2 Creio que vou ser punido. 3 Acho que estou sendo punido.</p> <p>7 0 Não me sinto decepcionado consigo mesmo. 1 Estou decepcionado consigo mesmo. 2 Estou enojado de mim. 3 Eu me odeio.</p>	<p>8 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros. 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros. 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas. 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.</p> <p>9 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar. 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p> <p>10 0 Não choro mais que o habitual. 1 Choro mais agora do que costumava. 2 Agora, choro o tempo todo. 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.</p> <p>11 0 Não sou mais irritado agora do que já fui. 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava. 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo. 3 Não me irrito mais com coisas que costumavam me irritar.</p> <p>12 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas. 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar. 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas. 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.</p> <p>13 0 Tomo decisões tão bem quanto antes. 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava. 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes. 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ANEXO 3: Inventário de Depressão de Beck – II (continuação)

<p>14 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes. 1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo. 2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo. 3 Acredito que pareço feio.</p> <p>15 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes. 1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa. 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa. 3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho.</p> <p>16 0 Consigo dormir tão bem como o habitual. 1 Não durmo tão bem como costumava. 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir. 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.</p> <p>17 0 Não fico mais cansado do que o habitual. 1 Fico cansado mais facilmente do que costumava. 2 Fico cansado em fazer qualquer coisa. 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.</p> <p>18 0 O meu apetite não está pior do que o habitual. 1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser. 2 Meu apetite é muito pior agora. 3 Absolutamente não tenho mais apetite.</p>	<p>19 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente. 1 Perdi mais do que 2 quilos e meio. 2 Perdi mais do que 5 quilos. 3 Perdi mais do que 7 quilos.</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p> <p>20 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual. 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação. 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa. 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.</p> <p>21 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo. 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava. 2 Estou muito menos interessado por sexo agora. 3 Perdi completamente o interesse por sexo.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------


_____ Subtotal da Página 2

_____ Subtotal da Página 1

_____ Score Total.

ANEXO 4: Comprovante de submissão de artigo 1

29/05/2018 ScholarOne Manuscripts

 **Annals of Human Biology**

[Home](#)

[Author](#)

[Review](#)

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to
Annals of Human Biology

Manuscript ID
TAHB-2018-0141

Title
BDNF: A gene of multiple and relevant associations

Authors
Castelo Branco, Alexandre
Louro, Iuri Drumond
Conforti, Adriana

Date Submitted
29-May-2018

[Author Dashboard](#)

© Clarivate Analytics | © ScholarOne, Inc., 2018. All Rights Reserved.

ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.
ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

[@ScholarOneNews](#) | [System Requirements](#) | [Privacy Statement](#) | [Terms of Use](#)

ANEXO 5: Comprovante de submissão de artigo 2

08/07/2021

Email – Alexandre Lima Castelo Branco – Outlook

[Biosci. J.] Submission Acknowledgement

Bioscience Journal <ojs@dirbi.ufu.br>

Qui, 08/07/2021 15:23

Para: Alexandre Lima Castelo Branco <xande.fisio@hotmail.com>

Alexandre Lima Castelo Branco:

Thank you for submitting the manuscript, "Chronic Pain and its Relation to Socioeconomic, Health and Lifestyle Factors: A Qualitative Study with Users of the Public Health System" to Bioscience Journal . With the online journal management system that we are using, you will be able to track its progress through the editorial process by logging in to the journal web site:

Manuscript URL:

<http://www.seer.ufu.br/index.php/biosciencejournal/authorDashboard/submission/62237>

Username: castelobranco1

If you have any questions, please contact me. Thank you for considering this journal as a venue for your work.

Bioscience Journal