

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia**

Elaine Cristina Fontes de Oliveira

**IMPACTO DE UMA INTERVENÇÃO BASEADA EM MINDFULNESS EM  
BIOMARCADORES DO ESTRESSE E SINTOMAS PSICOLÓGICOS EM  
MULHERES COM PERDA GESTACIONAL DE REPETIÇÃO: UM ENSAIO  
CLÍNICO RANDOMIZADO**

Belo Horizonte

2025

Elaine Cristina Fontes de Oliveira

**IMPACTO DE UMA INTERVENÇÃO BASEADA EM MINDFULNESS EM  
BIOMARCADORES DO ESTRESSE E SINTOMAS PSICOLÓGICOS EM  
MULHERES COM PERDA GESTACIONAL DE REPETIÇÃO: UM ENSAIO  
CLÍNICO RANDOMIZADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor. Área de Concentração: Resposta inflamatória à agressão tecidual.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Marcos dos Reis

Co-orientadora: Profa. Dra. Sara de Pinho Cunha Paiva

Belo Horizonte

2025

OL48i Oliveira, Elaine Cristina Fontes de.  
Impacto de uma intervenção baseada em Mindfulness em Biomarcadores do estresse e sintomas psicológicos em mulheres com perda gestacional de repetição [recurso eletrônico]: um ensaio clínico randomizado. / Elaine Cristina Fontes de Oliveira. -- Local: 2025.  
107f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Fernando Marcos dos Reis.  
Coorientador (a): Sara de Pinho Cunha Paiva.  
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia.  
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Aborto Habitual. 2. Hidrocortisona. 3. Depressão. 4. Estresse Psicológico. 5. Protocolos Clínicos. 6. Dissertação Acadêmica. I. Reis, Fernando Marcos dos. II. Paiva, Sara de Pinho Cunha. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WQ 225

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

#### ATA DE DEFESA DE TESE

Às nove horas do dia dezessete de dezembro de dois mil e vinte e cinco, na Faculdade de Medicina, na sala 526, realizou-se a sessão pública para a defesa da Tese de **ELAINE CRISTINA FONTES DE OLIVEIRA**. A presidência da sessão coube ao Prof. Fernando Marcos dos Reis (Orientador) – UFMG. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Fernando Marcos dos Reis (Orientador) – UFMG, Sara de Pinho Cunha Paiva (Coorientadora) – UFMG, Ana Luiza Lunardi Rocha – UFMG, Inês Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro – UFMG, Fernanda Polisseni Souza – UFJF e Antônio Lúcio Teixeira Júnior – Faculdade de Saúde Santa Casa BH. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Tese de Doutorado, intitulada: IMPACTO DE UMA INTERVENÇÃO BASEADA EM MINDFULNESS EM BIOMARCADORES DO ESTRESSE E SINTOMAS PSICOLÓGICOS EM MULHERES COM PERDA GESTACIONAL DE REPETIÇÃO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar aprovada a Tese de Doutorado. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 17 de dezembro de 2025.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Lucio Teixeira Junior, Usuário Externo**, em 17/12/2025, às 17:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Marcos dos Reis, Professor do Magistério Superior**, em 17/12/2025, às 19:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sara de Pinho Cunha Paiva, Professora do Magistério Superior**, em 17/12/2025, às 19:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Luiza Lunardi Rocha Baroni, Servidor(a)**, em 17/12/2025, às 22:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ines Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro, Médica**, em 18/12/2025, às 16:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Polisseni Souza, Usuário Externo**, em 19/12/2025, às 12:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4711625** e o código CRC **DE74838E**.

A todas as mulheres que vivem o luto das perdas gestacionais de repetição e buscam o sonho da maternidade

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos que fizeram parte deste trabalho. Agradeço pela orientação e dedicação do meu orientador, Dr. Fernando Marcos dos Reis e, em especial, à Dra. Sara de Pinho Cunha Paiva, que conduziu com maestria, extrema sensibilidade e sabedoria os grupos de Mindfulness e confiou em mim para a execução de uma tarefa tão importante. Sou grata pelo compartilhamento de conhecimento dos meus queridos colegas Mariana Moreira e Luiz Carlos Thimoteo Domingues do Carmo e a presteza e gentileza nos atendimentos de Glauciane Honório de Paula.

Agradeço a todas as pacientes que participaram desta pesquisa, dedicando seu tempo a um projeto no qual acredito que fará diferença na vida de muitas mulheres que vivenciam perdas gestacionais de repetição.

Agradeço às minhas queridas amigas Ana Luiza Lunardi Rocha e Inês Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro pela generosa oportunidade de participar de projetos de pesquisa e da redação de artigos científicos. Sua confiança e incentivo despertaram em mim uma verdadeira paixão pela escrita acadêmica.

Agradeço ao meu esposo, Guilherme, pelo incentivo ao doutorado, e aos meus filhos Beatriz e Eduardo, que são minha maior fonte de alegria e amor. Agradeço, sobretudo, aos meus pais, Maria Luiza e Eustáquio, pelos bons exemplos de compaixão e amor ao próximo.

Agradeço, acima de tudo e sempre, a Deus: “Tudo posso naquele que me fortalece” (Filipenses 4:13).

## RESUMO

**Introdução:** Mulheres com perda gestacional de repetição (PGR) frequentemente apresentam altos níveis de depressão, ansiedade e estresse, com impacto negativo na qualidade de vida. Nesse contexto, a terapia de atenção plena (mindfulness) tem sido proposta como estratégia para promover bem-estar emocional e melhorar a qualidade de vida dessas mulheres.

**Objetivo:** O objetivo primário deste estudo foi avaliar o impacto de uma Intervenção Baseada em Mindfulness (IBM) nos níveis dos biomarcadores salivares de estresse (cortisol, alfa-amilase e IgA) em mulheres com PGR. Além disso, foram avaliados os sintomas de depressão, estresse e ansiedade, bem como o bem-estar psicológico geral, por meio dos questionários Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse-21 (DASS-21) e Índice Psicológico de Bem-Estar Geral (PGWB-I) antes e após a intervenção.

**Metodologia:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado conduzido com 35 mulheres com histórico de duas ou mais perdas gestacionais, atendidas no Ambulatório de PGR do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). As participantes foram randomizadas por um programa de computador em dois grupos: intervenção (IBM) e controle. A intervenção ocorreu em formato on-line, com duração de oito semanas. Todas as participantes foram avaliadas, antes e após oito semanas da IBM, através da coleta dos biomarcadores salivares e por meio dos questionários DASS-21 e PGWB-I. A análise estatística envolveu a verificação da normalidade das variáveis contínuas, orientando a escolha entre métodos paramétricos (médias, desvios-padrão, teste *t*) ou não paramétricos (medianas, quartis, teste de Mann-Whitney). Variáveis categóricas foram analisadas pelos testes do qui-quadrado ou exato de Fisher. A associação entre as variáveis foi analisada utilizando-se o coeficiente de correlação de Spearman.

**Resultados:** Não foi detectada interação significativa tempo  $\times$  grupo para os biomarcadores salivares de estresse, incluindo cortisol ( $p = 0,672$ ), amilase ( $p = 0,342$ ) e IgA ( $p = 0,148$ ). Porém, foi observada uma interação significativa tempo  $\times$  grupo para a pontuação total do DASS-21 ( $p = 0,018$ ), bem como para as subescalas de depressão ( $p = 0,026$ ) e estresse ( $p = 0,015$ ), indicando que as participantes do grupo de intervenção experimentaram maiores reduções no sofrimento psicológico em comparação com o grupo de controle ao longo do tempo. Em relação ao bem-estar psicológico, interações robustas foram encontradas para a pontuação total do PGWB-I ( $p < 0,001$ ) e para os múltiplos domínios, incluindo ansiedade ( $p = 0,008$ ), depressão ( $p = 0,007$ ), bem-estar

positivo ( $p = 0,001$ ), autocontrole ( $p = 0,007$ ), saúde percebida ( $p = 0,013$ ) e vitalidade ( $p < 0,001$ ), refletindo um amplo impacto benéfico da intervenção na saúde mental. A IBM foi mais eficaz em quem apresentava maior sofrimento inicial ( $r = -0,641$ ;  $p = 0,006$ ) e em mulheres de menor idade ( $r = 0,593$ ;  $p = 0,012$ ). O número de abortos anteriores não influenciou a magnitude da resposta à intervenção ( $r = 0,137$ ;  $p = 0,600$ ).

**Conclusão:** Uma IBM melhorou os desfechos psicossociais autorrelatados em mulheres com PGR, sem evidência de efeito nos biomarcadores salivares de estresse em oito semanas. Esses achados sustentam o valor clínico da IBM no bem-estar e sugerem que mudanças biológicas, se existentes, podem exigir amostras maiores, medidas mais sensíveis ou acompanhamento mais prolongado para serem detectadas.

**Palavras-chaves:** Aborto habitual, Atenção plena, Cortisol, Depressão, Estresse, Protocolos clínicos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Women with recurrent pregnancy loss (RPL) often exhibit high levels of depression, anxiety, and stress, which negatively impact their quality of life. In this context, mindfulness-based therapy has been proposed as a strategy to promote emotional well-being and improve the quality of life of these women.

**Objective:** The primary objective of this study was to evaluate the impact of a Mindfulness-Based Intervention (MBI) on salivary stress biomarkers (cortisol, alpha-amylase, and IgA) in women with RPL. In addition, symptoms of depression, stress, and anxiety, as well as overall psychological well-being, were assessed using the Depression, Anxiety and Stress Scale-21 (DASS-21) and the Psychological General Well-Being Index (PGWB-I), before and after the intervention.

**Methods:** This randomized clinical trial was conducted with 35 women with a history of two or more pregnancy losses, recruited from the RPL Outpatient Clinic of the Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais (HC-UFGM). Participants were randomized by computer software into two groups: intervention (MBI) and control. The intervention was delivered online and lasted eight weeks. All participants were assessed at baseline and after eight weeks through salivary biomarker collection, as well as using the DASS-21 and PGWB-I questionnaires. Statistical analysis involved testing the normality of continuous variables to guide the use of parametric methods (means, standard deviations, *t* test) or nonparametric methods (medians, quartiles, Mann-Whitney test). Categorical variables were analyzed using chi-square or Fisher's exact test. Associations between variables were assessed using Spearman's rank correlation coefficient.

**Results:** No significant time  $\times$  group interaction was detected for salivary stress biomarkers, including cortisol ( $p = 0.672$ ), amylase ( $p = 0.342$ ) and IgA ( $p = 0.148$ ). However, a significant time  $\times$  group interaction was observed for the total DASS-21 score ( $p = 0.018$ ), as well as for the depression ( $p = 0.026$ ) and stress ( $p = 0.015$ ) subscales, indicating that participants in the intervention group experienced greater reductions in psychological distress compared with the control group over time. Regarding psychological well-being, robust interactions were found for the total PGWB-I score ( $p < 0.001$ ) and for multiple domains, including anxiety ( $p = 0.008$ ), depression ( $p = 0.007$ ), positive well-being ( $p = 0.001$ ), self-control ( $p = 0.007$ ), perceived

health ( $p = 0.013$ ), and vitality ( $p < 0.001$ ), reflecting a broad beneficial impact of the intervention on mental health. IBM was more effective in those with greater initial distress ( $r = -0.641$ ;  $p = 0.006$ ) and in younger women ( $r = 0.593$ ;  $p = 0.012$ ). The number of previous miscarriages did not influence the magnitude of the response to the intervention ( $r = 0.137$ ;  $p = 0.600$ ).

**Conclusion:** An MBI improved self-reported psychosocial outcomes in women with RPL, with no evidence of effect on salivary stress biomarkers over eight weeks. These findings support the clinical value of MBI for well-being and suggest that biological changes, if present, may require larger samples, more sensitive measures, or longer follow-up to be detected.

**Keywords:** Recurrent pregnancy loss, Mindfulness, Cortisol, Depression, Stress, Clinical protocols.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Diferentes técnicas empregadas no mindfulness	25
Figura 1 – Ritmo circadiano do cortisol em seres humanos	30
Quadro 2 – Classificação sugerida por domínio e itens correspondentes para o questionário Índice de Bem-Estar Psicológico Geral, versão em português	36
Quadro 3 – Classificação dos níveis de depressão, estresse e ansiedade segundo escores obtidos no questionário Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (“Depression, Anxiety and Stress Scale-21” - DASS-21)	37
Quadro 4 – Técnicas de mindfulness utilizadas nas sessões e áudios correspondentes	43
Figura 2 – Instruções para a coleta de cortisol saliva em tubo Salivette®	45
Figura 3 – Diagrama de fluxo do estudo conforme as diretrizes CONSORT 2010	51
Figura 4 – Distribuição dos níveis de cortisol salivar nos grupos controle (azul) e intervenção (laranja), antes e após a intervenção (boxplot)	54
Figura 5 – Evolução individual dos níveis de cortisol pré e após intervenção nos grupos controle (A) e intervenção (B)	55
Figura 6 – Distribuição dos níveis de amilase salivar nos grupos controle (azul) e intervenção (laranja), antes e após a intervenção (boxplot)	57
Figura 7 – Evolução individual dos níveis de amilase salivar pré e após intervenção nos grupos controle (A) e intervenção (B)	58
Figura 8 – Distribuição dos níveis de Imunoglobulina A (IgA) salivar nos grupos controle (azul) e intervenção (laranja), antes e após a intervenção (boxplot)	60
Figura 9 – Evolução individual dos níveis de Imunoglobulina A (IgA) salivar pré e após intervenção nos grupos controle (A) e intervenção (B)	61

Figura 10 – Distribuição dos escores total e por domínio do questionário Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS-21) nos grupos controle e intervenção, antes e após a intervenção (boxplot) 64

Figura 11 – Evolução individual dos escores totais do Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS-21) por participante nos grupos controle (A) e intervenção (B) 65

Figura 12 – Distribuição dos escores total do questionário Índice de Bem-Estar Psicológico Geral (PGWB-I) nos grupos controle e intervenção, antes e após a intervenção (boxplot) 69

Figura 13 – Evolução individual dos escores totais do Índice de Bem-Estar Psicológico Geral (PGWB-I) por participante nos grupos controle (A) e intervenção (B) 70

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas das participantes incluídas no estudo	52
Tabela 2 – Estatística descritiva e valores de $p$ dos grupos intervenção e controle para os níveis de cortisol salivar	53
Tabela 3 – Estatística descritiva e valores de $p$ dos grupos intervenção e controle para os níveis de amilase salivar	56
Tabela 4 – Estatística descritiva e valores de $p$ dos grupos intervenção e controle para os níveis de Imunoglobulina A (IgA) salivar	59
Tabela 5 – Estatística descritiva e valores de $p$ dos grupos intervenção e controle para o questionário Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS-21)	63
Tabela 6 – Estatística descritiva e valores de $p$ dos grupos intervenção e controle para o questionário Índice de Bem-Estar Psicológico Geral (PGWB-I)	67

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

### Abreviaturas:

- ACT      Terapia de Aceitação e Compromisso (“Acceptance and Commitment Therapy”)
- ACTH     Hormônio adrenocorticotrófico
- ASRM    Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (“American Society for Reproductive Medicine”)
- BDNF    Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (“Brain-Derived Neurotrophic Factor”)
- CAR      Resposta do despertar do cortisol ("Cortisol Awakening Response")
- CBG      Globulina de ligação do cortisol
- CRH      Hormônio liberador de corticotropina
- CV        Coeficiente de variação
- DASS-21 Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse-21 (“Depression, Anxiety and Stress Scale-21”)
- ELISA    Ensaio Imunoenzimático Ligado à Enzima (“Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay”)
- ESHRE   Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (“European Society of Human Reproduction and Embryology”)
- FEBRASGO Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
- HPA      Hipotálamo-hipófise-(pituitária)-adrenal
- IBM      Intervenção Baseada em Mindfulness
- IC        Intervalo de confiança
- MBCT    Terapia Cognitiva Baseada em Mindfulness (“Mindfulness-Based Cognitive Therapy”)

MBRE	Aprimoramento de Relacionamentos Baseados em Mindfulness (“Mindfulness-Based Relationship Enhancement”)
MBSR	Redução do Estresse Baseada em Mindfulness (“Mindfulness-Based Stress Reduction”)
MDI	Inventário de Depressão Maior (“Major Depression Inventory”)
PGR	Perda Gestacional de Repetição
PGWB-I	Índice de Bem-Estar Psicológico Geral (“Psychological General Well Being Index”)
PSS	Escala de Estresse Percebido (“Perceived Stress Scale”)
RCOG	Colégio Real de Ginecologistas e Obstetras (“Royal College of Obstetricians and Gynaecologists”)
RR	Risco relativo
SAS	Escala de Autoavaliação da Ansiedade (Self-Rating Anxiety Scale”)
SDS	Escala de Autoavaliação de Depressão (“Self-Rating Depression Scale”)
S-IgA	Imunoglobulina A salivar
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SPSS 22	Pacote Estatístico para as Ciências Sociais – versão 22 (“Statistical Package for the Social Sciences - version 22”)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TLC	Cuidado terno e amoroso (“Tender Loving Care”)
TRA	Tecnologias de Reprodução Assistida

Siglas:

h horas

LoB limite do branco

LoD	limite de detecção
LoQ	limite de qualificação
mg	miligramas
mg/dl	miligramas por decilitro
ml	mililitros
Mg/dl	microgramas por decilitro
n	número
nmol/L	nanomol por litro
<i>p</i>	limite de significância estatística (Pearson)
rpm	rotações por minuto
U/L	unidades por litro

Símbolos:

°C	graus centígrados
=	igual
>	maior
<	menor
+	maior que
μl	microlitros
%	percentual
X	versus

# ÍNDICE

## 1. INTRODUÇÃO

1.1 Perda gestacional de repetição: definição, epidemiologia e repercussões na saúde mental da mulher -----	20
1.2 <i>Mindfulness</i> : definição, mecanismos de ação e aplicações na saúde mental-----	23
1.3 Avaliação do estresse por marcadores salivares-----	28
1.3.1 Cortisol salivar-----	29
1.3.2 Alfa-amilase salivar-----	32
1.3.3 Imunoglobulina A salivar-----	34
1.3.4 Procedimentos de coleta e armazenamento da saliva-----	34
1.4 Avaliação do bem-estar psicológico em mulheres com Perda Gestacional de Repetição --	35
1.4.1 Índice de Bem-Estar Psicológico Geral (PGWB-I)-----	35
1.4.2 Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse-21 (DASS-21)-----	36
1.5 Justificativa e Hipóteses-----	38

## 2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário-----	39
2.2 Objetivos secundários-----	39

## 3. MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo-----	40
3.2 Critérios de inclusão-----	40
3.3 Critérios de exclusão-----	40

3.4 Procedimentos e coleta de dados-----	40
3.4.1 Procedimentos éticos-----	40
3.4.2 Coleta de dados e intervenções-----	41
3.4.3 Metodologia de análise dos marcadores salivares-----	44
3.4.3.1 Análise do cortisol salivar-----	44
3.4.3.2 Análise da amilase salivar-----	46
3.4.3.3 Análise da imunoglobulina A salivar-----	47
3.4.4 Análise estatística-----	48
<b>4. RESULTADOS</b> -----	<b>50</b>
4.1 Cortisol salivar-----	53
4.2 Amilase salivar-----	56
4.3 IgA salivar-----	59
4.4 Questionário DASS-21-----	62
4.5 Questionário PGWB-I-----	66
4.6 Correlações-----	71
<b>5. DISCUSSÃO</b> -----	<b>72</b>
5.1 Efeitos do Mindfulness nos biomarcadores salivares-----	72
5.2 Efeitos do Mindfulness nos níveis de depressão, ansiedade e estresse mensurados através do DASS-21-----	74
5.3 Efeitos do Mindfulness no bem-estar psicológico e na qualidade de vida mensurados através do PGWB-I-----	75
5.4 Limitações do estudo-----	77

5.5 Pontos fortes	78
5.6 Interpretação dos achados à luz da literatura	79
5.7 Perspectivas	79
<b>6. CONCLUSÃO</b>	<b>80</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>81</b>
<b>APÊNDICES</b>	
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Grupo Estudo	91
APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Grupo Controle	93
<b>ANEXOS</b>	
ANEXO A - Questionário Índice de Bem-Estar Psicológico Geral ( <i>Psychological General Well-Being Index</i> - PGWBI) validado em português	95
ANEXO B - Questionário Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse-21 ( <i>Depression, Anxiety and Stress Scale-21</i> - DASS-21) validado em português	101
ANEXO C - Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)	102
ANEXO D - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC)	107

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Perda gestacional de repetição: definição, epidemiologia e repercussões na saúde mental da mulher

A Perda Gestacional de Repetição (PGR) é definida classicamente como a ocorrência de três perdas gestacionais consecutivas antes de 20 semanas de gestação (Rai & Regan, 2006). No entanto, as diretrizes relacionadas à definição, aos exames diagnósticos e ao tratamento variam entre as diferentes sociedades médicas. Em 2023, a “European Society of Human Reproduction and Embryology” (Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia - ESHRE) e o “Royal College of Obstetricians and Gynaecologists” (Colégio Real de Obstetras e Ginecologistas - RCOG) atualizaram suas diretrizes, enquanto as últimas atualizações da “American Society for Reproductive Medicine” (Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva - ASRM) e da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) datam de 2013 e 2018, respectivamente (Bender Atik *et al.*, 2018; Ferriani, Reis & Navarro, 2018; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2012; Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 2011).

A ASRM considera apenas as gestações clínicas (aquelas diagnosticadas por ultrassonografia ou exame anatomopatológico) para seu diagnóstico, excluindo-se as gestações molares e as gravidezes ectópicas (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2012). Em contrapartida, o RCOG e a ESHRE incluem as gestações bioquímicas como critério diagnóstico (Bender Atik *et al.*, 2018; Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 2011). A definição mais recente abrange gestações espontâneas e aquelas decorrentes de tecnologias de reprodução assistida (TRA), excluindo gestações molares, gestações ectópicas e falhas de implantação (Tulandi & Al-Fozan, 2024).

A prevalência exata da PGR é difícil de estimar, pois depende da precocidade com que a gestação é reconhecida e dos critérios diagnósticos adotados. Ela afeta aproximadamente 3% dos casais que tentam conceber, quando se considera pelo menos duas perdas, e cerca de 1%, quando acima de três perdas (Rai & Regan, 2006). Estudos demonstram que a prevalência de alterações detectadas na propedêutica para PGR é semelhante em casais com duas ou três perdas (van Dijk *et al.*, 2020). Assim, recomenda-se a investigação de fatores causais a partir do segundo abortamento.

A PGR pode estar associada a diversas etiologias, incluindo anomalias cromossômicas no casal ou no embrião, desordens trombofílicas maternas, anormalidades estruturais uterinas, disfunções imunológicas maternas, distúrbios endócrinos e fatores ambientais (Coomarasamy *et al.*, 2021; Homer, 2019). Em até 50% dos casos, contudo, a PGR é classificada como inexplicada, já que não se identificam alterações nos exames diagnósticos disponíveis (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2012). Esse grupo heterogêneo inclui tanto mulheres cujas perdas gestacionais podem ser atribuídas ao acaso quanto aquelas com condições patológicas ainda não detectáveis pelos protocolos investigativos atuais (Coomarasamy *et al.*, 2021; Homer, 2019).

O aborto espontâneo pode levar a transtornos da saúde mental, incluindo depressão e ansiedade, com estudos relatando que até dois terços das pacientes com PGR apresentando algum tipo de doença mental (Klock *et al.*, 1997). Além disso, o aborto espontâneo pode provocar emoções como medo, raiva e culpa (Craig *et al.*, 2002). O sofrimento psíquico pode persistir e até mesmo piorar com perdas gestacionais subsequentes (Bergner *et al.*, 2008; Carp, 2014). Uma metanálise recente de mulheres e homens que apresentaram múltiplas perdas revelou níveis significativamente mais altos de depressão moderada a grave entre mulheres com PGR em comparação a mulheres sem história de abortamentos de repetição e a homens que apresentaram a mesma experiência (Inversetti *et al.*, 2011).

A prevalência do estresse e depressão entre mulheres com PGR e aquelas que tentaram engravidar naturalmente sem histórico de PGR foi avaliada por Kolte *et al.* Oito por cento das mulheres com PGR apresentaram escores de depressão moderada a grave, avaliados através do Inventário de Depressão Maior (“Major Depression Inventory” – MDI). Já altos níveis de estresse, avaliados através da Escala de Estresse Percebido (“Perceived Stress Scale” – PSS) de Cohen, foram relatados em 41,2% das entrevistadas. A chance de depressão moderada a grave foi cinco vezes maior em mulheres com PGR em comparação àquelas sem histórico dessa condição. Em contrapartida, a prevalência de depressão nas mulheres que conceberam naturalmente foi de 2,2%, semelhante à da população em geral (Kolte *et al.*, 2015).

He *et al.* investigaram a prevalência de depressão e ansiedade em mulheres com PGR, identificando possíveis fatores de risco associados. Os sintomas foram avaliados através dos questionários Escala de Autoavaliação de Depressão (“Self-Rating Depression Scale” - SDS) e Escala de Autoavaliação da Ansiedade (“Self-Rating Anxiety Scale” - SAS). Mulheres com três ou mais perdas apresentaram maior prevalência de depressão em comparação àquelas com

duas perdas. A ausência de nascidos vivos foi significativamente associada a maior risco de depressão. Outros fatores de risco associados a níveis mais altos de depressão e ansiedade incluíram baixo nível educacional, baixa renda e histórico de aborto induzido. Mulheres com relacionamentos com duração superior a três anos apresentaram maiores escores para ansiedade (He *et al.*, 2019).

Já Hedegaard *et al.* avaliaram os níveis de depressão e estresse em casais que vivenciaram PGR, através dos questionários MDI e PSS de Cohen. Entre os homens com histórico de PGR, a prevalência de depressão moderada a grave foi de 1,8%, comparada a 2,0% no grupo controle (RR 0,90; IC95% 0,26–3,07;  $p = 0,99$ ). Já o nível de estresse foi de 10,7% no grupo PGR e 15,8% no controle (RR 0,67; IC 95% 0,48–0,94;  $p = 0,017$ ). Para as mulheres com PGR, a prevalência de depressão moderada a grave foi de 8,3%, comparada a 2,2% no grupo controle (RR 3,74; IC 95% 2,40–5,83;  $p < 0,001$ ). Altos níveis de estresse também foram mais frequentes no grupo PGR (28,6%) do que no controle (23,2%) (RR 1,24; IC95% 1,03–1,48;  $p = 0,026$ ). Além disso, houve uma correlação significativa entre os níveis de estresse e depressão dentro dos casais. Estresse e depressão no parceiro estavam fortemente associados a maior risco de sofrimento psicológico na parceira (Hedegaard *et al.*, 2021).

Desse modo, uma vez que a PGR está relacionada a um impacto significativo na saúde mental da mulher, tornou-se necessária a adoção de estratégias que minimizassem o sofrimento psicológico dessas pacientes, além do manejo reprodutivo usual (Jensen *et al.*, 2021). As diretrizes atuais da ESHRE e do RCOG recomendam cuidados suportivos para mulheres com PGR inexplicada (Bender Atik *et al.*, 2018; Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 2011). O suporte emocional, conhecido como *Tender Loving Care* (TLC) consiste em oferecer segurança e apoio emocional às pacientes, ajudando a reduzir o medo de uma nova gestação e o impacto negativo que a ansiedade pode ter sobre o curso gestacional e o parto. No Ocidente, o termo remete à prática de assistência empática e confortante, promovendo apoio em momentos de vulnerabilidade (Kendrick & Robinson, 2012). Além dos benefícios psíquicos para as mulheres que vivenciam as PGR, o TLC tem demonstrado melhorar os desfechos gestacionais, com aumento das taxas de nascidos vivos em até 85% (Brezina & Kutteh, 2014; Wahabi *et al.*, 2011).

Entretanto, o conceito de cuidado suportivo em mulheres que vivenciam PGR não é bem definido e nenhum protocolo de tratamento padronizado existe. Assim, uma das estratégias propostas para a redução dos sintomas de ansiedade, depressão e estresse, bem como melhora

da qualidade de vida destas mulheres é a terapia de atenção plena (mindfulness) (Jensen *et al.*, 2021).

Na prática clínica do ambulatório de Perda Gestacional de Repetição do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM), o encaminhamento das pacientes para uma Intervenção Baseada em Mindfulness (IBM) passou a ser realizado de forma rotineira como estratégia de apoio psicológico. De forma consistente, observou-se que muitas mulheres relatavam melhora subjetiva do bem-estar emocional e expressavam frustração quando as sessões eram encerradas, sugerindo um impacto positivo percebido da intervenção. No entanto, essas observações clínicas não eram sistematicamente avaliadas por meio de instrumentos validados, tampouco acompanhadas de medidas objetivas que permitissem quantificar seus efeitos. Essa lacuna entre a prática assistencial e a evidência científica motivou a realização do presente estudo, com o objetivo de avaliar de forma estruturada e controlada a eficácia de uma IBM sobre desfechos psicológicos e biomarcadores de estresse em mulheres com histórico de PGR.

## **1.2 Mindfulness: definição, mecanismos de ação e aplicações na saúde mental**

A técnica de mindfulness é uma prática meditativa que consiste em direcionar a atenção plena para pensamentos, emoções e sensações corporais, cultivando uma atitude de aceitação e não julgamento em relação a essas experiências (Kabat-Zinn, 2003). Para isso, utiliza exercícios que favorecem a conscientização do corpo e das reações emocionais, promovendo o processamento das emoções por meio da respiração lenta e consciente (Grossman *et al.*, 2004). Com origem nas tradições budistas, o mindfulness foi introduzido na medicina ocidental no início da década de 1980 por Jon Kabat-Zinn, que desenvolveu uma abordagem secular inspirada em práticas contemplativas orientais, adaptada ao contexto científico (Kabat-Zinn, 2003). Desde então, as IBMs têm sido amplamente investigadas como ferramentas para melhorar a qualidade de vida em diferentes populações, incluindo mulheres em tratamento para infertilidade (Nery *et al.*, 2019) e com PGR (Jensen *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021).

Com o objetivo de compreender o impacto terapêutico da meditação mindfulness e integrá-la à psicoterapia convencional, cientistas do comportamento desenvolveram diversos tipos de IBMs. Essas intervenções se referem a programas estruturados e sistematizados que utilizam práticas de mindfulness para atingir um objetivo terapêutico específico. A primeira

dessas abordagens foi a Redução do Estresse Baseada em Mindfulness (“Mindfulness-Based Stress Reduction” - MBSR), um programa estruturado em grupo com duração de oito semanas, desenvolvido na Universidade de Massachusetts e originalmente voltado para pacientes com dor crônica e estresse. Essa intervenção foca na percepção consciente das sensações corporais, expandindo essa atenção para auxiliar na regulação emocional e cognitiva. O MBSR combina meditação sentada, escaneamento corporal e yoga suave com práticas diárias domiciliares. O objetivo do MBSR é promover uma prática contínua que ajude os indivíduos a lidar com o sofrimento emocional associado à dor física. Desse modo, não visa eliminar o estresse, mas promover uma mudança na relação do indivíduo com suas experiências internas e externas, favorecendo aceitação, autorregulação emocional e bem-estar. Mais recentemente, surgiu a Terapia Cognitiva Baseada em Mindfulness (“Mindfulness-Based Cognitive Therapy” - MBCT) também estruturada em oito semanas, com o propósito de prevenir recaídas e recorrências da depressão. Outras formas de intervenções baseadas em mindfulness são: Terapia de Aceitação e Compromisso (“Acceptance and Commitment Therapy” - ACT), que enfatiza a aceitação e o compromisso com valores pessoais; Aprimoramento de Relacionamentos Baseados em Mindfulness (“Mindfulness-Based Relationship Enhancement” - MBRE), que foca no aprimoramento de relacionamentos; e Intervenções mente-corpo compreensivas, que incluem técnicas que integram o mindfulness ao tratamento de condições médicas e psiquiátricas (Kabat-Zinn, 2003; Patel *et al.*, 2020).

O mindfulness emprega diversas técnicas, isto é, práticas ou exercícios específicos dentro das intervenções, que ajudam no desenvolvimento da atenção plena e na redução do estresse, ansiedade e a depressão, incluindo técnicas de Meditação Mindfulness (por exemplo, Atenção na Respiração e Escaneamento Corporal), Técnicas Baseadas na Observação e Aceitação (por exemplo, “Mindful Eating” e “Mindful Listening”), Técnicas de Regulação Emocional e Técnicas de Aplicação no Cotidiano (como atividades diárias com atenção plena) (Grossmann *et al.*, 2004; Kabat-Zinn, 2003). Algumas dessas técnicas estão descritas resumidamente no Quadro 1.

**Quadro 1.** Diferentes técnicas empregadas no mindfulness**Técnicas de Meditação Mindfulness**

- Atenção na Respiração: Concentração na entrada e saída do ar, percebendo sensações físicas e distrações sem julgá-las.
- “Body Scan” (Escaneamento Corporal): Consciência das sensações do corpo, geralmente começando dos pés à cabeça.
- Meditação Sentada: Permanecer sentado, focando na respiração ou em sensações corporais, sem reagir automaticamente aos pensamentos.
- Meditação Caminhando: Atenção nos movimentos dos pés e no contato com o solo durante a caminhada.

**Técnicas Baseadas na Observação e Aceitação**

- “Mindful Eating” (Alimentação Consciente): Comer devagar, saboreando cada mordida e prestando atenção nas cores, texturas e cheiros dos alimentos.
- “Mindful Listening” (Escuta Atenta): Ouvir sem interromper, prestando atenção ao que está sendo dito sem formular respostas antecipadas.
- Observação dos Pensamentos: Reconhecer pensamentos como eventos mentais, sem se apegar a eles ou julgá-los.

**Técnicas de Regulação Emocional**

- R.A.I.N. (“Recognize, Accept, Investigate, Non-Identification”): Método para lidar com emoções difíceis, reconhecendo, aceitando e investigando sentimentos sem se identificar com eles.

- Práticas de Compaixão e Autocompaixão: Exercícios para cultivar gentileza consigo mesmo e com os outros, reduzindo a autocrítica.

### **Técnicas de Aplicação no Cotidiano**

- Atividades Diárias com Atenção Plena: Realizar tarefas como escovar os dentes, tomar banho ou lavar a louça com plena atenção nos movimentos e sensações.
- Registro de Gratidão: Anotar diariamente coisas pelas quais se sente grato, promovendo um foco no positivo.

Fonte: Grossman P, Niemann L, Schmidt S, Walach H. Mindfulness-based stress reduction and health benefits. A meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2004;57(1):35-43. Kabat-Zinn J. Mindfulness-based interventions in context: past, present, and future. *Clin Psychol Sci Pract.* 2003;10(2):144-56. Kabat-Zinn J. *Mindfulness for Beginners: Reclaiming the Present Moment—and Your Life.* Boulder: Sounds True; 2012.

As técnicas de mindfulness podem ser realizadas de diversas formas para se adaptarem às necessidades e preferências individuais. Elas podem ser praticadas presencialmente, em sessões individuais ou em grupo, conduzidas por um instrutor especializado. No formato online, podem ocorrer por videoconferência ao vivo ou por meio de cursos gravados e aplicativos, que oferecem flexibilidade de horários. Além disso, as práticas podem ser guiadas por áudio, com instruções detalhadas para ajudar na concentração e na experiência meditativa, ou autoguiadas, onde a pessoa segue um roteiro previamente aprendido ou utiliza materiais escritos (Creswell *et al.*, 2017; Kabat-Zinn, 2012).

O mindfulness possui vários mecanismos neurobiológicos que podem impactar na atenção, regulação emocional e autoconsciência (Creswell, 2017; Pascoe *et al.*, 2021; Tang *et al.*, 2015). A prática do mindfulness fortalece o córtex cingulado anterior, uma região crucial para a atenção executiva. Estudos de neuroimagem mostram maior ativação dessa área, além de maior conectividade entre redes neurais envolvidas na regulação da atenção (Sezer *et al.*, 2022; Tang *et al.*, 2015). Além disso, ele facilita a modulação da amígdala, reduzindo sua ativação em resposta a estímulos negativos, e fortalece conexões com o córtex pré-frontal, o que melhora o controle emocional (Marchand *et al.*, 2014; Tang *et al.*, 2015). A prática contínua

pode reduzir a necessidade de controle cognitivo consciente, promovendo uma aceitação automática das emoções. O mindfulness também altera a conectividade da rede do modo padrão, reduzindo a atividade do córtex pré-frontal medial e do córtex cingulado posterior, áreas ligadas à ruminação e autorreferência (Tang *et al.*, 2015). A ínsula, associada à percepção interoceptiva, mostra maior ativação, sugerindo um aumento da consciência corporal. Estudos longitudinais indicam que o mindfulness pode aumentar a densidade de substância cinzenta no hipocampo (envolvido na memória e regulação do estresse), na ínsula e no córtex pré-frontal, além de promover maior integridade da substância branca (Hölzel *et al.*, 2011; Tang *et al.*, 2015). Finalmente, o mindfulness reduz o estresse ao modular o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), levando a menores níveis de cortisol. Também pode promover plasticidade neural por meio da liberação de neurotrofinas como o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (“Brain-Derived Neurotrophic Factor” - BDNF) (Bang *et al.*, 2023; Tang *et al.*, 2015). Assim, o mindfulness provoca alterações do comportamento, atividade e estrutura cerebrais.

A maioria dos achados de pesquisa em mindfulness ainda não foram replicados. Além disso, a qualidade metodológica de alguns estudos ainda é baixa, com poucos estudos longitudinais, com amostras pequenas. Uma vez que a maioria dos dados vem de estudos transversais, é possível que já existam diferenças prévias nas estruturas cerebrais dos meditadores, o que pode estar relacionado ao interesse pela técnica, personalidade ou temperamento. Estudos longitudinais são geralmente conduzidos em indivíduos sem experiência prévia com a técnica ou “iniciantes”. Deve-se lembrar que o mindfulness está associado com estratégias de alterações do estilo de vida e dieta (Tang *et al.*, 2023).

Apesar dessas limitações, estudos recentes têm avaliado o papel das IBM em mulheres com PGR, com resultados promissores (Jensen *et al.*, 2021; Patel *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2021). Um estudo-piloto de Patel *et al.* relatou uma redução sustentada de sintomas psiquiátricos em um casal com PGR após IBM, mesmo diante de eventos estressantes subsequentes, como falhas em tratamentos de fertilização *in vitro* e novos abortos (Patel *et al.*, 2018).

Jensen *et al.* investigaram, através de um ensaio clínico randomizado, o impacto de um programa de meditação e mindfulness na redução do estresse percebido em mulheres com PGR. As participantes foram alocadas para receber apenas cuidados de suporte padrão ou cuidados padrão combinados com um programa de meditação e mindfulness de sete semanas. A intervenção consistiu em sessões em grupo lideradas por um instrutor especializado, além de

práticas diárias de meditação em casa, com duração recomendada de 10 a 20 minutos. Ao final da intervenção, o grupo que participou da meditação e mindfulness apresentou uma redução significativa no estresse percebido em comparação ao grupo controle. Essa redução permaneceu significativa mesmo após 12 meses de acompanhamento. Além da diminuição do estresse geral, o estudo também avaliou o impacto do programa nos domínios pessoal, conjugal e social relacionados ao estresse da PGR, encontrando melhora principalmente no domínio pessoal (Jensen *et al.*, 2021).

Já Wang *et al.* investigaram a eficácia de uma IBM na redução do estresse percebido, ansiedade, depressão e afetos negativos em gestantes chinesas com histórico de PGR. A intervenção consistiu em uma sessão educativa de uma hora sobre mindfulness, seguida de práticas diárias guiadas por áudios durante a hospitalização. Comparadas ao grupo controle, as participantes do grupo de mindfulness apresentaram uma redução significativa no estresse percebido, sintomas de depressão e afetos negativos, além de um aumento no afeto positivo. A ansiedade, por outro lado, permaneceu estável no grupo intervenção, enquanto aumentou significativamente no grupo controle (Wang *et al.*, 2021).

### **1.3 Avaliação do estresse por marcadores salivares**

Na psiquiatria, o diagnóstico de depressão e ansiedade baseia-se principalmente na avaliação clínica, que combina a observação do paciente com entrevistas médicas individuais e familiares, frequentemente complementadas por instrumentos padronizados de avaliação psicométrica (Chojnowoska *et al.*, 2021). Embora não existam exames laboratoriais específicos para confirmar essas condições, a análise de biomarcadores salivares, como cortisol, amilase e imunoglobulina A (IgA) tem se mostrado uma ferramenta não invasiva útil para monitorar alterações fisiológicas associadas a esses transtornos. Esses biomarcadores refletem a atividade do sistema imunológico e do sistema nervoso autônomo (SNA), ambos modulados pela ativação do eixo HPA, mecanismo central da resposta ao estresse (Chojnowoska *et al.*, 2021; Engeland *et al.*, 2019).

O estresse agudo desencadeia respostas em múltiplos sistemas fisiológicos. Diante de uma ameaça percebida, ocorre a ativação simultânea do eixo HPA e do sistema nervoso simpático (SNS). Essa resposta envolve vias endócrinas, com a liberação de cortisol pelo HPA e de adrenalina e noradrenalina pelo SNS, e vias neurais simpáticas diretas (Mifsud *et al.*, 2018).

No sistema imunológico, os efeitos neuroendócrinos do estresse agudo apresentam inicialmente características pró-inflamatórias. Por exemplo, a ativação simpática promove a liberação rápida de anticorpos na saliva e a mobilização de linfócitos efetores, como células NK e linfócitos T citotóxicos diferenciados, para a circulação sanguínea. Em seguida, a liberação de cortisol favorece a migração dessas células para os tecidos periféricos (Alotiby *et al.*, 2024). Apesar desse efeito sinérgico inicial, hormônios do SNS e do eixo HPA podem exercer ações antagônicas ao longo do tempo. Enquanto o SNS induz uma ativação inflamatória precoce, o cortisol atua posteriormente como modulador anti-inflamatório, reduzindo a resposta na ausência de infecção ativa. Essa sequência temporal é interpretada como um mecanismo adaptativo: primeiro prepara o organismo para possíveis lesões, depois limita a inflamação para prevenir danos teciduais desnecessários (Chen *et al.*, 2017).

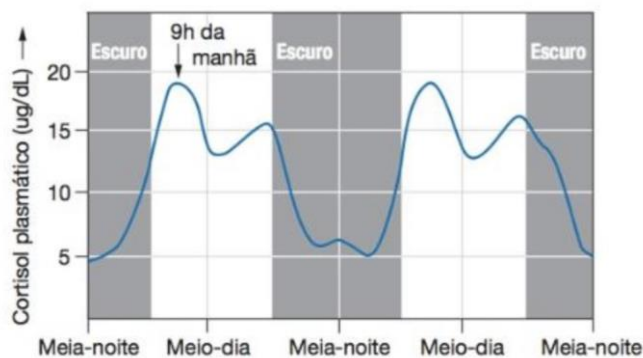
A saliva é um fluido corporal amplamente utilizado para a dosagem de biomarcadores relacionados ao estresse devido às suas propriedades favoráveis. Por não coagular, mantém-se estável por até 24 horas à temperatura ambiente e por aproximadamente uma semana quando refrigerada a 4 °C. Além disso, trata-se de um método de coleta barato, não invasivo, indolor e conveniente. Uma das principais vantagens da análise salivar é a possibilidade de mensurar as formas “livres” das moléculas, ou seja, não ligadas a proteínas plasmáticas, que refletem mais fielmente a fração biologicamente ativa. A coleta pode ser realizada facilmente em casa, com transporte posterior ao laboratório sem necessidade de supervisão profissional. Os componentes salivares podem ser avaliados por diversos métodos imunológicos e bioquímicos, como radioimunoensaio, ensaios enzimáticos, espectrofotometria e cromatografia. No entanto, é importante considerar que a composição salivar pode ser influenciada por múltiplos fatores, incluindo idade, sexo, tabagismo, dieta, uso de medicamentos e condições de saúde bucal (Blair *et al.*, 2017; Chojnowoska *et al.*, 2021; Gröschl, 2008).

### **1.3.1 Cortisol salivar**

O cortisol é um membro da família dos hormônios esteroides glicocorticoides, atuando em vários órgãos e tecidos do corpo, sendo o principal hormônio envolvido na resposta ao estresse. Assim, ele é a substância mais frequentemente indicada por pesquisadores como um biomarcador dessa condição (Chojnowoska *et al.*, 2021). Possui diversas funções tais como: manutenção da pressão arterial e a função cardiovascular; ação anti-inflamatória; modulação

dos efeitos da insulina sobre a utilização de glicose; e regulação do metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídeos. Além disso, apresenta um efeito protetor contra a hipoglicemia, através de suas ações catabólicas, dentre as quais se destacam: promoção da gliconeogênese hepática; promoção da degradação de proteínas do músculo esquelético, fornecendo substrato à gliconeogênese; e aumento da lipólise, disponibilizando ácidos graxos aos tecidos periféricos para a produção de energia (Keller-Wood *et al.*, 2017).

O cortisol é produzido pelo córtex adrenal e liberado em resposta à ativação do eixo HPA. Em situações de estresse, o hipotálamo secreta o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que estimula a hipófise a liberar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Este, por sua vez, sinaliza às glândulas adrenais para liberar o cortisol. A liberação de cortisol segue um ritmo circadiano, com os níveis começando a aumentar por volta das 2-4h da madrugada, atingindo um pico cerca de 30-45 minutos após o despertar e diminuindo gradualmente ao longo do dia, até atingir o nível mais baixo (nadir) por volta da meia-noite (Figura 1) (Blair *et al.*, 2017; Kirschbaum & Hellhammer, 2000).



**Figura 1.** Ritmo circadiano do cortisol em seres humanos.

Fonte: Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology*. 2000;22(3):150-69.

Cerca de 90-95 % do cortisol circulante está ligado a proteínas plasmáticas, o que contribui para o seu transporte e para a regulação de sua disponibilidade. As principais proteínas transportadoras do cortisol são: globulina de ligação ao cortisol (CBG), também conhecida como transcortina, que transporta aproximadamente 75-80% do cortisol ligado; e albumina, que transporta cerca de 15-20% do cortisol ligado, especialmente em situações em que a CBG está saturada ou em concentrações reduzidas (como em doenças hepáticas). A fração livre de

cortisol, que corresponde a apenas 5 a 10% do total circulante, representa a forma biologicamente ativa do hormônio, capaz de atravessar membranas celulares e se ligar a receptores intracelulares em tecidos-alvo (Blair *et al.*, 2017; Perogamvros *et al.*, 2012). Por ser lipossolúvel, o cortisol livre difunde-se passivamente através das membranas das glândulas salivares e é secretado na saliva. Dessa forma, a concentração salivar de cortisol reflete diretamente sua fração livre e biologicamente ativa, configurando uma medida não invasiva e confiável dos níveis hormonais disponíveis no organismo (Blair *et al.*, 2017; Gröschl, 2008; Inder *et al.*, 2012).

A dosagem de cortisol salivar é amplamente utilizada em pesquisas sobre resposta ao estresse, permitindo acompanhar variações hormonais ao longo do dia e caracterizar o perfil circadiano de secreção. Estudos demonstram que, em um período de 24 horas, os níveis salivares apresentam forte correlação com as concentrações séricas, com o cortisol livre plasmático e com o cortisol livre calculado (Blair *et al.*, 2017). Essa correlação com os níveis de cortisol livre no plasma ocorre especialmente nos momentos de pico e queda do hormônio, como pela manhã e à noite (Inder *et al.*, 2012; Saraiva *et al.*, 2005).

Níveis elevados de cortisol salivar são frequentemente observados em indivíduos sob estresse crônico e podem estar associados a condições como depressão e ansiedade (Blair *et al.*, 2017; Groschl *et al.*, 2008; Saraiva *et al.*, 2005). A depressão está associada a um padrão diurno anormal de secreção de cortisol, caracterizado por níveis mais altos do cortisol ao longo do dia e no período da noite, e um pico matinal mais baixo (Jarcho *et al.*, 2013; Saraiva *et al.*, 2005).

As medições de cortisol no sangue não se ajustam ao ritmo circadiano do eixo HPA. Em contrapartida, a análise do cortisol salivar permitiu identificar que o estresse crônico altera os parâmetros de inclinação diurna do cortisol, resultando em uma curva mais plana. Após exposição prolongada ao estresse, pode ocorrer hipocortisolismo e perda do ritmo circadiano (Adam *et al.*, 2017; Knezevic *et al.*, 2023).

Existe uma grande heterogeneidade entre os estudos do cortisol salivar, influenciada pela falta de padronização dos métodos analíticos, heterogeneidade dos participantes avaliados e fatores de risco para viés metodológico (Chojnowoska *et al.*, 2021).

### 1.3.2 Alfa-amilase salivar

A alfa-amilase salivar é a principal enzima digestiva presente na cavidade oral, apresentando também papel imunológico, ajudando na proteção contra microorganismos. Ela tem sido amplamente investigada como um marcador não invasivo da atividade do SNS, principalmente devido à sua associação com a liberação de catecolaminas, como noradrenalina e adrenalina (Chojnowska *et al.*, 2021; Nater *et al.*, 2019).

A secreção da alfa-amilase salivar nas glândulas salivares, especialmente na parótida, é regulada por vias neurais simpáticas por meio da ativação de receptores adrenérgicos, com destaque para os receptores beta-1 (Engeland *et al.*, 2019; Nater *et al.*, 2019). A estimulação desses receptores por neurotransmissores simpáticos, particularmente a noradrenalina, leva à liberação de amilase previamente armazenada em grânulos intracelulares. Já a estimulação parassimpática aumenta o fluxo salivar, mas com menor concentração de proteínas (Bosch *et al.*, 2011; Nater *et al.*, 2019). Estudos farmacológicos reforçam essa relação: agonistas beta-adrenérgicos aumentam a concentração de alfa-amilase salivar, enquanto o uso de antagonistas, como propranolol e metoprolol, reduzem sua secreção (Nater *et al.*, 2019; Warren *et al.*, 2017). Além disso, alguns estudos demonstraram correlação positiva entre os níveis de alfa-amilase salivar e as concentrações plasmáticas de noradrenalina, especialmente em situações de estresse físico (Engeland *et al.*, 2019; Nater *et al.*, 2019). Contudo, em situações de estresse psicológico, essa correlação é mais modesta ou mesmo ausente, o que sugere que a resposta da alfa-amilase salivar não reflete diretamente, de forma linear, os níveis de catecolaminas em todos os contextos (Nater *et al.*, 2009; Thoma *et al.*, 2012). Ainda assim, o conjunto de evidências apoia a utilização da alfa-amilase salivar como um marcador sensível de ativação autonômica, refletindo a atividade adrenérgica simpática, embora sua interpretação deva considerar as múltiplas variáveis envolvidas, como o tipo de estressor, o contexto clínico e o padrão de resposta individual (Nater *et al.*, 2019).

Estudos em humanos e animais mostram que estímulos simpáticos, como estresse ou exercício, elevam significativamente os níveis de alfa-amilase salivar, embora também haja alguma contribuição parassimpática. Na pesquisa clínica, isso implica que a alfa-amilase salivar pode refletir ativação autonômica relacionada ao estresse agudo. No entanto, variações nas técnicas de coleta, ritmos circadianos e a influência de ambos os ramos autonômicos impõem desafios à padronização e interpretação dos resultados. Apesar dessas limitações, a alfa-amilase

salivar tem sido usada como marcador auxiliar de disfunções autonômicas, ansiedade e resposta ao tratamento em diferentes populações clínicas (Nater *et al.*, 2019).

Desse modo, a alfa-amilase tornou-se uma ferramenta amplamente utilizada para mensurar a ativação simpática, uma vez que é a proteína mais abundante na saliva, de fácil coleta e baixo custo (Nater *et al.*, 2009). Por sua rápida resposta a alterações fisiológicas, ela é considerada um marcador sensível para avaliar respostas agudas ao estresse, complementando a análise de cortisol. Esse biomarcador tem sido particularmente útil em estudos sobre ansiedade e estresse agudo, permitindo o monitoramento em tempo real das respostas autonômicas (Chojnowska *et al.*, 2021). Além disso, a ativação autonômica associada à alfa-amilase ocorre com estímulos mais leves do que os necessários para a ativação do eixo HPA, sendo observada mesmo diante de estressores de baixa intensidade (Bosh *et al.*, 2014). Assim, a alfa-amilase pode ser um marcador mais sensível da reatividade ao estresse, especialmente em condições relacionadas a traumas e hipervigilância, do que o cortisol (Engeland *et al.*, 2019).

Pesquisas mostram que a reatividade da alfa-amilase ao estresse é mais acentuada em indivíduos que relatam adversidades pessoais (Kuras *et al.*, 2017) e naqueles com níveis reduzidos de autocompaixão (Breines *et al.*, 2015). Alterações nos padrões circadianos da alfa-amilase salivar também foram documentadas em situações de estresse crônico (Engeland *et al.*, 2019).

Entretanto, a dosagem da amilase salivar como marcador de atividade simpática apresenta limitações fisiológicas e metodológicas significativas. Primeiro, a secreção de amilase salivar não é exclusivamente simpática: o sistema parassimpático também influencia, direta e indiretamente, por meio da estimulação de glândulas ricas em amilase, efeitos sinérgicos e aumento do fluxo salivar. Segundo, muitos estudos ignoram o impacto do fluxo salivar na concentração de amilase salivar, o que pode distorcer os resultados, já que o fluxo é regulado principalmente por atividade parassimpática. Terceiro, o uso de materiais absorventes como Salivettes® pode reter parte da enzima, introduzindo erros de medição. Quarto, a coleta estimulada (ex: mastigação) ativa reflexos autonômicos locais e altera drasticamente a composição salivar, principalmente pelo aumento da contribuição das glândulas parótidas, ricas em amilase salivar. E, finalmente, a ausência de padronização na coleta e análise pode comprometer ainda mais a confiabilidade dos dados (Bosch *et al.*, 2011).

### 1.3.3 Imunoglobulina A salivar

A imunoglobulina A (IgA) salivar é uma classe de anticorpos que desempenha um papel fundamental no sistema imunológico, especialmente na proteção das superfícies mucosas, como a boca e o trato respiratório, contra infecções (Chojnowska *et al.*, 2021). Ela se liga a antígenos, como microrganismos e toxinas, de maneira altamente seletiva, impedindo que esses antígenos se fixem ou penetrem nas superfícies mucosas (Engeland *et al.*, 2019).

No contexto do estresse, a IgA salivar é um marcador imunológico relevante, pois sua concentração reflete tanto o estado imunológico quanto a resposta do organismo frente aos estímulos estressores (Engeland *et al.*, 2019).

A liberação de IgA salivar está sob forte controle neuroendócrino. Os nervos autônomos que inervam as glândulas salivares influenciam significativamente sua secreção. A ativação dos nervos simpáticos, por exemplo, aumenta sua produção. Durante episódios de estresse, o corpo ativa o eixo HPA, liberando hormônios como o cortisol. Esse aumento de cortisol, juntamente com outras alterações hormonais, pode impactar diretamente os níveis de IgA salivar (Engeland *et al.*, 2019).

Estudos indicam que estressores agudos podem promover um aumento transitório nos níveis de IgA salivar, enquanto estressores crônicos tendem a provocar uma redução persistente desses níveis (Segerstrom & Miller, 2004).

A IgA salivar humana é secretada em dois isótipos distintos: IgA1 e IgA2. Evidências sugerem que tanto o estresse agudo quanto o crônico impactam mais intensamente os níveis de IgA1 salivar em comparação à IgA2 salivar (England *et al.*, 2016).

### 1.3.4 Procedimentos de coleta e armazenamento da saliva

A coleta de saliva para dosagem de cortisol, amilase e IgA é simples, podendo ser realizada em ambiente domiciliar. A saliva deve ser coletada em recipientes específicos, e é essencial que o indivíduo evite comer, beber, fumar ou escovar os dentes nos 30-60 minutos anteriores para evitar a contaminação. Devido ao risco de contaminação sanguínea, as amostras salivares não são apropriadas para pacientes com úlceras na boca, lesões orais e má higiene bucal (Blair *et al.*, 2017; Groschl *et al.*, 2008; Inder *et al.*, 2012; Szabo *et al.*, 2021). A

contaminação com sangue da cavidade oral pode resultar em níveis falsamente elevados de cortisol (Inder *et al.*, 2012). Após a coleta, as amostras devem ser refrigeradas a 4°C por até 24 horas ou congeladas se o armazenamento for por tempo superior, mantendo a estabilidade dos biomarcadores por períodos mais longos. É importante salientar que, se congelada a -20°C ou -80°C, a amostra pode ser armazenada por até 12 meses ou mais. (Blair *et al.*, 2017; Groschl *et al.*, 2008; Inder *et al.*, 2012; Szabo *et al.*, 2021).

## **1.4 Avaliação do bem-estar psicológico em mulheres com Perda Gestacional de Repetição**

### **1.4.1 Índice de Bem-Estar Psicológico Geral (PGWB-I)**

O questionário Índice de Bem-Estar Psicológico Geral, denominado em inglês “Psychological General Well-Being Index” (PGWB-I), foi desenvolvido por Harold Dupuy e colaboradores em 1970, como parte dos estudos conduzidos pelo “National Center for Health Statistics” dos Estados Unidos. Ele foi projetado para avaliar o bem-estar psicológico e o impacto das condições de saúde ou intervenções terapêuticas na qualidade de vida, com foco na percepção subjetiva do indivíduo sobre sua saúde mental e emocional (Dupuy, 1984). O questionário contém 22 itens divididos em seis dimensões: ansiedade, humor depressivo, bem-estar positivo, autocontrole, saúde geral e vitalidade. Na versão em português utilizada, cada item é pontuado em uma escala de 1 a 6. Os itens são pontuados e somados em cada uma das dimensões: ansiedade (5 itens), humor depressivo (3 itens), bem-estar positivo (4 itens), autocontrole (3 itens), saúde geral (3 itens) e vitalidade (4 itens). Todas as questões desta escala referem-se a sintomas e sentimentos vividos durante o último mês pelo indivíduo. O cálculo do escore total é fornecido pela soma dos escores de todas as dimensões, obtendo o PGWB-I total. Valores mais altos indicam maior bem-estar psicológico (Grossi *et al.*, 2006).

A interpretação do questionário PGWB-I deve ser realizada de acordo com o escore total, que varia de 22 a 132. Desse modo, ele pode ser classificado em cinco categorias: excelente (>100 pontos), muito boa (91-100 pontos), boa (81-90 pontos), moderada (61-80 pontos) e ruim (< ou = a 60 pontos) (Grossi *et al.*, 2006).

A avaliação dos itens individualmente pode ser útil para identificar aspectos específicos do bem-estar psicológico ou emocional que estão mais comprometidos. Os valores médios de cada domínio do PGWB-I podem ser classificados com base em parâmetros sugeridos pela

literatura, que utilizam uma regra proporcional de acordo com a pontuação máxima possível de cada subescala para avaliar o estado de qualidade de vida. Os domínios e itens correspondentes do questionário PGWB-I estão descritos no Quadro 2 (Espírito Santo, 2015).

**Quadro 2.** Classificação sugerida por domínio e itens correspondentes para o questionário Índice de Bem-Estar Psicológico Geral, versão em português

<b>Domínio</b>	<b>Itens correspondentes</b>
ansiedade	5, 8, 17, 19 e 22
depressão	3, 7, 11
bem-estar	1, 9, 15, 20
autocontrole	4, 14, 18
saúde geral	2, 10, 13
vitalidade	6, 12, 16, 21

Fonte: Espírito Santo RPS. Bem-estar Psicológico: Validação da Escala Psychological General Well-being para a população portuguesa [dissertação de mestrado]. Porto: Universidade Lusófona do Porto; 2015.

A versão em português do questionário PGWB-I está descrita no anexo A.

#### **1.4.2 Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS-21)**

O questionário DASS-21, do inglês “Depression, Anxiety and Stress Scale – 21 items”, foi desenvolvido pelos psicólogos Sydney H. Lovibond e Peter F. Lovibond da Universidade de New South Wales, na Austrália, em 1995. Sua aplicação é indicada tanto em pesquisas quanto em contextos clínicos, especialmente para triagem e acompanhamento de pacientes. Trata-se de um instrumento de rastreio psicométrico, que avalia a presença e a intensidade de sintomas de depressão, ansiedade e estresse. É importante destacar que o DASS-21 não possui caráter diagnóstico, mas tem como finalidade identificar sinais de sofrimento psicológico e indicar a necessidade de avaliação clínica mais aprofundada. O DASS-21 é uma versão reduzida do DASS-42, mantendo a eficiência do questionário completo, mas com um menor tempo de aplicação. O questionário é composto por 21 perguntas que medem três dimensões psicológicas: depressão (itens: 3, 5, 10, 13, 16, 17, 21), ansiedade (itens: 2, 4, 7, 9, 15, 19, 20) e estresse

(itens: 1, 6, 8, 11, 12, 14, 18). Ele encontra-se descrito no anexo B. Cada pergunta é avaliada com base nas experiências dos últimos sete dias, com a escala variando de uma pontuação de 0 a 3, dependendo da frequência de ocorrência dos sintomas. As pontuações obtidas em cada subescala devem ser somadas. Como o DASS-21 é uma versão reduzida do DASS-42, é necessário multiplicar a pontuação de cada subescala por 2, tornando-a comparável com a versão completa. Assim, cada subescala terá uma pontuação máxima de 42 (Lovibond *et al.*,1995).

Após o cálculo, as pontuações para depressão, ansiedade e estresse podem ser interpretadas conforme descrito no Quadro 3.

**Quadro 3.** Classificação dos níveis de depressão, estresse e ansiedade segundo escores obtidos no questionário Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (“Depression, Anxiety and Stress Scale-21” - DASS-21)

<b>Nível</b>	<b>Depressão</b>	<b>Ansiedade</b>	<b>Estresse</b>
Normal	0-9	0-7	0-14
Leve	10-13	8-9	15-18
Moderada	14-20	10-14	19-25
Severa	21-27	15-19	26-33
Extremamente Severa	28+	20+	34+

Fonte: Lovibond PF, Lovibond SH. Manual for the Depression Anxiety Stress Scales. 2nd ed. Sydney: Psychology Foundation; 1995. Vignola RCB, Tucci AM. Adaptation and validation of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS-21) to Brazilian Portuguese. J Affect Disord. 2014;155:104–9.

## 1.5 Justificativa e Hipóteses

Mulheres que vivenciam PGR apresentam altos níveis de depressão, ansiedade e estresse. Embora estudos prévios descrevam de forma consistente essa carga emocional, ainda existem poucas estratégias comprovadas para reduzir esse sofrimento psíquico. As IBM têm mostrado resultados promissores em diversas populações, especialmente em indivíduos expostos a estressores crônicos. Entretanto, sua aplicação em mulheres com PGR permanece pouco explorada, não havendo estudos que avaliem o impacto dessas intervenções sobre desfechos psicológicos e biológicos. Assim, ainda não se sabe se uma IBM pode modificar simultaneamente parâmetros emocionais e fisiológicos neste grupo.

Com base na literatura existente e nos mecanismos fisiológicos relacionados ao estresse crônico e ao mindfulness, este estudo se propõe a testar as seguintes hipóteses:

1. Hipótese Primária: Mulheres com PGR submetidas a uma IBM apresentarão redução significativa dos níveis de cortisol, alfa-amilase e IgA salivares, após oito semanas, em comparação ao grupo controle.
2. Hipóteses Secundárias: A IBM reduzirá os sintomas de depressão, ansiedade e estresse, além de aumentar o bem-estar psicológico nessa população.

Este ensaio clínico randomizado oferece evidência inédita ao integrar desfechos biológicos e psicológicos de forma simultânea em mulheres com PGR submetidas a uma IBM e testa uma intervenção padronizada on-line, potencialmente aplicável em serviços públicos do Sistema Único de Saúde (SUS).

Além disso, a validação clínica das intervenções já utilizadas na prática clínica do ambulatório de Perda Gestacional de Repetição do HC-UFG é essencial para sua incorporação em protocolos assistenciais do serviço.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Primário**

O objetivo primário do estudo foi:

- Avaliar o impacto de uma IBM nos níveis dos biomarcadores salivares de estresse (cortisol, alfa-amilase e IgA) em mulheres com PGR, atendidas no Ambulatório de Perda Gestacional de Repetição do HC-UFMG.

### **2.2 Objetivos Secundários**

Os objetivos secundários do estudo foram:

- Investigar o efeito da IBM sobre sintomas psicológicos de depressão, estresse e ansiedade em mulheres com PGR.
- Avaliar a influência da IBM sobre o bem-estar geral dessas mulheres, medido por instrumentos psicométricos validados.

### **3. MÉTODOS**

#### **3.1 Delineamento do estudo**

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, conduzido no Ambulatório de Perda Gestacional de Repetição do HC-UFMG. As mulheres convidadas a participar do estudo eram pacientes recém-admitidas no ambulatório, sem restrições ao tempo de ocorrência do último abortamento, encaminhadas de diversos hospitais e clínicas da região, encontrando-se em fase inicial de acompanhamento clínico e em propedêutica voltada à investigação da PGR.

#### **3.2 Critérios de inclusão**

Foram convidadas a participar do estudo mulheres com idade igual ou superior a 18 anos, com histórico de, no mínimo, duas perdas gestacionais antes de 20 semanas de gestação (excluindo-se casos de gestação ectópica ou molar), acompanhadas no referido ambulatório e que possuíam acesso à internet por meio de dispositivo eletrônico (celular, computador ou tablet).

#### **3.3 Critérios de exclusão**

Foram excluídas do estudo mulheres com diagnóstico de doenças inflamatórias crônicas ou autoimunes, demência, tabagismo ativo ou que apresentavam limitações que as impedissem de responder aos questionários de avaliação, bem como mulheres que já haviam participado de sessões prévias de mindfulness ou que estavam grávidas no momento do convite à participação.

#### **3.4 Procedimentos e coleta de dados**

##### **3.4.1. Procedimentos éticos**

O estudo foi aprovado pelas seguintes instâncias institucionais: Câmara Departamental do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG, Chefia do Serviço de Ginecologia do HC-UFMG e Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. A aprovação

ética foi concedida conforme as diretrizes estabelecidas pela Resolução CNS nº 466/2012, itens II-23 e II-24.

Todos os aspectos éticos e metodológicos do estudo foram devidamente avaliados pelo Comitê de Ética em Pesquisa. O projeto foi registrado na Plataforma Brasil (CAAE: 93675118.1.3001.5093) (anexo C) e no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBR-4xc76cr) (anexo D).

A participação no estudo foi totalmente voluntária. As participantes que aceitaram integrar o estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual está em anexo (apêndices A e B) e receberam todas as informações necessárias sobre os objetivos, procedimentos e implicações da pesquisa.

As participantes alocadas no grupo controle foram informadas de que, ao término do estudo, teriam a oportunidade de receber a IBM, caso manifestassem interesse e desde que sua eficácia fosse confirmada. Essa estratégia visou garantir equidade entre os grupos e assegurar que todas as participantes pudessem se beneficiar da intervenção, em consonância com os princípios éticos da pesquisa em saúde.

### **3.4.2 Coleta de dados e intervenções**

As participantes foram recrutadas entre outubro de 2023 e março de 2025. O convite à participação foi realizado de forma presencial, em ambiente privado, ou por meio de mensagens via WhatsApp, com o objetivo de garantir a privacidade, minimizar possíveis constrangimentos e assegurar a liberdade da paciente em aceitar ou recusar a participação no estudo.

As mulheres que demonstraram interesse e disponibilidade para participar dos encontros online foram orientadas a comparecer ao Ambulatório Jenny Faria, em data e horário previamente agendados. Após a assinatura do TCLE, as participantes responderam os questionários PGWB-I e DASS-21, ambos validados em português, e realizaram a coleta de saliva em tubo Salivette® e frasco estéril, para posterior dosagem dos marcadores de estresse: cortisol, alfa-amilase e IgA salivares.

Em seguida, foi realizado o processo de randomização. Cada participante sorteou um papel contido em envelope pardo, onde constava um número e a designação do grupo ao qual

ela pertenceria (controle ou intervenção). A correspondência entre número e grupo foi previamente gerada por um programa de computador, garantindo a aleatoriedade do processo.

As mulheres alocadas no grupo de intervenção participaram das IBM, conduzidas de forma online, por meio da plataforma Google Meet. As sessões ocorreram semanalmente, durante oito semanas consecutivas, em encontros síncronos com duração de uma hora. As IBM seguiram um protocolo estruturado baseado na “Mind-Body Therapy” da Georgetown University – Washington, D.C. (Saunders *et al.*, 2007), previamente validado no Brasil (Paiva *et al.*, 2015), e incluíram práticas de meditação, relaxamento e visualização. Cada grupo contou com até cinco participantes. As sessões foram conduzidas por uma instrutora experiente, com mais de 15 anos de prática em mindfulness.

O primeiro encontro consistiu em uma reunião introdutória, onde foi explicado sobre a técnica mindfulness e realizado uma meditação de curta duração. As sessões seguintes ocorreram da seguinte maneira: inicialmente, as participantes realizavam uma meditação mindfulness de curta duração. Em seguida, era feito um “check-in da gratidão”, no qual as participantes compartilhavam algum acontecimento que as deixaram gratas durante a semana. Após o check-in, era então realizada alguma técnica mindfulness, seguida de seu processamento. Ao final da sessão as pacientes recebiam um “dever de casa”, que consistia em realizar refeições com atenção plena, alimentar-se de maneira saudável, registrar as atividades diárias em um diário e praticar atividade física. A cada semana, um novo áudio guiado com instruções para a prática de mindfulness era encaminhado às participantes, permitindo que realizassem os exercícios ao longo da semana. As diferentes técnicas de mindfulness abordadas em cada uma das sessões e nos áudios estão descritas no Quadro 4.

**Quadro 4.** Técnicas de mindfulness utilizadas nas sessões e áudios correspondentes

Sessão	Técnica	Objetivo principal
1 <sup>a</sup>	Meditação Inicial	Prática introdutória com foco na respiração e na ancoragem no momento presente, destinada a familiarizar as participantes com a experiência de observar pensamentos e sensações sem julgamento.
2 <sup>a</sup>	Meditação Mindfulness (Atenção Plena)	Exercício de atenção plena voltado para a observação aberta de experiências internas (pensamentos, emoções e sensações corporais), promovendo consciência ampliada e regulação emocional.
3 <sup>a</sup>	Visualização de um lugar especial	Prática guiada de imaginação de um ambiente seguro e acolhedor, utilizada como recurso de auto regulação emocional e fortalecimento do senso de bem-estar subjetivo.
4 <sup>a</sup>	Explorando dificuldades	Meditação destinada a reconhecer e acolher experiências desafiadoras, encorajando uma postura de aceitação e compaixão diante de dificuldades pessoais ou emocionais.
5 <sup>a</sup>	Meditação do corpo forte e equilibrado	Exercício que integra respiração e percepção corporal, enfatizando a consciência da postura, do equilíbrio e da sensação de estabilidade física e emocional.
6 <sup>a</sup>	Auto Relaxamento: Escaneamento corporal	Versão estruturada do <i>body scan</i> , em que a atenção percorre sistematicamente as diferentes partes do corpo, promovendo relaxamento profundo e maior consciência corporal.
7 <sup>a</sup>	Meditação da mudança	Prática reflexiva sobre a impermanência e os processos de transformação, favorecendo aceitação das mudanças e maior flexibilidade psicológica.
8 <sup>a</sup>	Meditação da amizade	Meditação inspirada em práticas de <i>loving-kindness</i> , voltada para cultivar sentimentos de bondade, compaixão e conexão consigo mesmo e com os outros.

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

Ao término das oito semanas, todas as participantes retornaram ao Ambulatório Jenny Faria para responder novamente os questionários PGWB-I e DASS-21, além de realizar nova coleta de saliva para repetição das análises dos biomarcadores.

A intervenção foi conduzida de forma aberta, ou seja, com conhecimento das participantes e facilitadoras sobre o grupo de alocação. No entanto, a análise dos resultados foi realizada por meio de questionários autoaplicáveis e ensaios bioquímicos conduzidos por profissionais cegos em relação ao grupo de pertencimento das participantes, a fim de garantir imparcialidade nos resultados.

Todas as participantes, independente do grupo de alocação, receberam o cuidado suportivo habitual disponibilizado pelo ambulatório, que incluía consulta com especialista empático e com escuta atenta, além da solicitação dos exames de propedêutica para PGR (cariótipo do casal, rastreamento para síndrome antifosfolípide, hormônio tireoestimulante, prolactina quando indicada, ultrassonografia transvaginal e histeroscopia). As participantes ainda receberam orientações sobre fatores clínicos associados à condição, bem como aconselhamento pré-concepcional e durante a vigência de uma nova gestação. É importante ressaltar que a presença do parceiro era incluída durante o atendimento especializado.

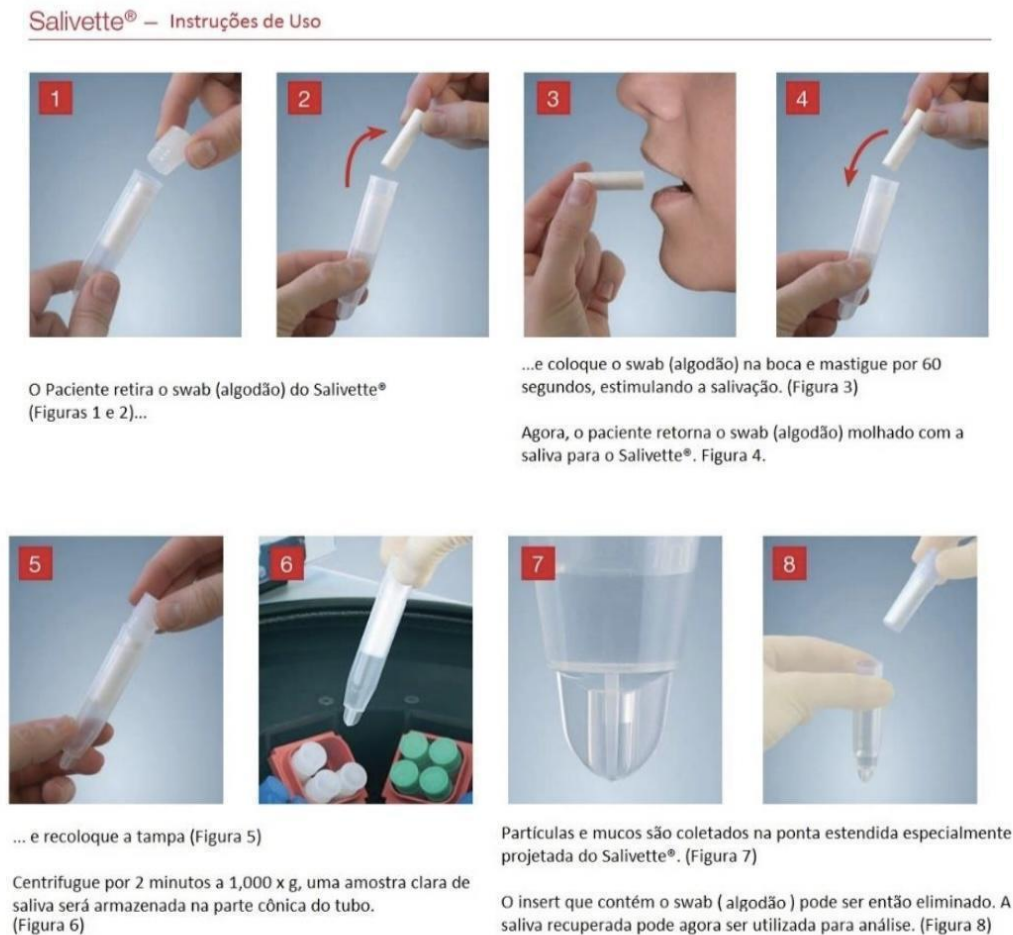
### **3.4.3 Metodologia de análise dos marcadores salivares**

#### **3.4.3.1 Análise do cortisol salivar**

As dosagens de cortisol salivar foram realizadas por meio de Eletroquimioluminescência (ECLIA) em amostras coletadas pelo próprio pesquisador e processadas por laboratório externo. A ECLIA apresenta as seguintes vantagens: alta sensibilidade e especificidade; rápida obtenção de valores; necessidade de baixo volume de amostra; procedimento não invasivo; e adequação para monitoramento longitudinal em pesquisas hormonais e clínicas (Groschl *et al.*, 2008).

A saliva foi coletada no período entre 8h00 e 9h00 da manhã utilizando tubos Salivette®, facilitando a obtenção de amostras padronizadas e livres de contaminação (Figura 2). A participante foi orientada a não ingerir alimentos, bebidas ou escovar os dentes pelo menos 60 minutos antes da coleta, além de permanecer em repouso uma hora antes do procedimento. Optou-se por esse único ponto de coleta em virtude de restrições orçamentárias, que inviabilizaram a execução de curvas mais completas, como a resposta do despertar do cortisol (*cortisol awakening response - CAR*), o declínio diurno ou a produção diária total (Sanada *et al.*, 2016). Dessa forma, os valores obtidos foram considerados como medidas brutas (*raw*

*measures*), uma vez que refletiam apenas as concentrações pontuais de cortisol e não índices padronizados derivados de múltiplas coletas ao longo do dia.



**Figura 2.** Instruções para a coleta de cortisol saliva em tubo Salivette®

Fonte: Internet

Após a coleta, as amostras foram centrifugadas por dois minutos (rotação de 2,500 x g). O swab de algodão foi removido após a centrifugação, permanecendo a saliva na parte inferior do tubo Salivette®. As amostras centrifugadas foram congeladas no próprio tubo Salivette® a -20°C até o momento do envio ao laboratório e realização do ensaio. O cortisol salivar permaneceu congelado a -20°C por um período de até 10 meses.

As amostras de saliva congeladas foram previamente descongeladas à temperatura ambiente (20–25°C) e analisadas pelo ensaio Elecsys Cortisol II (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanha), um imunoenensaio competitivo com detecção por ECLIA, realizado em analisador automático da linha *cobas e*. Nesse método, o cortisol presente na amostra atua como

antígeno, competindo com um derivado marcado com rutenium pelo sítio de ligação de um anticorpo específico. A formação do complexo antígeno–anticorpo desencadeia uma reação eletroquímica no eletrodo, resultando na emissão de luz detectada por fotodiodo de alta sensibilidade. A intensidade da luminescência é inversamente proporcional à concentração de cortisol, permitindo quantificação precisa.

Cada amostra foi processada individualmente com reagentes líquidos prontos para uso, sem necessidade de preparo manual. A calibração do sistema foi realizada por meio de dois pontos de ajuste vinculados a uma *master curve* específica do lote, reconhecida automaticamente pelo código de barras do reagente (CalSet). A faixa de medição declarada pelo fabricante foi de 1,5 a 1750 nmol/L, sendo valores < 1,5 nmol/L reportados como indetectáveis. O ensaio apresentou LoB (limite do branco) = 1,0 nmol/L, LoD (limite de detecção) = 1,5 nmol/L e LoQ (limite de quantificação) = 3,0 nmol/L. O controle de qualidade foi realizado conforme recomendações do fabricante, utilizando *PreciControl Universal* e/ou *PreciControl Cortisol Saliva*, pelo menos uma vez a cada 24 h de uso, a cada novo kit e após cada calibração. Os coeficientes de variação reportados para saliva variam de aproximadamente 2–6% (intraensaio) e 3–12% (interensaio), podendo alcançar 9–14% em concentrações muito baixas. Para fins comparativos, foram considerados os valores de referência salivar indicados na bula: manhã (6–10 h), < 20,3 nmol/L (95º percentil; < 24,1 nmol/L no 97,5º); tarde (16–20 h), < 6 nmol/L; e meia-noite ( $\pm$  30 min), < 7,56 nmol/L.

#### **3.4.3.2 Análise da amilase salivar**

As dosagens de amilase salivar foram realizadas por meio de espectrofotometria em amostras coletadas pelo próprio pesquisador e processadas por laboratório externo. As participantes foram orientadas a não ingerir alimentos, bebidas ou escovar os dentes pelo menos 60 minutos antes da coleta. A coleta foi realizada entre 8h00 e 9h00 da manhã, utilizando frascos estéreis sem conservantes. As participantes foram instruídas a inclinar levemente a cabeça para frente, permitindo o acúmulo natural de saliva na cavidade oral. Sem cuspir com força, deixavam a saliva escorrer diretamente para o frasco até atingir um volume mínimo de 2 ml. Após o término da coleta, o frasco era devidamente fechado e a amostra armazenada em freezer a -20 °C até a análise.

A atividade da amilase salivar pode ser determinada por meio de um ensaio cinético espectrofotométrico, geralmente utilizando substratos que liberam um produto cromogênico após a hidrólise enzimática. No método direto clássico, a saliva é incubada com p-nitrofenil  $\alpha$ -maltoσίdeo, que é clivado pela alfa-amilase liberando p-nitrofenol. O aumento da absorbância a 405 nm é monitorado ao longo do tempo em uma microplaca ou cubeta, e a taxa de variação é diretamente proporcional à atividade enzimática. A quantificação é realizada comparando-se a velocidade da reação com uma curva de calibração gerada a partir de padrões com atividades conhecidas de amilase. Esse ensaio apresenta alta precisão e linearidade, com variação intra-ensaio inferior a 3% e ampla faixa dinâmica adequada para concentrações salivares (Gillard *et al.*, 1977).

A dosagem de amilase salivar foi realizada em equipamento AU5800 (Beckman Coulter) utilizando kit comercial do fabricante. As amostras foram previamente diluídas a 1:200, sendo os resultados finais obtidos após correção pelo fator de diluição. A calibração foi executada conforme as instruções do fabricante, com atividade enzimática do calibrador dependente do lote (144 U/L no lote utilizado). O limite mínimo detectável foi de 10 U/L, e a sensibilidade do ensaio foi de 0,77 U/L. As análises foram realizadas em modo monodose, sem replicatas, e apresentaram coeficientes de variação intra ensaio e interensaio de 1,4% e 1,6%, respectivamente. Para interpretação, os resultados foram comparados ao intervalo de referência descrito na literatura (80.000 a 625.000 U/L).

### **3.4.3.3 Análise da Imunoglobulina A salivar**

As dosagens de IgA salivar foram realizadas por meio de nefelometria em amostras coletadas pelo próprio pesquisador e processadas por laboratório externo. As participantes foram orientadas a não ingerir alimentos, bebidas ou escovar os dentes pelo menos 60 minutos antes da coleta. A coleta foi realizada entre 8h00 e 9h00 da manhã, utilizando frascos estéreis sem conservantes. As participantes eram instruídas a inclinar levemente a cabeça para frente, permitindo o acúmulo natural de saliva na cavidade oral. Sem cuspir com força, deixavam a saliva escorrer diretamente para o frasco até atingir um volume mínimo de 2 ml. Após o término da coleta, o frasco era devidamente fechado e a amostra armazenada em freezer a -20 °C até a análise.

A nefelometria é uma técnica analítica utilizada para a quantificação de proteínas, incluindo a IgA salivar, baseada na medição da dispersão da luz causada pela formação de complexos antígeno-anticorpo. No ensaio, a saliva é misturada com um reagente contendo anticorpos específicos para IgA acoplados a partículas de látex, promovendo a formação de agregados imunes que aumentam a turbidez da solução. A intensidade da luz dispersa é medida por um nefelômetro, sendo diretamente proporcional à concentração de IgA na amostra. A quantificação é realizada por interpolação dos valores obtidos em uma curva de calibração gerada a partir de padrões com concentrações conhecidas. A técnica apresenta alta sensibilidade e especificidade, sendo amplamente utilizada em pesquisas clínicas e laboratoriais para avaliar biomarcadores imunológicos de estresse e resposta inflamatória (Booth *et al.*, 2009).

A dosagem de IgA salivar foi realizada no equipamento Atellica (Siemens), utilizando kit comercial do fabricante, conforme confirmação no BN Siemens. Não houve necessidade de processo de extração ou diluição prévia. As análises foram realizadas em modo monodose, sem replicatas. A calibração foi executada de acordo com as instruções do fabricante, sendo os valores da curva-padrão dependentes do lote de calibrador. A concentração mínima detectável e a sensibilidade do ensaio corresponderam a 6,0 mg/L (0,6 mg/dL). O coeficiente de variação intra ensaio foi de 5,6%. Para interpretação, os resultados foram comparados ao intervalo de referência descrito na literatura (1,59 a 41,45 mg/dL).

#### **3.4.4 Análise estatística**

O cálculo amostral foi realizado na fase de planejamento do estudo, com base no trabalho de Linch *et al.*, para detectar uma diferença de 0,3 µg/dl no nível de cortisol salivar entre os dois grupos com nível de confiança de 95% e poder estatístico de 80%, sendo estabelecido uma amostra mínima de 16 pacientes por grupo totalizando 32 pacientes.

Os escores totais e por domínios dos questionários DASS-21 e PGWB-I foram calculados através de planilha Excel.

A distribuição das variáveis contínuas foi submetida a teste de normalidade de Shapiro-Wilk, de cujo resultado derivou a escolha de métodos paramétricos (médias, desvios-padrão e teste *t*) ou não-paramétricos (medianas, quartis e teste de Mann-Whitney). Variáveis categóricas foram apresentadas em frequências relativas e analisadas por teste do qui-quadrado ou pelo

teste exato de Fisher. A associação entre as variáveis foi analisada utilizando-se o coeficiente de correlação de Spearman. Os efeitos da IBM versus não intervenção sobre as variáveis de desfecho foram avaliados por Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas, considerando a interação tempo x grupo. Foi utilizado o pacote estatístico SPSS 22 e o limite de significância foi estabelecido em  $p < 0,05$ .

Como o cálculo amostral foi baseado exclusivamente no desfecho primário (níveis de cortisol salivar), as análises referentes aos desfechos secundários (amilase salivar, IgA salivar e escores psicológicos) foram interpretadas de forma exploratória, uma vez que o estudo pode não ter apresentado poder estatístico suficiente para detectar diferenças nessas variáveis.

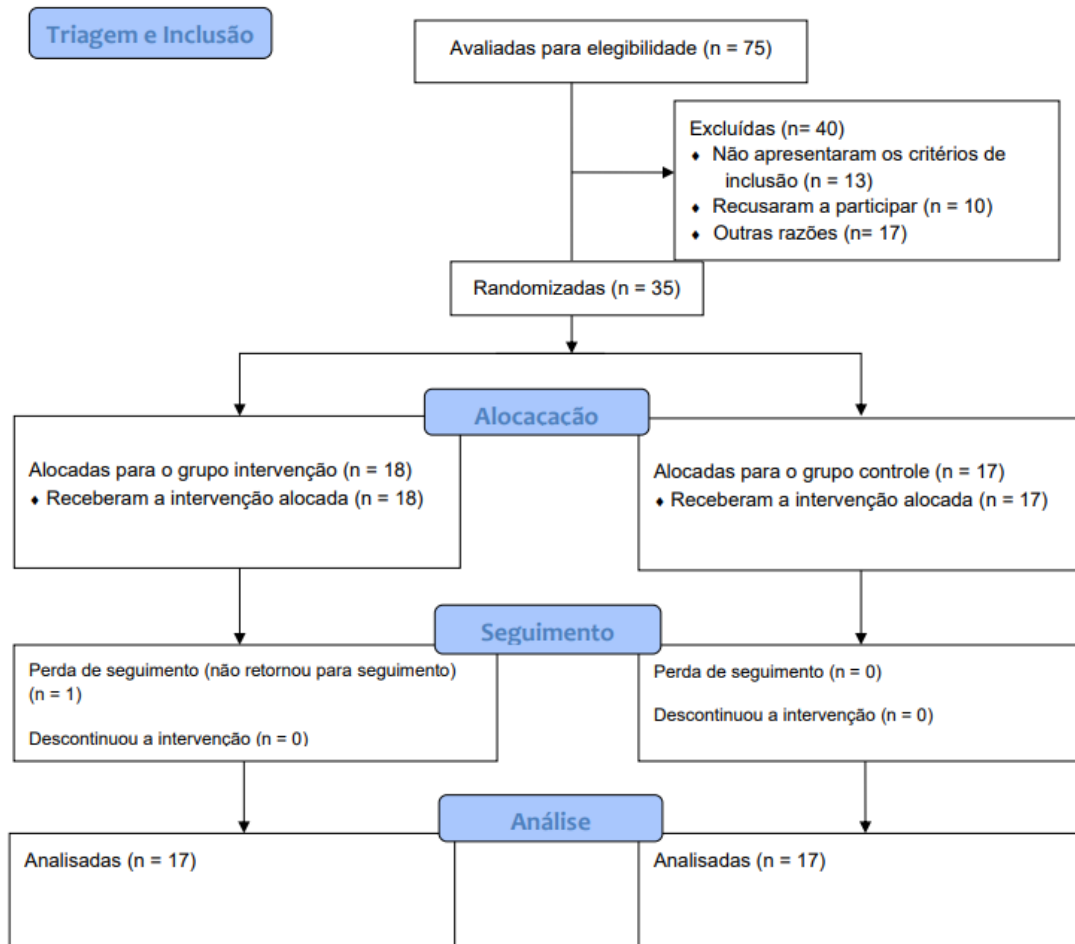
Os resultados do estudo foram analisados pelo princípio de intenção de tratar modificado, que inclui todos os indivíduos randomizados e sem perda de seguimento, independentemente da adesão ao tratamento.

Os cálculos estatísticos foram realizados por um pesquisador independente, que não participou das sessões de IBM, assegurando a imparcialidade na análise dos dados.

#### 4. RESULTADOS

O fluxograma CONSORT (Figura 3) ilustra o processo de recrutamento, alocação, seguimento e análise das participantes. Das 75 mulheres avaliadas quanto à elegibilidade, 40 foram excluídas, sendo 13 por não atenderem aos critérios de inclusão (quatro estavam grávidas no momento do convite para participação; uma falava apenas espanhol; três já haviam participado recentemente de sessões de mindfulness; duas apresentavam déficit cognitivo; e duas não possuíam acesso ao Google Meet), 10 por recusarem participar e 17 por outros motivos (12 não compareceram no dia da alocação e cinco não responderam ao convite). As 35 participantes elegíveis foram randomizadas, sendo 18 alocadas para o grupo intervenção e 17 para o grupo controle. Todas as participantes alocadas receberam a intervenção correspondente. No grupo intervenção, houve uma perda de seguimento por ausência de retorno, mas nenhuma descontinuação no grupo controle. Ao final, foram analisadas 17 participantes em cada grupo, conforme descrito na etapa de análise.

### Fluxograma CONSORT 2010



**Figura 3.** Diagrama de fluxo do estudo conforme as diretrizes CONSORT 2010

A Tabela 1 apresenta as características clínicas das participantes que iniciaram o estudo. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos controle e intervenção em relação à idade, raça, nível de escolaridade, número de gestações, número de partos, número de abortos, presença de filhos vivos, escores iniciais totais dos questionários PGWB-I e DASS-21, bem como nos níveis basais dos marcadores de estresse.

**Tabela 1.** Características clínicas das participantes incluídas no estudo<sup>a</sup>

Variável	Controle (n = 17)	Intervenção (n = 18)	p-valor
Idade	37,0 (35,0-41,5)	38,5 (33,2-40,0)	0,708 <sup>b</sup>
Raça			0,085 <sup>c</sup>
Branca	2 (11,8%)	7 (38,9%)	
Preta	2 (11,8%)	0 (0%)	
Parda	13 (76,4%)	11 (61,1%)	
Escolaridade			0,303 <sup>d</sup>
Ensino Fundamental Incompleto	1 (5,9%)	0 (0%)	
Ensino Fundamental completo	0 (0%)	0 (0%)	
Ensino Médio Completo	13 (76,5%)	11 (61,1%)	
Ensino Superior Incompleto	0 (0%)	2 (11,1%)	
Ensino Superior Completo	3 (17,6%)	5 (27,8%)	
Número de gravidezes	3,0 (3,0-3,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,072 <sup>b</sup>
Número de partos	0 (0-1,0)	0 (0-1,0)	0,782 <sup>b</sup>
Número de abortos anteriores	2,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-4,0)	0,096 <sup>b</sup>
Filho vivo anterior			0,443 <sup>c</sup>
Sim	3 (17,6%)	6 (33,3%)	
Não	14 (82,4%)	12 (66,7%)	
DASS-21 mediana inicial	44,0 (19,0-69,0)	62,0 (38,5-103,0)	0,096 <sup>b</sup>
PGWB-I mediana inicial	81,0 (69,0-93,5)	70,0 (58,7-83,0)	0,083 <sup>b</sup>
Cortisol salivar (nmol/L)	6,2 (5,0-7,4)	6,5 (3,5-11,1)	0,628 <sup>b</sup>
Amilase salivar (U/L)	101.908 (77.073- 237.560)	87.681 (64.718-191.312)	0,204 <sup>b</sup>
Imunoglobulina A salivar (mg/dl)	10,85 (7,10-15,57)	10,10 (5,55-17,00)	0,873 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Os dados são apresentados como medianas (intervalos interquartis) ou n (%).

<sup>b</sup> Valores de *p* referem-se ao teste de Mann-Whitney.

<sup>c</sup> Valores de *p* referem-se ao teste do qui-quadrado.

<sup>d</sup> Valores de *p* referem-se ao teste exato de Fisher.

DASS-21: Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse; PGWB-I: Índice de Bem-Estar Psicológico Geral

#### 4.1 Cortisol salivar

A Tabela 2 apresenta a estatística descritiva e valores de  $p$  dos níveis de cortisol salivar para os grupos intervenção e controle antes e após a IBM. Os boxplots dos níveis de cortisol salivar antes e após a IBM por grupo estão demonstrados na Figura 4.

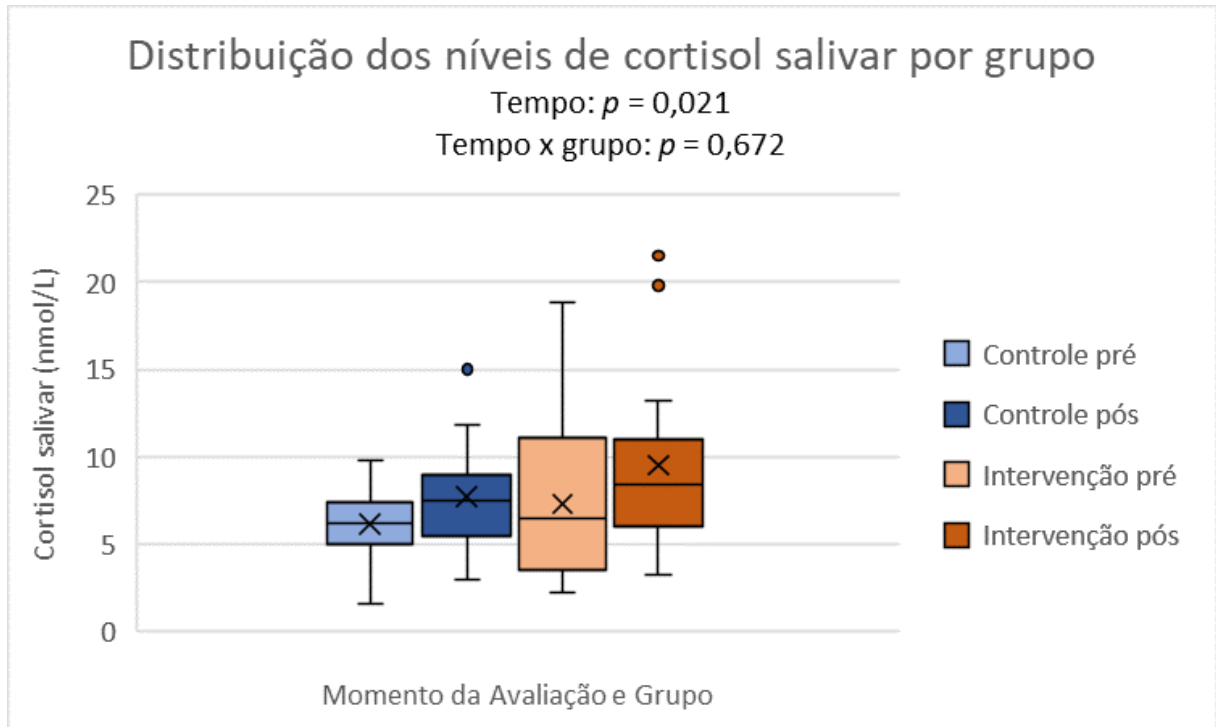
**Tabela 2.** Estatística descritiva e valores de  $p$  dos grupos intervenção e controle para os níveis de cortisol salivar

<b>Variável</b>	<b>Intervenção</b> (Pré: n = 17; Pós: n = 15)*	<b>Controle</b> (n = 17)	<b><math>p</math>-valor</b>
Cortisol pré	6,5 (3,5-11,1)	6,2 (5,0-7,4)	0,628 <sup>a</sup>
Cortisol pós	8,4 (6-11)	7,5 (5,4-9,0)	0,672 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Valores de  $p$  referem-se ao teste de Mann-Whitney

<sup>b</sup>Valores de  $p$  referem-se aos resultados da Interação Tempo  $\times$  Grupo obtidos através da ANOVA de Medidas Repetidas

\*Houve perda de duas participantes que não retornaram para coletar as amostras de cortisol salivar



**Figura 4** – Distribuição dos níveis de cortisol salivar nos grupos controle (azul) e intervenção (laranja), antes e após a intervenção (boxplot).

As linhas centrais representam as medianas; os limites das caixas correspondem aos quartis 25 e 75; e os pontos azuis e laranjas representam valores atípicos (outliers).

Os valores de  $p$  referem-se aos resultados da interação Tempo e Tempo  $\times$  Grupo obtidos através da ANOVA de Medidas Repetidas.

A Figura 5 ilustra, separadamente por grupo, a evolução individual dos níveis de cortisol salivar antes e após a intervenção. Cada linha representa uma participante. No grupo intervenção, observou-se grande variabilidade interindividual, com algumas pacientes apresentando aumento expressivo nos níveis de cortisol, enquanto outras mostraram redução. Já no grupo controle, a maioria das pacientes apresentou oscilações mais discretas. A análise estatística confirmou efeito principal significativo do fator tempo ( $p = 0,021$ ), indicando variação nos níveis de cortisol entre os momentos avaliados. Contudo, a interação tempo  $\times$  grupo não foi significativa ( $p = 0,672$ ), o que sugere que essas alterações ocorreram de forma semelhante nos dois grupos, sem diferença estatisticamente detectável entre intervenção e controle.



## 4.2 Amilase salivar

A Tabela 3 apresenta a estatística descritiva e valores de  $p$  dos níveis da amilase salivar para os grupos intervenção e controle antes e após a IBM. Os boxplots dos níveis de amilase salivar antes e após a IBM por grupo estão demonstrados na Figura 6. Em ambos os grupos, os valores medianos se mantêm relativamente próximos, com sobreposição dos intervalos interquartis. Observam-se alguns outliers em níveis mais elevados, tanto no grupo controle quanto no de intervenção, evidenciando variabilidade individual acentuada.

**Tabela 3.** Estatística descritiva e valores de  $p$  dos grupos intervenção e controle para os níveis de amilase salivar

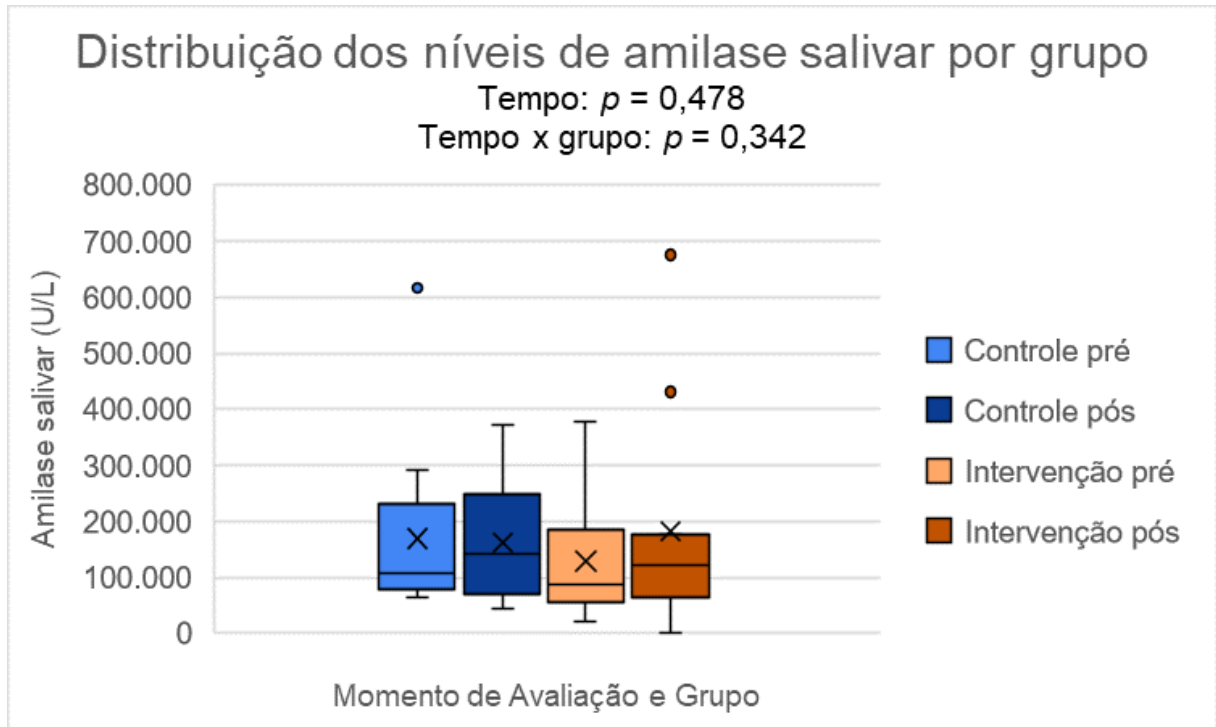
Variável	Intervenção (Pré: n = 17; Pós: n = 15)*	Controle (Pré: n = 17; Pós: n = 16)**	$p$ -valor
Amilase pré	87.681 (64.718-191.312)	101.908 (77.073-237.560)	0,204 <sup>a</sup>
Amilase pós	122.757 (65.170-175.893)	141.945 (70.477-249.269)	0,342 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Valores de  $p$  referem-se ao teste de Mann-Whitney

<sup>b</sup>Valores de  $p$  referem-se aos resultados da Interação Tempo  $\times$  Grupo obtidos através da ANOVA de Medidas Repetidas

\*Houve perda de duas participantes que não retornaram para coletar as amostras de amilase salivar

\*\*Houve perda de uma participante devido extravio de amostra congelada de amilase salivar



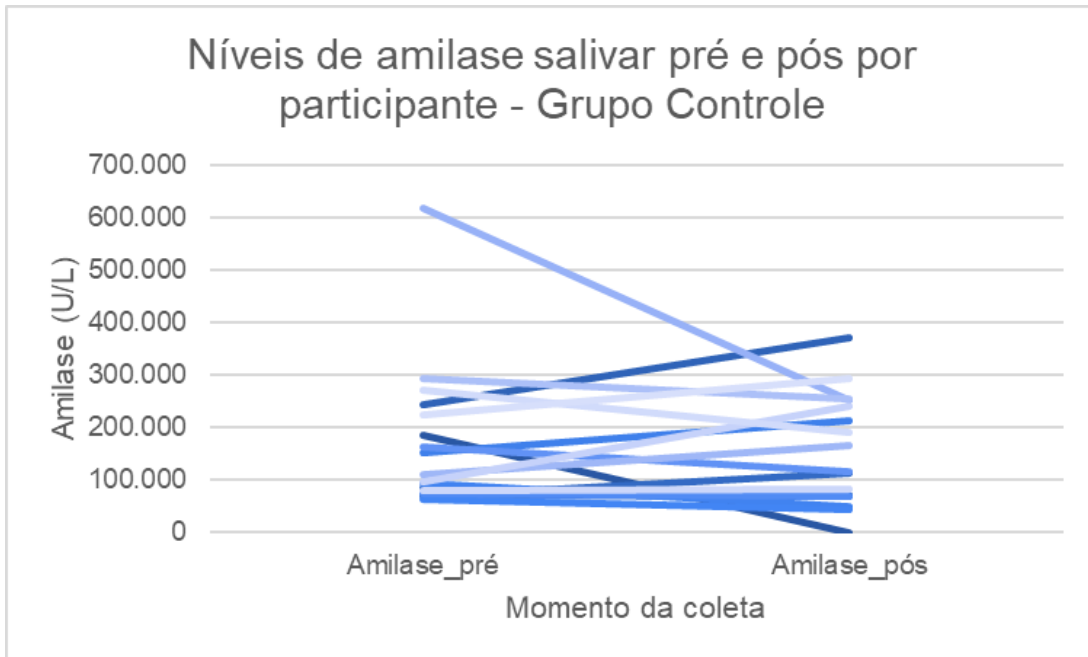
**Figura 6** – Distribuição dos níveis de amilase salivar nos grupos controle (azul) e intervenção (laranja), antes e após a intervenção (boxplot).

As linhas centrais representam as medianas; os limites das caixas correspondem aos quartis 25 e 75; e os pontos azuis e laranjas representam valores atípicos (outliers).

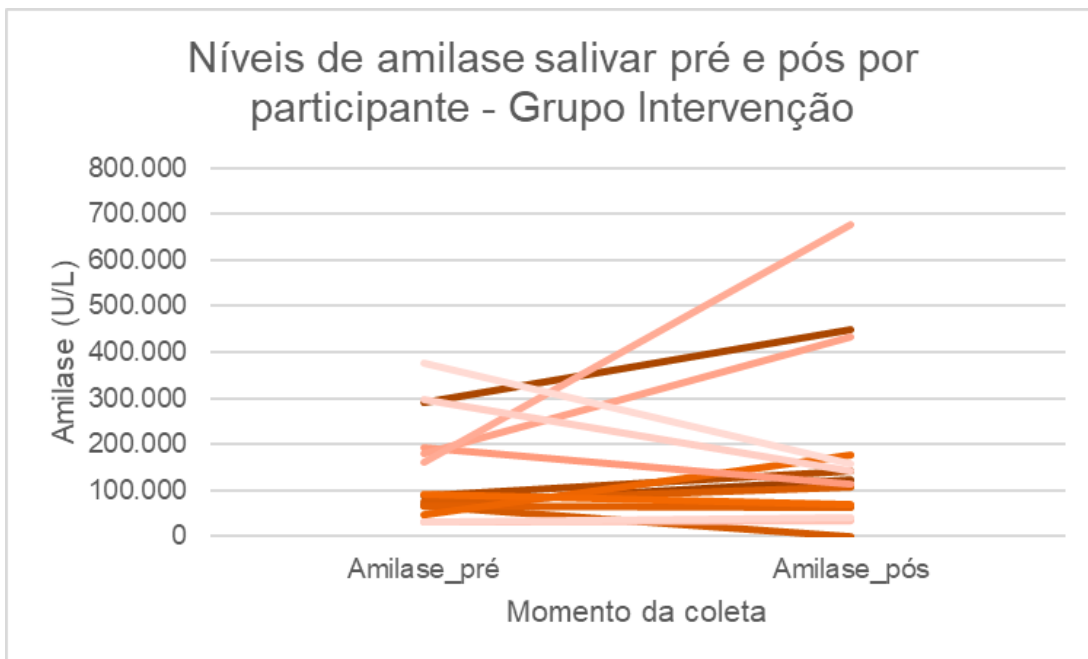
Os valores de  $p$  referem-se aos resultados da Interação Tempo e Tempo  $\times$  Grupo obtidos através da ANOVA de Medidas Repetidas.

A Figura 7 ilustra, separadamente por grupo, a evolução individual dos níveis de amilase salivar antes e após a intervenção. Cada linha representa uma participante. No grupo controle, a maioria das participantes manteve valores estáveis entre os dois momentos, com alguns casos apresentando redução ou aumento acentuado. Já no grupo intervenção, há maior dispersão: enquanto alguns indivíduos tiveram elevação expressiva dos níveis de amilase após a intervenção, outros apresentaram queda. A ausência de um padrão uniforme sugere variabilidade individual elevada. A análise estatística não evidenciou efeito principal significativo do fator tempo ( $p = 0,478$ ), indicando ausência de variação nos níveis de amilase entre os momentos avaliados. Da mesma forma, a interação tempo  $\times$  grupo não foi significativa ( $p = 0,342$ ), o que demonstra que as alterações ocorreram de forma semelhante nos grupos intervenção e controle, sem diferença estatisticamente detectável entre eles.

A



B



**Figura 7** – Evolução individual dos níveis de amilase salivar pré e pós intervenção nos grupos controle (A) e intervenção (B)

### 4.3 IgA salivar

A Tabela 4 apresenta a estatística descritiva e valores de  $p$  dos níveis da IgA salivar para os grupos intervenção e controle antes e após a IBM. Os boxplots dos níveis de IgA salivar antes e após a IBM por grupo estão demonstrados na Figura 8. A análise dos níveis de IgA salivar mostrou comportamentos distintos entre os grupos. No boxplot comparativo, observa-se que os valores médios e medianos permaneceram semelhantes no grupo controle entre os momentos pré e pós. No grupo intervenção, nota-se um discreto aumento dos valores após a intervenção, acompanhado de maior dispersão dos resultados.

**Tabela 4.** Estatística descritiva e valores de  $p$  dos grupos intervenção e controle para os níveis de Imunoglobulina A (IgA) salivar

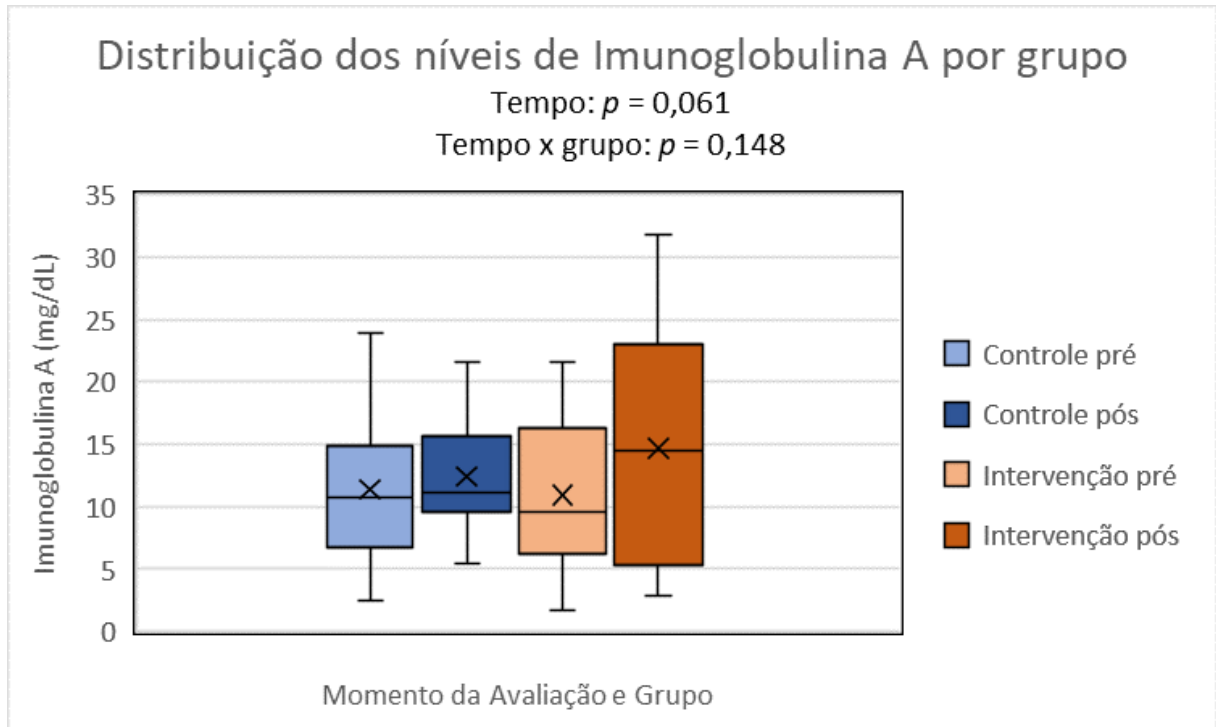
Variável	Intervenção (Pré: n = 17; Pós: n = 15)*	Controle (Pré: n = 17; Pós: n = 16)**	$p$ -valor
IgA salivar pré	10,10 (5,55-17,00)	10,85 (7,10-15,57)	0,873 <sup>a</sup>
IgA salivar pós	14,50 (5,33-23,00)	11,10 (9,58-15,65)	0,148 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Valores de  $p$  referem-se ao teste de Mann-Whitney

<sup>b</sup>Valores de  $p$  referem-se aos resultados da Interação Tempo  $\times$  Grupo obtidos através da ANOVA de Medidas Repetidas

\*Houve perda de duas participantes que não retornaram para coletar as amostras de IgA salivar

\*\*Houve perda de uma participante devido extravio de amostra congelada de IgA salivar



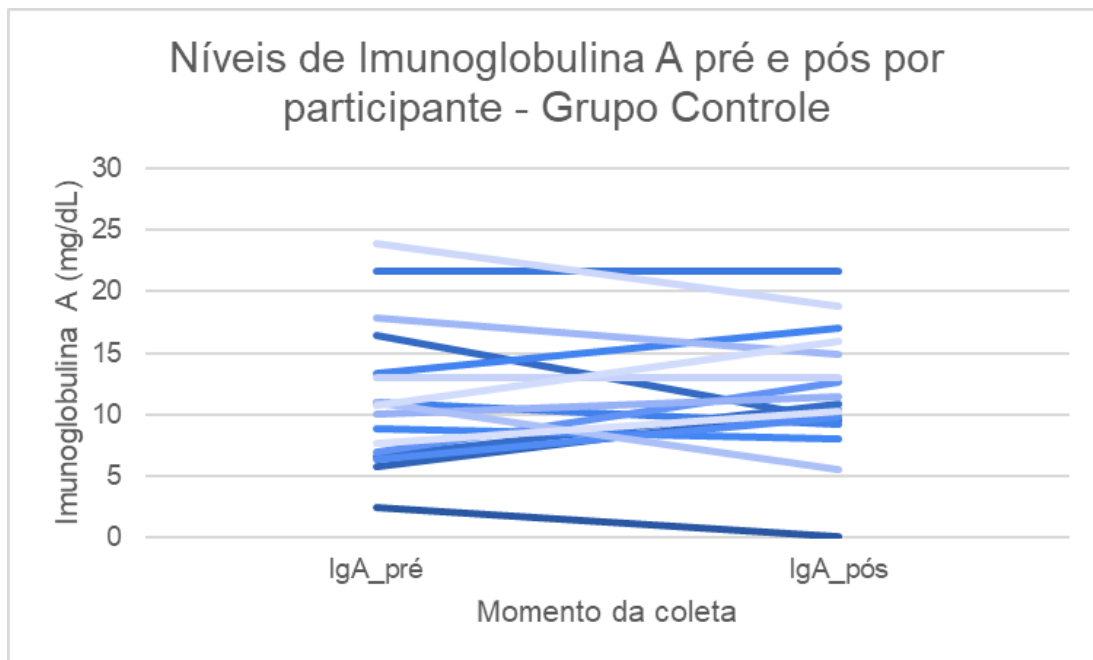
**Figura 8** – Distribuição dos níveis de Imunoglobulina A salivar nos grupos controle (azul) e intervenção (laranja), antes e após a intervenção (boxplot).

As linhas centrais representam as medianas; os limites das caixas correspondem aos quartis 25 e 75.

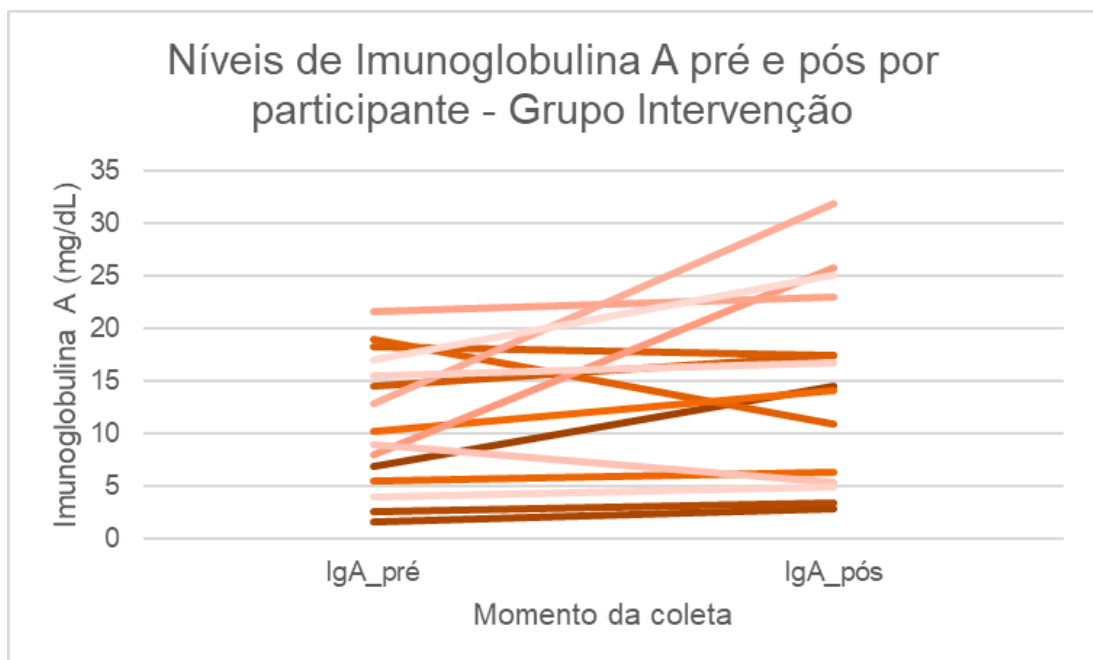
Os valores de  $p$  referem-se aos resultados da Interação Tempo e Tempo  $\times$  Grupo obtidos através da ANOVA de Medidas Repetidas.

A Figura 9 ilustra, separadamente por grupo, a evolução individual dos níveis de IgA salivar antes e após a intervenção. Cada linha representa uma participante. Quando analisados os valores individuais, verifica-se que no grupo intervenção a maioria das participantes apresentou elevação dos níveis de IgA no momento pós, ainda que alguns casos tenham mostrado redução. Em contraste, no grupo controle não houve tendência uniforme, predominando manutenção ou leve declínio dos valores entre os dois momentos de coleta. Apesar dessas variações, não foi observada uma redução significativa nos níveis de IgA salivar no grupo intervenção após a IBM. A análise estatística não evidenciou efeito principal significativo do fator tempo ( $p = 0,061$ ), indicando ausência de variação nos níveis de IgA entre os momentos avaliados. Da mesma forma, a interação tempo  $\times$  grupo não foi significativa ( $p = 0,148$ ), o que demonstra que as alterações ocorreram de forma semelhante nos grupos intervenção e controle, sem diferença estatisticamente detectável entre eles.

A



B



**Figura 9** – Evolução individual dos níveis de Imunoglobulina A salivar pré e pós intervenção nos grupos controle (A) e intervenção (B)

#### 4.4 Questionário DASS-21

A Tabela 5 apresenta a estatística descritiva e os valores de  $p$  do questionário DASS-21 (escores totais e por domínio) para os grupos intervenção e controle, antes e após a IBM. Antes da intervenção, os grupos controle e intervenção apresentavam níveis semelhantes de sofrimento psíquico ( $p = 0,053$ ), com medianas totais de 44 e 62, respectivamente.

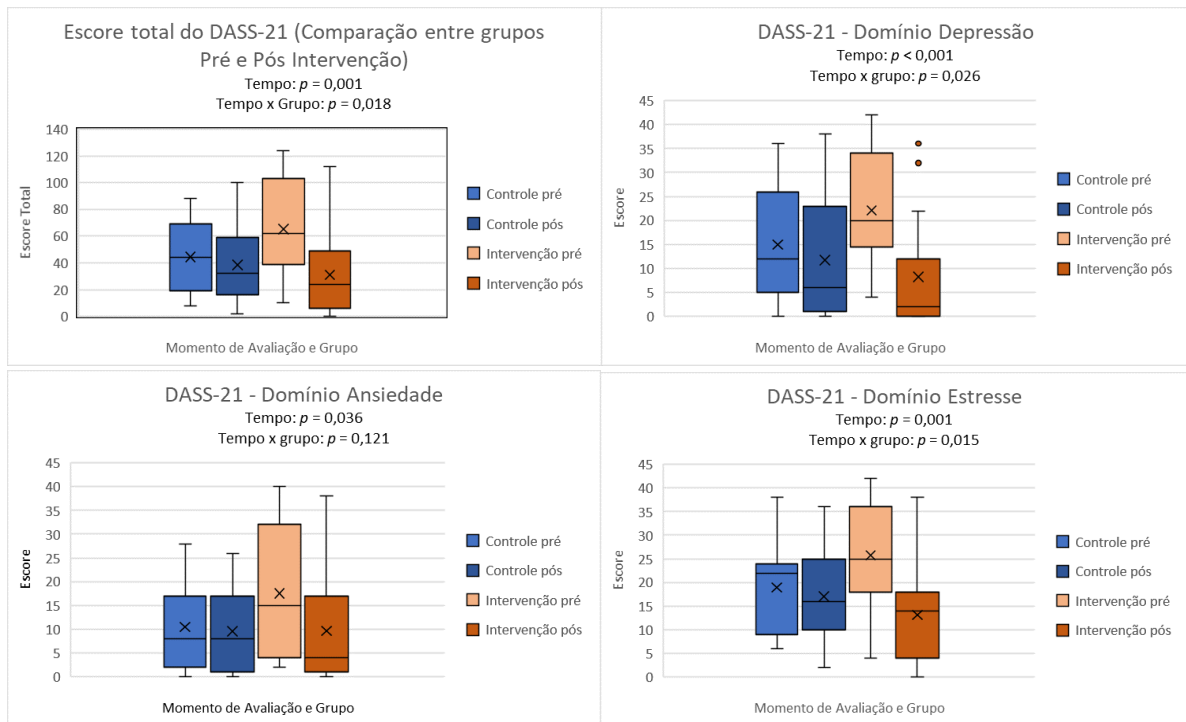
A análise estatística, através do ANOVA, confirmou o efeito principal significativo do fator tempo para os desfechos psicológicos do DASS-21 total ( $p = 0,001$ ) e subescalas, depressão ( $p < 0,001$ ), estresse ( $p = 0,001$ ) e ansiedade ( $p = 0,036$ ), considerando todas as participantes em conjunto, entre os dois momentos de avaliação. Quando avaliada a interação tempo  $\times$  grupo, após a intervenção, observou-se uma redução estatisticamente significativa dos escores totais do DASS-21 no grupo que recebeu a IBM, em comparação ao grupo controle ( $p = 0,018$ ), indicando que a intervenção teve efeito positivo no bem-estar psicológico das participantes. Entretanto, ao avaliar os domínios individualmente, esse efeito foi observado apenas para os domínios depressão ( $p = 0,026$ ) e estresse ( $p = 0,015$ ), sem diferença estatisticamente significativa para o domínio ansiedade ( $p = 0,121$ ). A distribuição dos escores totais do DASS-21 nos grupos controle e intervenção, antes e após a intervenção, está apresentada na Figura 10.

**Tabela 5.** Estatística descritiva e valores de  $p$  dos grupos intervenção e controle para o questionário Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS-21)

<b>Variáveis</b>	<b>Intervenção</b> (Pré: n = 18; Pós: n = 17)	<b>Controle</b> (n = 17)	<b><math>p</math>-valor</b>
DASS-21 Total pré	62 (38,5-103)	44 (19-69)	0,096 <sup>a</sup>
DASS-21 Total pós	24 (6-49)	32 (16-59)	0.018 <sup>b</sup>
Depressão pré	20 (14,5-34)	12 (5-26)	0,134 <sup>a</sup>
Depressão pós	2 (0-12)	6 (1-23)	0.026 <sup>b</sup>
Ansiedade pré	15 (4-32)	8 (2-17)	0,103 <sup>a</sup>
Ansiedade pós	4 (1-17)	8 (1-17)	0.121 <sup>b</sup>
Estresse pré	25 (18-36)	22 (9-24)	0,103 <sup>a</sup>
Estresse pós	14 (4-18)	16 (10-25)	0.015 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Valores de  $p$  referem-se ao teste t de Mann-Whitney

<sup>b</sup>Valores de  $p$  referem-se aos resultados da Interação Tempo  $\times$  Grupo obtidos através da ANOVA de Medidas Repetidas



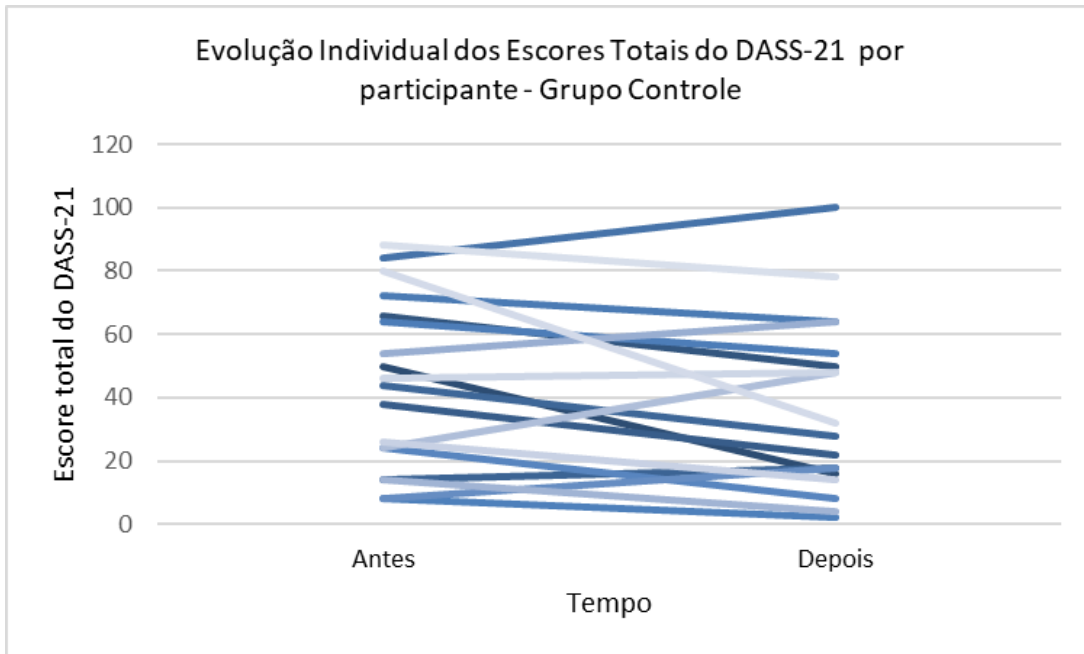
**Figura 10** – Distribuição dos escores total e por domínio do questionário Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS-21) nos grupos controle e intervenção, antes e após a intervenção (boxplot).

As linhas centrais representam as medianas; os limites das caixas correspondem aos quartis 25 e 75; e os pontos laranjas representam valores atípicos (outliers).

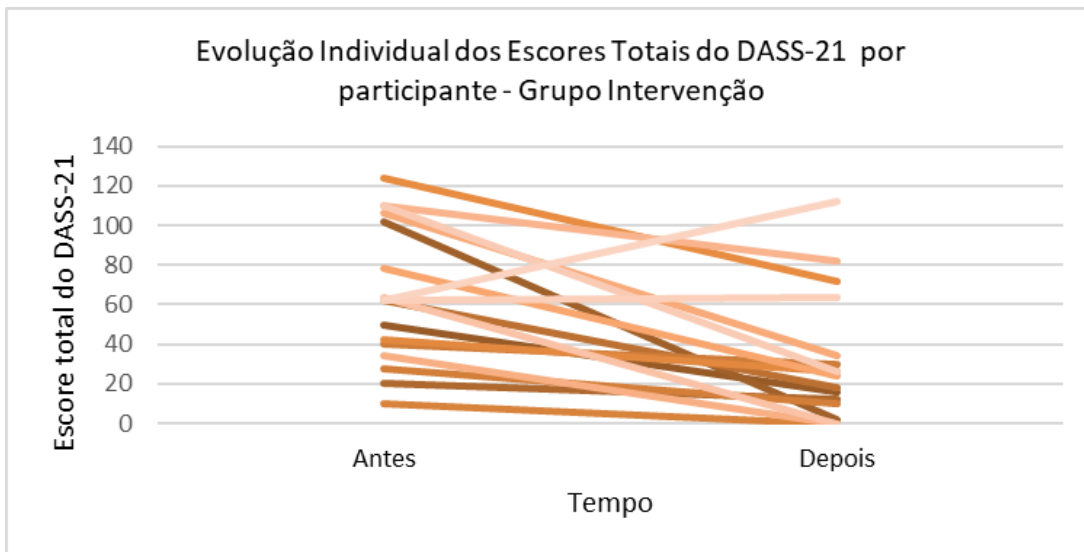
Os valores de  $p$  referem-se aos resultados da Interação Tempo e Tempo  $\times$  Grupo obtidos através da ANOVA de Medidas Repetidas.

A Figura 11 representa a evolução individual dos escores totais do DASS-21. Cada linha representa uma participante, conectando o escore antes e depois da intervenção. As linhas do grupo intervenção tendem a descer, indicando reduções consistentes nos escores. No grupo controle, muitas linhas permanecem estáveis ou apresentam variações pequenas.

A



B



**Figura 11.** Evolução individual dos escores totais do Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS-21) por participante nos grupos controle (A) e intervenção (B).

#### 4.5 Questionário PGWB-I

A Tabela 6 apresenta a estatística descritiva do questionário PGWB-I (escores totais e por domínio), bem como os valores de  $p$  para os grupos intervenção e controle, antes e após a IBM.

A análise estatística, através do ANOVA, confirmou o efeito principal significativo do fator tempo para para os escores totais do PGWB-I ( $p < 0,001$ ), bem como para os domínios ansiedade ( $p < 0,001$ ), depressão ( $p < 0,001$ ), bem-estar subjetivo ( $p < 0,001$ ), saúde percebida ( $p = 0,003$ ) e vitalidade ( $p < 0,001$ ), considerando todas as participantes em conjunto, entre os dois momentos de avaliação. Não houve alteração significativa para o domínio autocontrole ( $p = 0,082$ ). Quando foi avaliada a interação tempo x grupo, após a intervenção, observou-se um aumento estatisticamente significativo dos escores totais do PGWB-I no grupo que recebeu a IBM, em comparação ao grupo controle ( $p < 0,001$ ), indicando que a intervenção teve efeito positivo na qualidade de vida das participantes. A mesma tendência foi observada para todos os domínios avaliados individualmente: ansiedade ( $p = 0,008$ ), depressão ( $p = 0,007$ ), bem-estar subjetivo ( $p = 0,001$ ), autocontrole ( $p = 0,007$ ), saúde percebida ( $p = 0,013$ ) e vitalidade ( $p < 0,001$ ), evidenciando um efeito positivo da intervenção sobre múltiplos aspectos da saúde mental. A distribuição dos escores totais do PGWB-I nos grupos controle e intervenção, antes e após a intervenção estão descritas na Figura 12. Observa-se um aumento importante da mediana no grupo intervenção após a IBM, enquanto a mediana no grupo controle permanece aproximadamente sem alterações.

**Tabela 6.** Estatística descritiva e valores de  $p$  dos grupos intervenção e controle para o questionário Índice de Bem-Estar Psicológico Geral (PGWB-I)

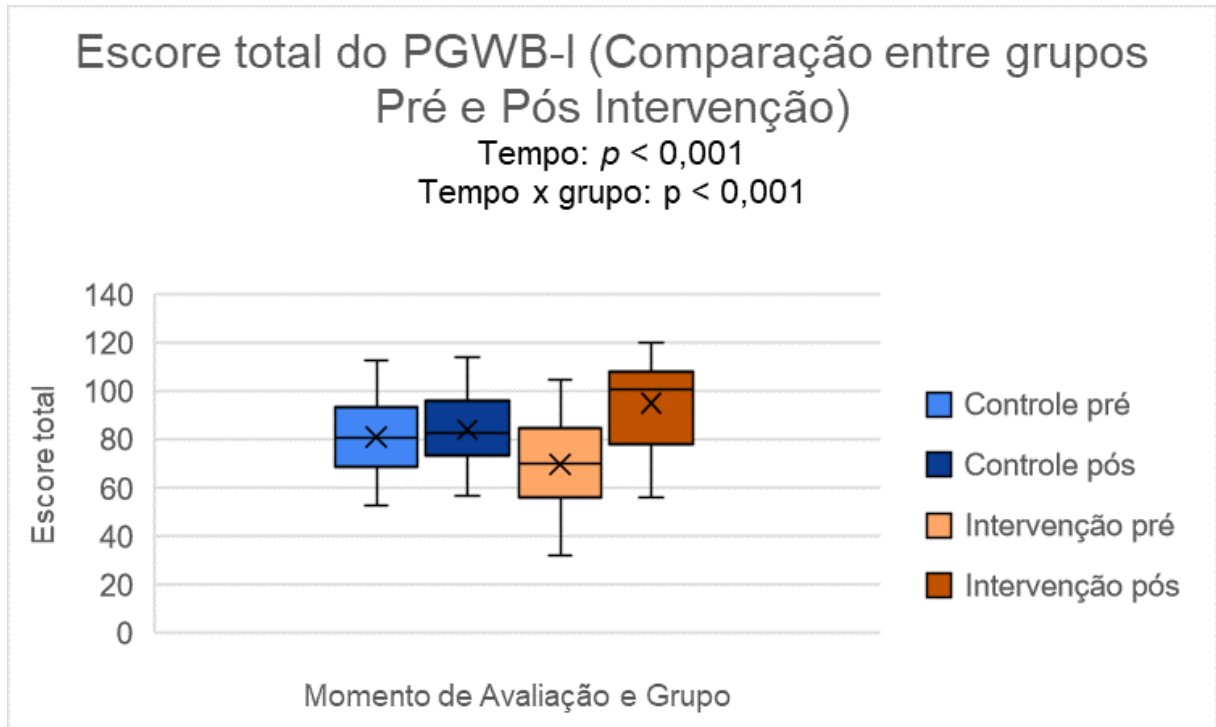
<b>Variável</b>	<b>Intervenção</b> (Pré: n = 18; Pós: n = 17)	<b>Controle</b> (n = 17)	<b><math>p</math>-valor</b>
PGWB-I total pré	70,00 (58,75-83,00)	81,00 (69,00-93,50)	0,083 <sup>a</sup>
PGWB-I total pós	101,00 (78,00-108,00)	83,00 (73,50-96,50)	< 0.001 <sup>b</sup>
Ansiedade pré	13,50 (10,50-19,25)	17,00 (12,00-19,50)	0,351 <sup>a</sup>
Ansiedade pós	22,00 (17,00-24,50)	19,00 (14,00-21,50)	0.008 <sup>b</sup>
Depressão pré	11,50 (7,00-12,25)	13,00 (9,00-14,50)	0,089 <sup>a</sup>
Depressão pós	15,00 (12,00-17,00)	13,00 (12,00-15,00)	0.007 <sup>b</sup>
Bem-estar pré	11,00 (9,75-14,00)	14,00 (11,50-16,00)	0,072 <sup>a</sup>
Bem-estar pós	18,00 (14,50-19,00)	14,00 (12,00-17,00)	0.001 <sup>b</sup>
Auto-controle pré	11,00 (8,00-13,00)	12,00 (11,00-14,50)	0,143 <sup>a</sup>

Auto-controle pós	13,00 (10,50-16,00)	11,00 (10,50-13,50)	0.007 <sup>b</sup>
Saúde pré	9,00 (7,50-13,00)	12,00 (10,00-14,50)	0,022 <sup>a</sup>
Saúde pós	13,00 (11,00-14,50)	13,00 (11,00-14,50)	0.013 <sup>b</sup>
Vitalidade pré	12,00 (11,00-15,25)	15,00 (10,50-17,00)	0,258 <sup>a</sup>
Vitalidade pós	18,00 (14,50-20,50)	14,00 (12,50-17,00)	< 0.001 <sup>b</sup>

---

<sup>a</sup>Valores de  $p$  referem-se ao teste de Mann-Whitney

<sup>b</sup>Valores de  $p$  referem-se aos resultados da Interação Tempo  $\times$  Grupo obtidos através da ANOVA de Medidas Repetidas

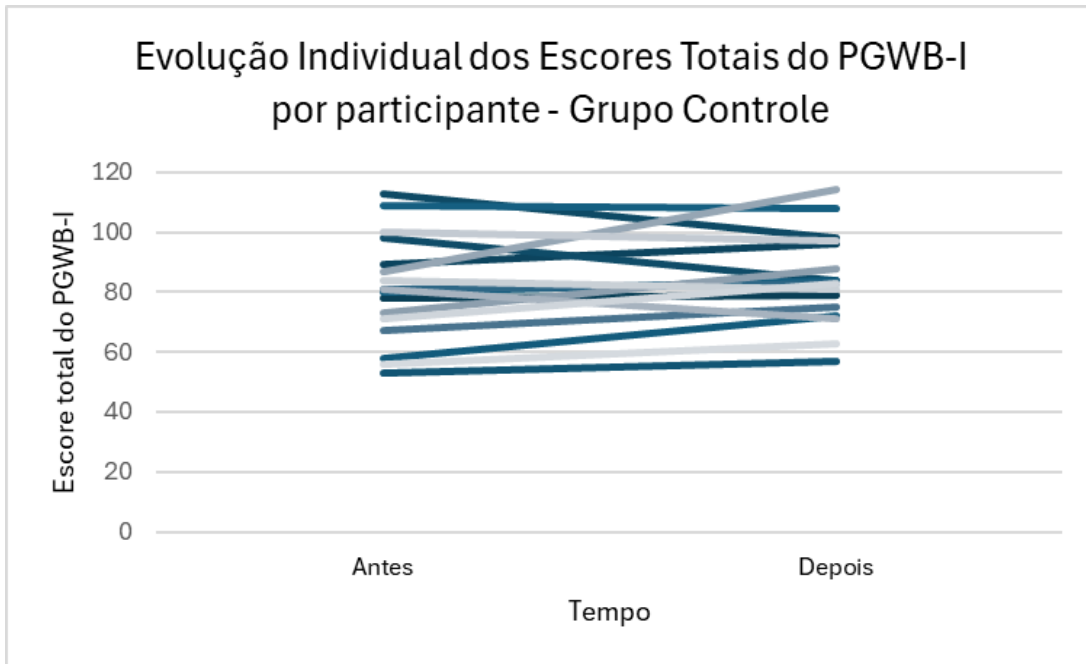
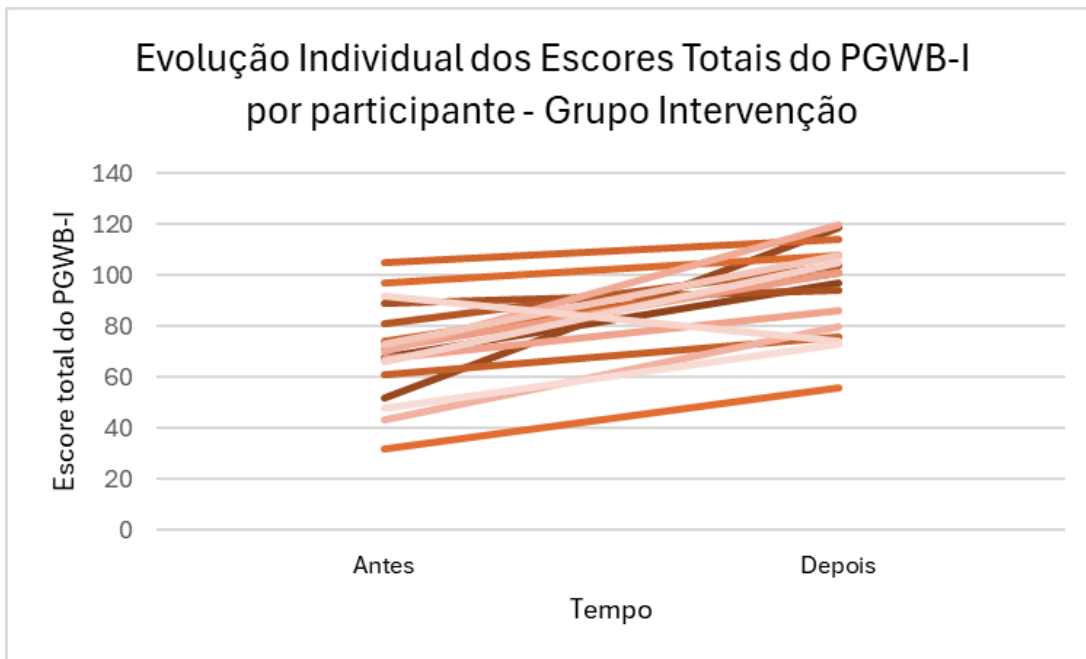


**Figura 12** – Distribuição dos escores total do questionário Índice de Bem-Estar Psicológico Geral (PGWB-I) nos grupos controle e intervenção, antes e após a intervenção (boxplot)

As linhas centrais representam as medianas; os limites das caixas correspondem aos quartis 25 e 75.

Os valores de  $p$  referem-se aos resultados da Interação Tempo e Tempo  $\times$  Grupo obtidos através da ANOVA de Medidas Repetidas.

A Figura 13 representa a evolução individual dos escores totais do PGWB-I. Cada linha representa uma participante, conectando o escore antes e depois da intervenção. As linhas do grupo intervenção tendem a aumentar, indicando aumento consistentes nos escores. No grupo controle, muitas linhas permanecem estáveis ou apresentam variações pequenas.

**A****B**

**Figura 13.** Evolução individual dos escores totais do Índice de Bem-Estar Psicológico Geral (PGWB-I) por participante nos grupos controle (A) e intervenção (B)

## 4.6 Correlações

Na análise de correlação de Spearman, observou-se que a idade apresentou correlação positiva com o delta dos escores de sintomas globais ( $r = 0,593$ ;  $p = 0,012$ ), de ansiedade ( $r = 0,645$ ;  $p = 0,005$ ) e de estresse ( $r = 0,637$ ;  $p = 0,006$ ). Isso indica que mulheres mais velhas tenderam a apresentar menor redução de sintomas com a intervenção, em comparação às mais jovens. Para o domínio da depressão, identificou-se correlação positiva de magnitude moderada ( $r = 0,414$ ), mas sem significância estatística ( $p = 0,098$ ), configurando apenas uma tendência de associação. Além disso, níveis mais elevados de sofrimento psicológico no período basal mostraram correlação negativa com as variações pós-intervenção, de modo que escores iniciais mais altos se relacionaram a maiores reduções nos sintomas totais ( $r = -0,641$ ;  $p = 0,006$ ), depressão ( $r = -0,506$ ;  $p = 0,038$ ), ansiedade ( $r = -0,650$ ;  $p = 0,005$ ) e estresse ( $r = -0,551$ ;  $p = 0,022$ ). Esses achados sugerem que a IBM exerceu impacto mais pronunciado entre participantes com maior carga de sofrimento inicial, enquanto a idade se mostrou associada a menores reduções de sintomas, indicando que mulheres mais jovens tenderam a se beneficiar mais da intervenção. Em contrapartida, o número de abortos prévios não apresentou associação significativa com os desfechos avaliados pelo DASS-21 para os sintomas globais ( $r = 0,027$ ;  $p = 0,917$ ), de depressão ( $r = -0,072$ ;  $p = 0,784$ ), de ansiedade ( $r = -0,070$ ;  $p = 0,790$ ) e de estresse ( $r = 0,137$ ;  $p = 0,600$ ), sugerindo que o histórico obstétrico, nesse aspecto, não influenciou a magnitude da resposta à intervenção.

## 5. DISCUSSÃO

Os resultados deste ECR indicam que a IBM pode ser eficaz na redução dos sintomas autorreferidos de estresse e depressão, avaliados pelo questionário DASS-21, bem como na melhora do bem-estar geral em mulheres com PGR. Apesar do cálculo amostral ter sido realizado com base nos níveis de cortisol salivar, definido como desfecho primário, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nesse biomarcador, nem em outros marcadores fisiológicos avaliados (IgA e amilase salivares), tampouco no domínio ansiedade do DASS-21. Por outro lado, os desfechos psicológicos, inicialmente secundários, apresentaram melhora significativa, sugerindo que as IBM podem exercer maior impacto sobre dimensões subjetivas do estresse do que sobre indicadores biológicos, o que reforça a importância de futuros estudos que considerem os desfechos psicológicos como primários.

Uma revisão avaliou os efeitos de intervenções psicológicas e suportivas na redução de estresse, ansiedade e depressão em mulheres com PGR. Não foram encontrados ECR que incluíssem marcadores objetivos, como cortisol, para validar os efeitos dessas intervenções. Apesar da ausência de ECR elegíveis, a revisão destacou que estudos observacionais sugerem benefícios potenciais de apoio psicológico na melhora da saúde mental e na redução de riscos obstétricos em gestações subsequentes (San Lazaro Campillo *et al.*, 2017). Desse modo, nosso estudo é o primeiro ECR que avalia os efeitos das IBM através de questionários autoaplicáveis em conjunto com marcadores fisiológicos do estresse em mulheres com PGR.

### 5.1 Efeitos do Mindfulness nos biomarcadores salivares

Não foram observadas alterações significativas nos biomarcadores salivares de estresse, cortisol, amilase e IgA. Essa ausência de efeito pode estar relacionada a diferentes fatores. Em primeiro lugar, o período de intervenção, relativamente curto (oito semanas), possivelmente não foi suficiente para promover modificações em parâmetros fisiológicos. Além disso, a elevada variabilidade interindividual desses biomarcadores pode ter mascarado potenciais efeitos. Também é possível que os impactos do mindfulness se manifestem sobretudo em níveis cognitivo-emocionais, produzindo repercussões biológicas mais sutis ou que só se tornam detectáveis em médio e longo prazo. Estudos longitudinais com seguimento mais prolongado são necessários para verificar se essas mudanças surgem ao longo do tempo.

Outro ponto importante a ser citado é a interpretação do cortisol basal matinal. A análise baseada em amostras únicas apresenta limitações, pois não capta a resposta ao despertar, o declínio diurno ou a reatividade aguda ao estresse. Assim, neste estudo, o cortisol salivar foi considerado apenas como marcador basal matinal, sem permitir a caracterização completa da dinâmica do eixo HPA. Investigações futuras, utilizando múltiplas coletas ao longo do dia (incluindo resposta ao despertar e amostras noturnas), são fundamentais para confirmar e expandir esses achados.

Um estudo prévio que investigou a relação entre medidas autorrelatadas de estresse e marcadores bioquímicos em mulheres com PGR, mostrou uma associação limitada entre essas variáveis. Mulheres com PGR apresentaram níveis mais elevados de estresse psicológico, demonstrados por maiores escores nas escalas de percepção de estresse, problemas relacionados à fertilidade e afetos negativos, além de escores reduzidos de afeto positivo, em comparação com mulheres férteis. Esses achados sugerem que a ativação do eixo HPA estaria comprometida nesse grupo, favorecendo a liberação de biomarcadores de estresse, como o cortisol, e impactando negativamente o estabelecimento da gestação. No entanto, a correlação entre indicadores psicológicos de estresse e marcadores biológicos (cortisol e células NK periféricas) mostrou-se fraca, indicando que a relação entre estado emocional e respostas fisiológicas não é linear. Curiosamente, dentro do grupo com PGR, níveis moderados de estresse estiveram associados a melhores desfechos gestacionais, sugerindo que a resposta ao estresse pode exercer efeitos distintos conforme sua intensidade e o contexto em que ocorre (Li *et al.*, 2012).

Já o estudo LIFE, que teve como objetivo avaliar se os níveis de estresse entre as mulheres antes da concepção estavam associados à fertilidade ou infertilidade, avaliou prospectivamente 501 casais americanos que estavam tentando engravidar por até 12 meses e mediu os níveis de biomarcadores salivares de estresse (cortisol e alfa-amilase) nessas participantes. Os resultados mostraram que níveis mais elevados de alfa-amilase salivar relacionaram-se a um pior desempenho reprodutivo. Mulheres que se encontravam no tercil mais alto de alfa-amilase apresentaram uma redução de 29% da fecundabilidade (maior tempo para engravidar) e um risco maior que duas vezes de infertilidade em comparação às do tercil mais baixo. Além disso, elas também apresentaram uma probabilidade diária de gravidez 5–6% menor durante o período fértil. Porém, não houve associação entre cortisol salivar e fertilidade/infertilidade. Os achados sugerem que a ativação simpática crônica, refletida pela alfa-amilase, pode interferir na capacidade de concepção ao longo do tempo, reforçando o papel potencial do estresse como fator adverso para a fertilidade natural. Os autores ainda destacam

que a prática de técnicas que auxiliem na redução do estresse entre mulheres que estão tentando conceber, como yoga, meditação e mindfulness, devem ser consideradas (Lynch *et al.*, 2014).

Por fim, é importante destacar que a dosagem de biomarcadores salivares é altamente susceptível a fatores externos que podem interferir nos resultados. Elementos individuais, como ritmo circadiano, ciclo sono-vigília, consumo de cafeína, álcool ou nicotina, refeições recentes, atividade física, episódios de estresse agudo, uso de medicamentos (corticosteroides, antidepressivos, ansiolíticos) e presença de doenças (inflamatórias, infecciosas, metabólicas ou psiquiátricas), podem alterar significativamente os níveis basais. Além disso, fatores relacionados à cavidade oral (fluxo salivar, higiene, contaminação) comprometem a qualidade da amostra. Questões ambientais e metodológicas também exercem influência: diferentes métodos de coleta (swab, saliva estimulada ou espontânea), armazenamento e transporte (tempo até o congelamento, repetidos ciclos de congelamento-descongelamento) podem degradar proteínas e hormônios. O próprio material utilizado na coleta (tubos, swabs) pode adsorver moléculas. Finalmente, interferências laboratoriais, como variações entre kits comerciais, tipos de ensaios e sensibilidade dos testes, ampliam ainda mais a variabilidade. Portanto, a ausência de padronização na coleta e na análise representa um desafio metodológico relevante e compromete a comparabilidade e a confiabilidade dos resultados (Blair *et al.*, 2017; Bosch *et al.*, 2011; Gröschl *et al.*, 2008; Inder *et al.*, 2017).

## **5.2 Efeitos do Mindfulness nos níveis de depressão, ansiedade e estresse mensurados através do DASS-21**

No domínio da depressão, observou-se redução significativa dos escores no grupo intervenção, achado que se aproxima do relatado em estudos anteriores sobre o impacto positivo do mindfulness na diminuição de sintomas depressivos em mulheres com perda gestacional precoce (Nasrollahi *et al.*, 2022) e em outras populações com sofrimento psicológico persistente (Goyal *et al.*, 2014; Hofmann *et al.*, 2010). A prática da atenção plena, ao favorecer maior consciência e aceitação emocional, pode estar associada à regulação do humor e à diminuição de ruminações negativas, aspectos comumente vinculados à depressão.

No domínio do estresse, identificou-se também uma redução dos escores no grupo intervenção. Essa melhora é compatível com pesquisas que apontam o efeito do mindfulness na diminuição dos níveis percebidos de estresse em mulheres com perda gestacional precoce, PGR

e outras populações (Creswell, 2017; Jensen *et al.*, 2021; Nasrollahi *et al.*, 2022; Rouleau *et al.*, 2015). Considerando-se o contexto de mulheres com PGR, grupo frequentemente submetido a sobrecarga emocional e risco elevado para transtornos psiquiátricos, é plausível que a prática de mindfulness tenha contribuído para a redução do sofrimento psicológico global.

Em relação à ansiedade, verificou-se também queda dos escores no grupo intervenção, o que se alinha à literatura que descreve o potencial do mindfulness na modulação da resposta ao estresse e na diminuição da hiperatividade autonômica típica dos estados ansiosos (Zeidan *et al.*, 2010). No entanto, essa diferença não atingiu significância estatística em relação ao grupo controle, possivelmente em função de alterações paralelas também observadas no grupo controle (por tempo, expectativa de melhora ou regressão à média), bem como pela limitação do tamanho amostral, que pode ter reduzido o poder da ANOVA para detectar diferenças entre grupos.

É fundamental destacar que o cálculo amostral deste estudo foi realizado com base no desfecho primário, não contemplando os escores psicométricos. Portanto, mesmo os resultados do escore total devem ser interpretados como exploratórios. Essa limitação é ainda mais acentuada nos domínios específicos, que possuem menor número de itens e maior variabilidade. Dessa forma, os achados referentes aos questionários devem ser considerados como hipóteses geradoras, que sugerem efeitos potenciais das IBM e que merecem investigação em estudos futuros com maior amostra e desenho específico para esses desfechos.

### **5.3 Efeitos do Mindfulness no bem-estar psicológico e na qualidade de vida mensurados através do PGWB-I**

O bem-estar psicológico é um conceito multidimensional que se refere ao funcionamento positivo do indivíduo, incluindo aspectos emocionais, cognitivos e sociais. Diferente da mera ausência de transtornos mentais, ele envolve um estado de equilíbrio interno e satisfação com a vida, englobando fatores como autoestima, propósito, autonomia e relações interpessoais saudáveis (Ryff, 2014). Ele pode ser avaliado através de diversos instrumentos validados, tais como o PGWB-I (Dupuy, 1984). Embora o DASS-21 seja voltado para sintomas negativos, a ausência ou redução desses é frequentemente relacionada ao aumento do bem-estar (Lovibond *et al.*, 1995). O bem-estar é um indicador de qualidade de vida (Ryff, 2014).

Já a avaliação da qualidade de vida é fundamental para compreender o impacto dos tratamentos na saúde e no bem-estar geral (Dupuy, 1984). Ela é definida, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), como um conjunto de características físicas e psicológicas vivenciadas dentro de um contexto social. Apresenta-se como um conceito subjetivo, que depende de definições pessoais, valores, capacidades e percepções de bem-estar. Ela varia entre os indivíduos, de acordo com o grau de expectativa em relação à doença e à vida, podendo se modificar ao longo do tempo. Ela expressa o impacto tanto da condição clínica quanto do tratamento sobre o cotidiano do paciente (The WHOQOL Group, 1998).

Estudos prévios indicam que níveis mais elevados de atenção plena disposicional podem reduzir os efeitos negativos do estresse percebido na qualidade de vida relacionada à fertilidade em mulheres com PGR. O estudo de Li *et al.* investigou a relação entre mindfulness, estresse percebido, emoções negativas e qualidade de vida em mulheres com PGR, utilizando o questionário Questionário de Qualidade de Vida Relacionada à Fertilidade (FertiQoL). Os resultados mostraram que níveis mais elevados de mindfulness estavam associados a menor estresse percebido e a menos emoções negativas, o que, por sua vez, contribuiu para uma melhor qualidade de vida reprodutiva. Desse modo, o mindfulness poderia atuar como um fator protetor, promovendo bem-estar psicológico e melhorando a adaptação frente às dificuldades emocionais relacionadas à PGR (Li *et al.*, 2020).

O estudo de Jensen *et al.* também avaliou o impacto de um programa de mindfulness na qualidade de vida, com foco nos aspectos pessoais, conjugais e sociais relacionados ao estresse da PGR, medidos pelas Escalas de Estresse de Problemas de Fertilidade do Programa Multicêntrico Psicossocial de Infertilidade de Copenhague (COMPI-FPSS). A IBM levou a uma melhora significativa na qualidade de vida, evidenciada pela redução numérica em todos os três domínios, especialmente no domínio pessoal, auxiliando as mulheres a lidar com os desafios emocionais e sociais associados à PGR (Jensen *et al.*, 2021).

De forma semelhante, o estudo de Wang *et al.*, conduzido com gestantes chinesas, identificou uma redução significativa no afeto negativo, um aumento no afeto positivo e uma melhora na percepção da qualidade de vida após a IBM. Os afetos positivo e negativo foram avaliados pela Escala de Afeto Positivo e Negativo – Revisada (PANAS-R). Esses achados sugeriram que o mindfulness poderia favorecer um maior bem-estar emocional e social. Os dados indicaram que o mindfulness contribuiu para uma melhor aceitação da experiência de

perda, facilitando a adaptação psicológica e promovendo uma perspectiva mais equilibrada sobre a saúde reprodutiva (Wang *et al.*, 2021).

Em nosso estudo, no que se refere ao bem-estar psicológico, foram observadas interações significativas nos domínios soma, ansiedade, depressão, bem-estar subjetivo, autocontrole, saúde percebida e vitalidade, sugerindo um possível efeito positivo da intervenção sobre múltiplos aspectos da saúde mental. A melhora ampla observada no PGWB-I, abrangendo diferentes dimensões do bem-estar, aponta para a hipótese de que a IBM possa não apenas contribuir para a redução de sintomas negativos, mas também favorecer o desenvolvimento de recursos de resiliência, autocontrole e percepção positiva da saúde. Esses achados, ainda que exploratórios, estão em consonância com estudos prévios em outras populações clínicas, que reportaram efeitos benéficos das IBM em diversas dimensões da saúde mental (Mosher *et al.*, 2024; Trombka *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2024).

Os resultados do presente estudo indicaram que níveis mais elevados de sofrimento psicológico no período basal se associaram a reduções mais pronunciadas nos sintomas de ansiedade e estresse após a intervenção, sugerindo que a IBM foi particularmente benéfica para as participantes com maior carga emocional inicial. Esse padrão é consistente com achados prévios, que relataram maior magnitude de melhora em indivíduos com escores iniciais mais altos de sofrimento psicológico. Essa tendência pode refletir tanto um maior potencial de mudança clínica, decorrente da maior severidade dos sintomas, quanto maior motivação e engajamento com as práticas de mindfulness (Carmody & Baer, 2008; Hofmann *et al.*, 2010; Khoury *et al.*, 2013). Além disso, observou-se que a idade apresentou correlação negativa com a magnitude da resposta, indicando que mulheres mais jovens tendem a se beneficiar mais da intervenção. Esse achado corrobora a metanálise prévia, que demonstrou maior eficácia das MBIs em participantes mais jovens, possivelmente em razão de maior plasticidade cognitiva, flexibilidade emocional e adesão às práticas propostas (Dunning *et al.*, 2019).

#### **5.4 Limitações do estudo**

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Como o cálculo amostral do estudo foi baseado no desfecho primário (cortisol salivar), as análises totais e por domínio do DASS-21 e do PGWB-I foram conduzidas como exploratórias. Uma vez que não houve o acompanhamento após o término da intervenção, a avaliação da manutenção dos efeitos das IBM a longo prazo

não foi realizada. Outro ponto é o risco de vieses de resposta, já que a mensuração dos sintomas psicológicos foi realizada através de questionários autorrelatados. Também não foi avaliada em nosso estudo a adesão às práticas informais, que poderiam influenciar a magnitude dos efeitos observados. Uma vez que o estudo foi conduzido em um único centro, sujeito a características socioeconômicas e culturais específicas, a generalização dos nossos achados é limitada. Deve ser lembrado que a ausência de um grupo controle ativo constitui uma limitação relevante do estudo, uma vez que restringe a capacidade de isolar os efeitos específicos da IBM de efeitos inespecíficos associados à participação em um programa estruturado com suporte social, atenção terapêutica e expectativas dos participantes. Finalmente, como já foi citado anteriormente, os biomarcadores avaliados são sensíveis a diversos fatores externos, o que poderia afetar a reprodutibilidade dos resultados.

Em relação à avaliação do cortisol salivar neste estudo, ela foi realizada em amostra única coletada no período da manhã (8h00–9h00), em condições rigorosamente padronizadas quanto ao jejum, repouso prévio e uso de tubos Salivette®. Embora esse procedimento reduza potenciais fontes de variabilidade, trata-se de uma medida bruta, que não captura o perfil circadiano do hormônio nem reflete integralmente a carga de estresse crônico. Essa opção metodológica, condicionada por restrições de recursos, pode ter limitado a sensibilidade para detectar alterações sutis na dinâmica do eixo HPA decorrentes da intervenção em mindfulness, uma vez que medidas padronizadas, como o CAR ou o declínio diurno, são mais robustas e comparáveis entre estudos. Ainda assim, a dosagem matinal fornece uma estimativa válida da secreção basal e deve ser interpretada como análise exploratória, complementando os desfechos psicológicos autorrelatados.

## **5.5 Pontos fortes**

Vários pontos fortes podem ser observados em nosso estudo. Primeiramente, trata-se de um ensaio clínico randomizado, cujo desenho é considerado padrão-ouro para avaliação da eficácia de um tratamento. Ele apresenta também uma amostra homogênea, obtida através do processo de randomização, de uma população clínica bem definida (definição clara de PGR em nosso grupo). O estudo ainda possui uma abordagem multidimensional, avaliando tanto desfechos subjetivos, através de questionários validados, quanto objetivos, através da mensuração de biomarcadores salivares de estresse. Outro ponto importante é que o estudo

aborda um tema relevante, já que existem poucos estudos na literatura que avaliam o uso de IBM no grupo de mulheres com PGR. Deve-se ainda destacar a aplicabilidade prática das IBM, uma vez que elas representam uma intervenção segura, acessível (sobretudo em formato online) e potencialmente eficaz para mulheres com PGR, oferecendo benefícios relevantes para a saúde mental mesmo sem alterações detectáveis em biomarcadores fisiológicos. Finalmente, o estudo contribui socialmente através da elucidação de intervenções terapêuticas alternativas em mulheres com PGR, que podem ser incorporadas como adjuvante em protocolos de cuidado, complementando estratégias médicas e psicoterapêuticas já utilizadas.

### **5.6 Interpretação dos achados à luz da literatura**

Ao confrontar esses resultados com a literatura, observa-se consistência com ensaios clínicos e metanálises que descrevem benefícios das IBM em sintomas de ansiedade, depressão e estresse (Aguilar-Raab *et al.*, 2021; Grossman *et al.*, 2004; Hassanvandi *et al.*, 2025; Lynch *et al.*, 2011), embora os achados sobre biomarcadores sejam heterogêneos. Alguns estudos demonstram redução do cortisol ou melhora da função imune (Aguilar-Raab *et al.*, 2021; Rogerson *et al.*, 2024; Sanada *et al.*, 2016), enquanto outros, assim como o presente, não identificam diferenças significativas (Hassanvandi *et al.*, 2025; Lynch *et al.*, 2011). Essa divergência sugere que a resposta biológica pode depender do tipo de população estudada, da intensidade da intervenção e de fatores contextuais, como adesão às práticas informais de mindfulness no cotidiano.

Assim, esses achados sustentam a hipótese de que as IBM podem ser uma estratégia terapêutica complementar eficaz para promover saúde mental e bem-estar em mulheres com histórico de PGR, contribuindo não apenas para a diminuição de sintomas específicos, mas também para a melhora da qualidade de vida emocional de forma geral.

### **5.6 Perspectivas**

Pesquisas futuras devem considerar vários aspectos, tais como o impacto das IBM mais prolongadas ou de maior intensidade e a avaliação dos efeitos sustentados dessas intervenções sobre a saúde mental e a qualidade de vida de mulheres com PGR. Devem ser avaliados também

a influência da adesão às práticas formais e informais sobre a efetividade das IBM. Futuras pesquisas poderão se beneficiar do uso de múltiplas coletas diárias de cortisol ou de outros biomarcadores, como cortisol capilar, para uma avaliação mais acurada do estresse crônico.

Deve-se destacar também a necessidade de padronização tanto das IBM quanto dos métodos de avaliação empregados, o que favorecerá a comparabilidade entre diferentes estudos e permitirá conclusões mais robustas. A exploração de formatos on-line e híbridos deve ser incentivada, uma vez que podem ampliar a acessibilidade e a adesão, especialmente em contextos de restrições geográficas ou socioeconômicas. Outro aspecto relevante é a adaptação cultural das práticas de mindfulness, garantindo que as intervenções sejam sensíveis às especificidades sociais e culturais das mulheres em diferentes regiões, tornando-as mais eficazes e globalmente aplicáveis. Além disso, a realização de estudos multicêntricos, com amostras maiores e mais diversificadas, possibilitará maior poder estatístico e generalização dos achados. Finalmente, a adoção de um grupo controle ativo em pesquisas futuras possibilitará discriminar se os efeitos benéficos observados estão relacionados predominantemente à interação social inerente às intervenções em grupo ou aos mecanismos específicos da prática de mindfulness.

## **6. CONCLUSÃO**

Os achados deste estudo reforçam que uma IBM pode ser eficaz na redução dos sintomas autorrelatados de estresse e depressão, bem como na melhora do bem-estar geral entre mulheres com PGR, apesar da ausência de alterações significativas no domínio da ansiedade, quando avaliados através do questionário DASS-21, e nos biomarcadores salivares de estresse (cortisol, IgA e amilase). A melhora clínica observada no grupo submetido à IBM evidencia a necessidade de incorporar abordagens integrativas que ampliem o cuidado tradicionalmente centrado em aspectos biomédicos da fertilidade, oferecendo suporte também às dimensões emocionais e psicossociais.

## REFERÊNCIAS

Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, McQuillan MT, Dahlke KA, Gilbert KE. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:25-41.

Aguilar-Raab C, Stoffel M, Hernández C, Rahn S, Moessner M, Steinhilber B, et al. Effects of a mindfulness-based intervention on mindfulness, stress, salivary alpha-amylase and cortisol in everyday life. *Psychophysiology*. 2021;58(12):e13937.

Alotiby A. Immunology of Stress: A Review Article. *J Clin Med*. 2024;13(21):6394.

Bang M, Kim B, Lee KS, Choi TK, Lee SH. Long-term benefits of mindfulness on white matter tracts underlying the cortical midline structures in panic disorder: A 2-year longitudinal study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;77(6):355-64.

Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004.

Bergner A, Beyer R, Klapp BF, Rauchfuss M. Pregnancy after early pregnancy loss: a prospective study of anxiety, depressive symptomatology and coping. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2008;29(2):105-13.

Blair J, Adaway J, Keevil B, Ross R. Salivary cortisol and cortisone in the clinical setting. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(3):161-68.

Booth CK, Dwyer DB, Pacque PF, Ball MJ. Measurement of immunoglobulin A in saliva by particle-enhanced nephelometric immunoassay: sample collection, limits of quantitation, precision, stability and reference range. *Ann Clin Biochem*. 2009;46(Pt 5):401-6.

Bosch JA: The use of saliva markers in psychobiology: mechanisms and methods. *Monogr Oral Sci*. 2014;24:99-108.

Breines JG, McInnis CM, Kuras YI, Thoma MV, Gianferante D, Hanlin L, et al. Self-compassionate young adults show lower salivary alpha-amylase responses to repeated psychosocial stress. *Self Identity*. 2015;14:390-402.

Brezina PR, Kutteh WH. Classic and cutting-edge strategies for the management of early pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(1):1-18.

Carmody J, Baer RA. Relationships between mindfulness practice and levels of mindfulness, medical and psychological symptoms and well-being in a mindfulness-based stress reduction program. *J Behav Med*. 2008;31(1):23-33.

Carp HJ, editor. *Recurrent pregnancy loss: causes, controversies, and treatment*. Boca Raton: CRC Press; 2014.

Chen X, Gianferante D, Hanlin L, Fiksdal A, Breines JG, Thoma MV, et al. HPA-axis and inflammatory reactivity to acute stress is related with basal HPA-axis activity. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;78:168-76.

Chojnowska S, Ptaszyńska-Sarosiek I, Kęпка A, Knaś M, Waszkiewicz N. Salivary Biomarkers of Stress, Anxiety and Depression. *J Clin Med*. 2021;10(3):517.

Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.

Coomarasamy A, Dhillon-Smith RK, Papadopoulou A, Al-Memar M, Brewin J, Abrahams VM, et al. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *Lancet*. 2021;397(10285):1675-82.

Craig M, Tata P, Regan L. Psychiatric morbidity among patients with recurrent miscarriage. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2002;23(3):157-64.

Creswell JD. Mindfulness Interventions. *Annu Rev Psychol*. 2017;68:491-516.

Dunning DL, Griffiths K, Kuyken W, Crane C, Foulkes L, Parker J, et al. Research Review: The effects of mindfulness-based interventions on cognition and mental health in children and adolescents - a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Child Psychol Psychiatry*. 2019;60(3):244-58.

Dupuy HJ, Wenger NK, Mattson ME, Furberg CD, Elinson J. Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. New York: Le Jacq; 1984.

Engeland CG, Hugo FN, Hilgert JB, Nascimento GG, Junges R, Lim HJ, et al. Psychological distress and salivary secretory immunity. *Brain Behav Immun*. 2016;52:11-7.

Engeland CG, Bosch JA, Rohleder N. Salivary Biomarkers in Psychoneuroimmunology. *Curr Opin Behav Sci*. 2019;28:58-65.

Espírito Santo RPS. Bem-estar Psicológico: Validação da Escala Psychological General Well-being para a população portuguesa [dissertação de mestrado]. Porto: Universidade Lusófona do Porto; 2015.

Ferriani RA, Reis RM, Navarro PA. Perda Gestacional Recorrente. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO), 2018. (protocolo FEBRASGO - Ginecologia, no. 50 - Comissão Nacional Especializada em Reprodução Humana).

Gasnier M, Pelissolo A, Bondolfi G, Pelissolo S, Tomba M, Mallet L, Ndiaye K. Mindfulness-based interventions in obsessive-compulsive disorder: Mechanisms of action and presentation of a pilot study. *Encephale*. 2016; 22:S0013-7006(16)30233-0.

Gillard BK, Marksman HC, Feig SA. Direct spectrophotometric determination of alpha-amylase activity in saliva, with p-nitrophenyl  $\alpha$ -maltoside as substrate. *Clin Chem*. 1977;23(12):2279-82.

Goyal M, Singh S, Sibinga EM, Gould NF, Rowland-Seymour A, Sharma R, et al. Meditation programs for psychological stress and well-being: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174(3):357-68.

Groschl M. Current status of salivary hormone analysis. *Clin Chem*. 2008;54(11):1759-69.

Grossi E, Groth N, Mosconi P, Cerutti R, Pace F, Compare A, et al. Development and validation of the short version of the Psychological General Well-Being Index (PGWB-S). *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:88.

Grossman P, Niemann L, Schmidt S, Walach H. Mindfulness-based stress reduction and health benefits: a meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2004;57(1):35-43.

Hassanvandi S, Mohammadzadegan R, Saadat SH, Hatef B, Shahyad S. Effectiveness of Mindfulness-Based Stress Reduction on Salivary Cortisol and  $\alpha$ -amylase Level, Anxiety and Depression in Students: A Randomized and Parallel-Group Clinical Trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2025;50(3):417-428.

He L, Wang T, Xu H, Chen C, Liu Z, Kang X, et al. Prevalence of depression and anxiety in women with recurrent pregnancy loss and the associated risk factors. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(4):1061-6.

Hedegaard S, Landersoe SK, Olsen LR, Krog MC, Kolte AM, Nielsen HS. Stress and depression among women and men who have experienced recurrent pregnancy loss: focusing on both sexes. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(6):1172-80.

Hoffman CJ, Ersser SJ, Hopkinson JB, Nicholls PG, Harrington JE, Thomas PW. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction in mood, breast- and endocrine-related quality of life, and well-being in stage 0 to III breast cancer: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(12):1335-42.

Hölzel BK, Carmody J, Vangel M, Congleton C, Yerramsetti SM, Gard T, et al. Mindfulness practice leads to increases in regional brain gray matter density. *Psychiatry Res.* 2011;191(1):36-43.

Homer HA. Modern management of recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019;59(1):36-44.

Inder WJ, Dimeski G, Russell A. Measurement of salivary cortisol in 2012 - laboratory techniques and clinical indications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(5):645-51.

Inversetti A, Perna G, Lalli G, Grande G, Di Simone N. Depression, Stress and Anxiety among Women and Men Affected by Recurrent Pregnancy Loss (RPL): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel).* 2023;13(6):1268.

Jarcho MR, Slavich GM, Tylova-Stein H, Wolkowitz OM, Burke HM. Dysregulated diurnal cortisol pattern is associated with glucocorticoid resistance and increased rejection sensitivity in depressed female patients. *Biol Psychol*. 2013;93(1):150-8.

Jensen KHK, Krog MC, Koert E, Hedegaard S, Chonovitsch M, Schmidt L, et al. Meditation and mindfulness reduce perceived stress in women with recurrent pregnancy loss: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(2):246-56.

Kabat-Zinn J. Mindfulness-based interventions in context: past, present, and future. *Clin Psychol Sci Pract*. 2003;10(2):144-56.

Kabat-Zinn J. *Mindfulness for Beginners: Reclaiming the Present Moment—and Your Life*. Boulder: Sounds True; 2012.

Kabat-Zinn J. *Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of Your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness*. 2<sup>a</sup> ed. New York: Bantam Books; 2013.

Keller-Wood M. Physiology of Glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(3):451-62.

Kendrick KD, Robinson S. 'Tender loving care' as a relational ethic in nursing practice. *Nurs Ethics*. 2002;9(3):291-300.

Khoury B, Lecomte T, Fortin G, Masse M, Therien P, Bouchard V, Chapleau MA, Paquin K, Hofmann SG. Mindfulness-based therapy: a comprehensive meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2013;33(6):763-71.

Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology*. 2000;22(3):150-69.

Klock SC, Chang G, Hiley A, Hill J. Psychological distress among women with recurrent spontaneous abortion. *Psychosomatics*. 1997;38(5):503-7.

Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells*. 2023;12(23):2726.

Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2015;30(4):777- 82.

Kolte AM, Olsen LR, Christiansen OB, Schmidt L, Nielsen HS. Pregnancy outcomes after recurrent pregnancy loss: a longitudinal cohort study on stress and depression. *Reprod Biomed Online.* 2019;38(4):599-605.

Kuras YI, McInnis CM, Thoma MV, Chen X, Hanlin L, Gianferante D, et al. Increased alpha-amylase response to an acute psychosocial stress challenge in healthy adults with childhood adversity. *Dev Psychobiol.* 2017;59(1):91-8.

Lachmi-Epstein A, Mazor M, Bashiri A. Psychological and mental aspects and "tender loving care" among women with recurrent pregnancy losses. *Harefuah.* 2012;151(11):633–7, 654.

Li G, Jiang Z, Han X, Shang X, Tian W, Kang X, et al. A moderated mediation model of perceived stress, negative emotions and mindfulness on fertility quality of life in women with recurrent pregnancy loss. *Qual Life Res.* 2020;29(7):1775-87.

Liddel HS, Pattison NS, Zanderigo A. Recurrent miscarriage – outcome after supportive care in early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1991;31(4):320-2.

Lynch CD, Sundaram R, Maisog JM, Sweeney AM, Buck Louis GM. Preconception stress increases the risk of infertility: results from a couple-based prospective cohort study--the LIFE study. *Hum Reprod.* 2014;29(5):1067-75.

Lynch S, Gander ML, Kohls N, Kudielka B, Walach H. Mindfulness-based coping with university life: a non-randomized wait-list-controlled pilot evaluation. *Stress Health.* 2011;27(5):365–75.

Lovibond SH, Lovibond PF. *Manual for the Depression Anxiety & Stress Scales.* 2nd ed. Sydney: Psychology Foundation; 1995.

Marchand WR. Neural mechanisms of mindfulness and meditation: Evidence from neuroimaging studies. *World J Radiol.* 2014;6(7):471-9.

Mifsud KR, Reul JM. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor-mediated control of genomic responses to stress in the brain. *Stress*. 2018;21(5):389-402.

Mosher CE, Beck-Coon KA, Wu W, Lewson AB, Stutz PV, Brown LF, et al. Mindfulness to enhance quality of life and support advance care planning: a pilot randomized controlled trial for adults with advanced cancer and their family caregivers. *BMC Palliat Care*. 2024;23(1):232.

Nakano Y, Akechi T, Furukawa TA, Sugiura-Ogasawara M. Cognitive behavior therapy for psychological distress in patients with recurrent miscarriage. *Psychol Res Behav Manag*. 2013;6:37-43.

Nasrollahi M, Ghazanfar Pour M, Ahmadi A, Mirzaee M, Alidousti K. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction on depression, anxiety, and stress of women with the early loss of pregnancy in southeast Iran: a randomized control trial. *Reprod Health*. 2022;19(1):233.

Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(4):486-96.

Nery SF, Paiva SP, Vieira EL, Barbosa AB, Sant'Anna EM, Casalechi M, et al. Mindfulness-based program for stress reduction in infertile women: randomized controlled trial. *Stress Health*. 2019;35(1):49-58.

Paiva SP, Nery SF, Magalhães EB, Couto BGM, Amaral CAV, Campos FMF, et al. Impact of a short-term mindfulness-based stress reduction program on the well-being of infertile women: a mixed-method study. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2015;7(4):136-40.

Pascoe MC, de Manincor M, Tseberja J, Hallgren M, Baldwin PA, Parker AG. Psychobiological mechanisms underlying the mood benefits of meditation: A narrative review. *Compr Psychoneuroendocrinol*. 2021;6:100037.

Patel A, Dinesh N, Sharma PS, Kumar P, Binu VS. Outcomes of structured psychotherapy for emotional adjustment in a childless couple diagnosed with recurrent pregnancy loss: a unique investigation. *J Hum Reprod Sci*. 2018;11(2):202-7.

Patel A, Sharma PSVN, Kumar P. Application of Mindfulness-Based Psychological Interventions in Infertility. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13(1):3-21.

Perogamvros I, Ray DW, Trainer PJ. Regulation of cortisol bioavailability: effects on hormone measurement and action. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):717-27.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1103-11.

Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 2006;368(9535):601-11.

Reis FM, Paiva SPC, Nery SF, Magalhães EB, Couto BGM, et al. Impact of a short-term, mindfulness- based stress reduction program on the well-being of infertile women: a mixed method study. *J Endometriosis Pelvic Pain Disorders.* 2015;7(4):115-42.

Rogerson O, Wilding S, Prudenzi A, O'Connor DB. Effectiveness of stress management interventions to change cortisol levels: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2024;159:106415.

Rouleau CR, Garland SN, Carlson LE. The impact of mindfulness-based interventions on symptom burden, positive psychological outcomes, and biomarkers in cancer patients. *Cancer Manag Res.* 2015;7:121-31.

Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Recurrent miscarriage, investigation and treatment of couples. London: RCGO; 2011. (Greentop Guideline; no. 17).

Ryff CD. Psychological well-being revisited: advances in the science and practice of eudaimonia. *Psychotherapy and Psychosomatics.* 2014;83(1):10-28.

San Lazaro Campillo I, Meaney S, McNamara K, O'Donoghue K. Psychological and support interventions to reduce levels of stress, anxiety or depression on women's subsequent pregnancy with a history of miscarriage: an empty systematic review. *BMJ Open.* 2017;7(9):e017802.

Sanada K, Montero-Marin J, Alda Díez M, Salas-Valero M, Pérez-Yus MC, Morillo H, Demarzo MM, García-Toro M, García-Campayo J. Effects of Mindfulness-Based Interventions on Salivary Cortisol in Healthy Adults: A Meta-Analytical Review. *Front Physiol.* 2016;7:471.

Saraiva EM, Fortunato JMS, Gavina C. Oscilações do cortisol na depressão e sono/vigília. *Rev Port Psicossomática*. 2005;7(1-2):89-100.

Saunders PA, Tractenberg RE, Chaterji R, Amri H, Harazduk N, et al. Promoting self-awareness and reflection through an experiential mind-body skills course for first year medical students. *Med Teach*. 2007;29(8):778-84.

Sezer I, Pizzagalli DA, Sacchet MD. Resting-state fMRI functional connectivity and mindfulness in clinical and non-clinical contexts: A review and synthesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;135:104583.

Seegerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*. 2004;130(4):601-30.

Szabo YZ, Slavish DC. Measuring salivary markers of inflammation in health research: A review of methodological considerations and best practices. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;124:105069.

Tang YY, Hölzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(4):213-25.

The WHOQOL Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Social Science & Medicine*. 1998;46(12):1569-1585.

Thoma MV, Kirschbaum C, Wolf JM, Rohleder N: Acute stress responses in salivary alphaamylase predict increases of plasma norepinephrine. *Biol Psychol* 2012, 91:342–8.

Trombka M, Demarzo M, Campos D, Antonio SB, Cicuto K, Walcher AL, et al. Mindfulness Training Improves Quality of Life and Reduces Depression and Anxiety Symptoms Among Police Officers: Results From the POLICE Study-A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry*. 2021;12:624876.

Tulandi T, Al-Fozan HM. Recurrent pregnancy loss: definition and etiology [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/recurrent-pregnancy-loss-definition-and-etiology>

van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, van Wely M, et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):356-67.

Vignola RCB, Tucci AM. Adaptation and validation of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS-21) to Brazilian Portuguese. *J Affect Disord*. 2014;155:104-9.

Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Al Zeidan RA. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD005943.

Wang DN, Weng XL, Gao LL. Mindfulness-based intervention in Chinese pregnant women with recurrent miscarriage: A non-randomized controlled study. *Midwifery*. 2021;103:103152.

Warren CM, van den Brink RL, Nieuwenhuis S, Bosch JA: Norepinephrine transporter blocker atomoxetine increases salivary alpha amylase. *Psychoneuroendocrinology* 2017, 78:233–6.

Zeidan F, Johnson SK, Diamond BJ, David Z, Goolkasian P. Mindfulness meditation improves cognition: evidence of brief mental training. *Conscious Cogn*. 2010;19(2):597-605.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Grupo Estudo

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO/Carta-convite** **GRUPO DE ESTUDO**

A senhora está sendo convidada a participar da pesquisa “A importância da técnica *Mindfulness* na diminuição da depressão, estresse, melhora da qualidade de vida e inflamação de mulheres que vivenciaram perdas gestacionais de repetição” como voluntária. Pedimos a sua autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento, a utilização e o descarte dos seguintes materiais biológicos humanos: saliva e sangue. A utilização do seu material biológico está vinculada somente a este projeto de pesquisa, ou caso a senhora concorde, poderá ser utilizado em outros futuros projetos. O objetivo da pesquisa é avaliar as alterações relacionadas à qualidade de vida de mulheres que vivenciam perdas gestacionais de repetição, por meio da análise dos níveis de estresse, ansiedade e depressão. Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: as mulheres participantes serão divididas em grupo controle e grupo de estudo, este último incluindo a participação no Programa de *Mindfulness* e Medicina Anti-estresse (PMAE). Você está sendo convidada para participação do GRUPO DE ESTUDO desta pesquisa, sendo que o PMAE terá duração de 08 semanas, com encontros semanais (1 sessão em grupo por semana, com duração de 2 horas), realizado em sala de reunião no Ambulatório Jenny Faria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) ou em reuniões *on line*. Para a pesquisa, serão aplicados dois questionários sobre estresse, ansiedade, depressão e qualidade de vida na data de hoje (sessão 1) e 8 semanas após, no fim do programa (sessão 8). Além disso, para a realização deste estudo, será necessário que a senhora doe 10 ml de seu sangue venoso periférico (coletados em tubos *vacuntainer*) e 2 ml de sua saliva (coletada em salivete).

A sua participação neste estudo pode gerar algum tipo de desconforto quanto ao fornecimento de dados pessoais. Para que este possa ser minimizado, a aplicação dos questionários será realizada em consulta no ambulatório Jenny Faria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM), com a presença médica pesquisadora responsável, que se compromete a manter o sigilo quanto a qualquer informação obtida. O método de coleta de sangue não acarreta danos para a saúde, nem prejudica o voluntário. As complicações decorrentes deste procedimento podem ser, principalmente, dor e vermelhidão no local da punção com agulha para coleta de sangue, assim como hematoma local (escurecimento da pele no local da punção com agulha). Tais riscos podem ser minimizados, já que o procedimento será realizado por profissional preparado, garantindo a segurança na sua realização e o esclarecimento de dúvidas e orientações. Os benefícios relacionados com a sua participação poderão ser a evidência da importância do PMAE como uma forma de auxiliar na redução dos níveis de depressão e estresse em mulheres que vivenciam perdas gestacionais de repetição e, assim, permitir o fornecimento de uma técnica alternativa para que tais mulheres busquem a melhora da sua qualidade de vida.

Para participar deste estudo a senhora não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. A senhora terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar e, a qualquer tempo e sem quaisquer prejuízos, poderá retirar o seu consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado no Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que a senhora é atendida pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

**Rubrica do voluntário:**

**Rubrica do pesquisador:**

Os resultados obtidos pela pesquisa, a partir de seu material biológico, estarão à sua disposição quando ela for finalizada. Seu nome ou o material que indiquem sua participação não serão liberados sem a sua permissão. A senhora não será identificada em nenhuma publicação que a pesquisa possa resultar. Se houver necessidade de comparecimento ao serviço apenas para participação da pesquisa, será garantido à senhora, restituição do transporte.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável no HC-UFMG e a outra será fornecida à senhora. Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos (ou até dez anos) na sala 223 do Ambulatório Jenny Faria da Faculdade de Medicina da UFMG e após esse tempo serão destruídos.

Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções N° 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa “A importância da técnica *Mindfulness* na diminuição da depressão, estresse, melhora da qualidade de vida e inflamação de mulheres que vivenciaram perdas gestacionais de repetição” de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

( ) Concordo que o meu material biológico seja utilizado somente para esta pesquisa.

( ) Concordo que o meu material biológico possa ser utilizado em outras pesquisas, mas serei comunicado pelo pesquisador novamente e assinarei outro termo de consentimento livre e esclarecido que explique para que será utilizado o material.

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

Nome completo do participante \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Assinatura do participante \_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável: Sara de Pinho Cunha Paiva

Endereço: Avenida Professor Alfredo Balena 190. Santa Efigênia. BH. Minas Gerais.

CEP: 30130-100/ Belo Horizonte – MG

Telefones: (31) 031 3248 9764 ; 031 98785-7010

E-mail: sara.paiva.ufmg@gmail.com

Assinatura do pesquisador responsável \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2° andar - Sala 2005.

Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 34094592.

**APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Grupo Controle****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO/carta-convite**  
**GRUPO CONTROLE**

A senhora está sendo convidada a participar da pesquisa “**A importância da técnica *Mindfulness* na diminuição da depressão, estresse, melhora da qualidade de vida e inflamação de mulheres que vivenciaram perdas gestacionais por repetição**” como voluntária. Pedimos a sua autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento, a utilização e o descarte dos seguintes materiais biológicos humanos: saliva e sangue. A utilização do seu material biológico está vinculada somente a este projeto de pesquisa, ou caso a senhora concorde, poderá ser utilizado em outros futuros projetos. O objetivo da pesquisa é avaliar as alterações relacionadas à qualidade de vida de mulheres que vivenciam perdas gestacionais de repetição, por meio da análise dos níveis de estresse, ansiedade e depressão. Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: as mulheres participantes serão divididas em grupo controle e grupo de estudo, este último incluindo a participação no Programa de *Mindfulness* e Medicina Anti-estresse (PMAE). Você está sendo convidada para participação do **GRUPO CONTROLE**, sendo que para esta pesquisa serão aplicados dois questionários sobre estresse, ansiedade, depressão e qualidade de vida na data de hoje (semana 1) e 8 semanas após (semana 8). Além disso, para a realização deste estudo, será necessário que a senhora doe 10 ml de sangue venoso periférico (coletados em tubos *vacuntainer*) e 2 ml de sua saliva (coletada em salivette).

A sua participação neste estudo pode gerar algum tipo de desconforto quanto ao fornecimento de dados pessoais. Para que este possa ser minimizado, a aplicação dos questionários será realizada em consulta no ambulatório Jenny Faria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), com a presença médica pesquisadora responsável, que se compromete a manter o sigilo quanto a qualquer informação obtida. O método de coleta de sangue não acarreta danos para a saúde, nem prejudica o voluntário. As complicações decorrentes deste procedimento podem ser, principalmente, dor e vermelhidão no local da punção com agulha para coleta de sangue, assim como hematoma local (escurecimento da pele no local da punção com agulha). Tais riscos podem ser minimizados, já que o procedimento será realizado por profissional preparado, garantindo a segurança na sua realização e o esclarecimento de dúvidas e orientações. Os benefícios relacionados com a sua participação poderão ser a evidência da importância do PMAE como uma forma de auxiliar na redução dos níveis de depressão e estresse em mulheres que vivenciam perdas gestacionais de repetição e, assim, permitir o fornecimento de uma técnica alternativa para que tais mulheres busquem a melhora da sua qualidade de vida.

Para participar deste estudo a senhora não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. A senhora terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar e, a qualquer tempo e sem quaisquer prejuízos, poderá retirar o seu consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado no Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que a senhora é atendida pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados obtidos pela pesquisa, a partir de seu material biológico, estarão à sua disposição quando ela for finalizada. Seu nome ou o material que indiquem a sua participação não serão liberados sem a sua permissão. A senhora não será identificada em nenhuma publicação que a pesquisa possa resultar.

**Rubrica do voluntário:****Rubrica do pesquisador:**

Caso seja constatado algum benefício do Programa de *Mindfulness* e Medicina Anti-estresse, as mesmas sessões serão oferecidas para você após o término da pesquisa. Se houver necessidade de comparecimento ao serviço apenas para participação da pesquisa, será garantido à senhora, restituição do transporte.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável no HC-UFMG e a outra será fornecida à senhora. Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos (**ou até dez anos**) na sala 223 do Ambulatório Jenny Faria da Faculdade de Medicina da UFMG e após esse tempo serão destruídos.

Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções N° 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa “**A importância da técnica *Mindfulness* na diminuição da depressão, estresse, melhora da qualidade de vida e inflamação de mulheres que vivenciaram perdas gestacionais de repetição**” de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

( ) Concordo que o meu material biológico seja utilizado somente para esta pesquisa.

( ) Concordo que o meu material biológico possa ser utilizado em outras pesquisas, mas serei comunicado pelo pesquisador novamente e assinarei outro termo de consentimento livre e esclarecido que explique para que será utilizado o material.

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

Nome completo do participante

Data

Assinatura do participante

**Pesquisador Responsável: Sara de Pinho Cunha Paiva**

Endereço: Avenida Professor Alfredo Balena 190. Santa Efigênia. BH. Minas Gerais.

CEP: 30130-100/ Belo Horizonte – MG

Telefones: (31) 031 3248 9764 ; 031 98785-7010

E-mail: sara.paiva.ufmg@gmail.com

Assinatura do pesquisador responsável

Data

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

**COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG**

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005.

Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 34094592.

## ANEXOS

ANEXO A - Questionário Índice de Bem-Estar Psicológico Geral (*Psychological General Well-Being Index - PGWBI*) validado em português

## Índice Psicológico de Bem-Estar Geral

LEIA: Esta seção do exame contém perguntas sobre como você se sente e como andam as coisas com você.

Para cada questão assinale [ ✓✓ ] na resposta que melhor se aplica a você.

1.	<b>Como você se sentiu no geral? DURANTE O MÊS PASSADO</b>	✓✓	
	De excelente ânimo		6
	De muito bom ânimo		5
	De bom ânimo quase sempre		4
	Meu ânimo tem variado muito		3
	De ânimo baixo quase sempre		2
	De ânimo muito baixo		1

2.	<b>Com que frequência você foi incomodado(a) por qualquer doença, alterações corpóreas, dores ou sofrimentos? DURANTE O MÊS PASSADO</b>	✓✓	
	Todo dia		1
	Quase todo dia		2
	Aproximadamente metade do tempo		3
	De vez em quando, mas menos que metade do tempo		4
	Raramente		5
	Nunca		6

3.	<b>Você se sentiu deprimido(a)? DURANTE O MÊS PASSADO</b>	✓✓	
4.	Sim – a ponto de ter vontade de tirar minha vida		1
	Sim – a ponto de não ligar para nada		2
	Sim – muito deprimida quase todo dia		3
	Sim – bastante deprimida, por várias vezes		4
	Sim – um pouco deprimida, de vez em quando		5
	Não – nunca me senti deprimida		6

4.	<b>Você conseguiu controlar seu comportamento, pensamentos, emoções ou sentimentos de maneira adequada? DURANTE O MÊS PASSADO</b>	✓✓	
	Sim, definitivamente		6

Sim, na maioria das vezes	5	
Geralmente sim	4	
Não muito bem	3	
Não, e sinto-me um pouco incomodada	2	
Não, e sinto-me muito incomodada	1	

<b>5.</b>	<b><i>Você sentiu-se nervoso(a)? DURANTE O MÊS PASSADO</i></b>	✓✓	
	Extremamente – a ponto de não conseguir trabalhar, ou cuidar das minhas tarefas		1
	Muito		2
	Razoavelmente		3
	Algumas vezes – o suficiente para me incomodar		4
	Um pouco		5
	Não		6

<b>6.</b>	<b><i>Quanta energia, animação ou vitalidade você teve ou sentiu? DURANTE O MÊS PASSADO</i></b>	✓✓	
	Muito cheia de energia – muito animada		6
	Com energia na maior parte do tempo		5
	Meu nível de energia variou bastante		4
	Geralmente senti pouca energia ou animação		3
	Senti muito pouca energia ou animação na maioria do tempo		2
	Não senti nenhuma energia ou animação – Eu me senti esgotada e sem ânimo		1

<b>7.</b>	<b><i>Senti-me desanimado(a) e triste DURANTE O MÊS PASSADO</i></b>	✓✓	
	Nunca		6
	Poucas vezes		5
	Algumas vezes		4
	Boa parte do tempo		3
	A maioria do tempo		2
	O tempo todo		1

<b>8.</b>	<b><i>Você esteve geralmente tenso(a) ou sentiu qualquer tensão? DURANTE O MÊS PASSADO</i></b>	✓✓	
	Sim – extremamente tensa, na maior parte ou todo o tempo		1
	Sim – muito tensa na maior parte do tempo		2
	Geralmente não me senti tensa, mas senti-me bastante tensa por várias vezes		3
	Senti-me um pouco tensa algumas poucas vezes		4
	Meu nível de tensão em geral foi bastante baixo		5

	Eu nunca me senti tensa ou estressada		6
--	---------------------------------------	--	---

<b>9.</b>	<b><i>Quão feliz, satisfeito(a) ou contente você esteve com sua vida pessoal?(DURANTE O MÊS PASSADO</i></b>	✓✓	
	Senti-me extremamente feliz – não poderia estar mais satisfeita ou contente		6
	Senti-me muito feliz na maior parte do tempo		5
	Senti-me geralmente satisfeita – contente		4
	Senti-me algumas vezes bastante feliz, e outras, bastante infeliz		3
	Senti-me geralmente insatisfeita, infeliz		2
	Senti-me muito insatisfeita ou infeliz na maior parte do tempo ou todo o tempo		1

<b>10.</b>	<b><i>Você se sentiu suficientemente saudável para realizar as coisas que gosta de fazer ou tinha que fazer? DURANTE O MÊS PASSADO</i></b>	✓✓	
	Sim – definitivamente		6
	Na maioria das vezes		5
	Problemas de saúde atrapalharam-me em momentos importantes		4
	Minha saúde só era suficiente para tomar conta de mim mesma		3
	Eu precisei de ajuda para cuidar de mim mesma		2
	Precisei de alguém para me ajudar na maioria ou todo o tempo		1

<b>11.</b>	<b><i>Você já se sentiu tão triste, desencorajado(a), desesperado(a) ou teve tantos problemas que você indagou-se se algo valia a pena? DURANTE O MÊS PASSADO</i></b>	✓✓	
	Extremamente – a ponto de eu estar quase desistindo de tudo		1
	Muito		2
	Razoavelmente		3
	Algumas vezes – o suficiente para me incomodar		4
	Um pouco		5
	Nunca		6

<b>12.</b>	<b><i>Eu acordei me sentindo revigorado(a) e descansado(a) DURANTE O MÊS PASSADO</i></b>	✓✓	
	Nunca		1
	Pequena parte do tempo		2
	Algumas vezes		3
	Boa parte do tempo		4
	A maioria do tempo		5
	Todo o tempo		6

<b>13.</b>	<b><i>Você esteve preocupado(a), incomodado(a) ou sentiu qualquer medo com relação a sua saúde? DURANTE O MÊS PASSADO</i></b>	✓✓	
	Extremamente		1
	Muito		2
	Razoavelmente		3
	Algumas vezes, mas não muitas		4
	Praticamente nunca		5
	Nunca		6
<b>14.</b>	<b><i>Você teve qualquer razão para pensar que estava perdendo a cabeça ou perdendo o controle sobre seus atos, fala, pensamentos, sentimentos ou sua memória? DURANTE O MÊS PASSADO</i></b>	✓✓	
	Nunca		6
	Só um pouco		5
	Algumas vezes – mas não o suficiente para me preocupar		4
	Algumas vezes e eu fiquei preocupada		3
	Algumas vezes e eu fiquei bastante preocupada		2
	Sim, muitas vezes e eu fiquei bastante preocupada		1
<b>15.</b>	<b><i>Minha vida diária foi cheia de coisas interessantes para mim DURANTE O MÊS PASSADO</i></b>	✓✓	
	Nunca		1
	Pequena parte do tempo		2
	Algumas vezes		3
	Boa parte do tempo		4
	A maior parte do tempo		5
	Todo o tempo		6
<b>16.</b>	<b><i>Você se sentiu ativo(a) e vigoroso(a) ou lento(a), lerdo(a)? DURANTE O MÊS PASSADO</i></b>	✓✓	
	Muito ativa e vigorosa, todo dia		6
	Na maioria das vezes ativa e vigorosa – nunca me senti realmente lenta e/ou lerda		5
	Bastante ativa, vigorosa – raramente lenta e/ou lerda		4
	Bastante lenta e/ou lerda– raramente ativa e/ou vigorosa		3
	Na maioria das vezes lenta e/ou lerda– nunca realmente ativa e/ou vigorosa		2
	Muito lenta e/ou lerda, todo dia		1

<b>17.</b>	<b><i>Você esteve ansioso(a), preocupado(a) ou chateado(a)? DURANTE O MÊS PASSADO</i></b>	✓✓	
	Extremamente – a ponto de me sentir doente ou quase doente		1
	Muito		2
	Bastante		3
	Algumas vezes – o suficiente para me incomodar		4
	Um pouco		5
	Nunca		6

<b>18.</b>	<b><i>Eu estava estável emocionalmente e seguro(a) de mim mesmo(a) DURANTE O MÊS PASSADO</i></b>	✓✓	
	Nunca		1
	Pequena parte do tempo		2
	Algumas vezes		3
	Boa parte do tempo		4
	A maior parte do tempo		5
	Todo o tempo		6

<b>19.</b>	<b><i>Você se sentiu relaxado(a), sossegado(a) ou tenso(a)? DURANTE O MÊS PASSADO</i></b>	✓✓	
	Senti-me relaxada e sossegada durante todo o mês		6
	Senti-me relaxada e sossegada na maior parte do tempo		5
	Geralmente me senti relaxada mas às vezes me senti bastante tensa		4
	Geralmente me senti altamente tensa mas às vezes me senti bastante relaxada		3
	Senti-me tensa na maior parte do tempo		2
	Senti-me tensa durante todo o mês		1

<b>20.</b>	<b><i>Senti-me alegre, despreocupado(a) DURANTE O MÊS PASSADO</i></b>	✓✓	
	Nunca		1
	Pequena parte do tempo		2
	Algumas vezes		3
	Boa parte do tempo		4
	A maioria do tempo		5
	Todo o tempo		

21.	<i>Senti-me cansado(a), esgotado(a), extremado(a), exausto(a) DURANTE O MÊS PASSADO</i>	✓✓	
	Nunca		6
	Pequena parte do tempo		5
	Algumas vezes		4
	Boa parte do tempo		3
	A maioria do tempo		2
	Todo o tempo		1
22.	<i>Você esteve ou se sentiu sob qualquer tensão, estresse, ou pressão de algum tipo? DURANTE O MÊS PASSADO</i>	✓✓	
	Sim – quase mais do que eu poderia suportar ou aguentar		1
	Sim – bastante pressão		2
	Sim, algumas vezes – mais do que normal		3
	Sim, algumas vezes – mas quase normal		4
	Sim – um pouco		5
	Não		6

**ANEXO B** - Questionário Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse-21 (*Depression, Anxiety and Stress Scale-21* - DASS-21) validado em português

Nome do participante:

Data de preenchimento:

**DASS – 21- DEPRESSION, ANXIETY AND STRESS SCALE-21**

**DASS - 21** Versão traduzida e validada para o português do Brasil Autores: Vignola, R.C.B. & Tucci, A.M.

**Instruções**

Por favor, leia cuidadosamente cada uma das afirmações abaixo e circule o número apropriado **0, 1, 2 ou 3** que indique o quanto ela se aplicou a você durante a última semana, conforme a indicação a seguir:

- 0 Não se aplicou de maneira alguma
- 1 Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- 2 Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- 3 Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

1	Achei difícil me acalmar	0123
2	Senti minha boca seca	0123
3	Não consegui vivenciar nenhum sentimento positivo	0123
4	Tive dificuldade em respirar em alguns momentos (ex. respiração ofegante, falta de ar, sem ter feito nenhum esforço físico)	0123
5	Achei difícil ter iniciativa para fazer as coisas	0123
6	Tive a tendência de reagir de forma exagerada às situações	0123
7	Senti tremores (ex. nas mãos)	0123
8	Senti que estava sempre nervoso	0123
9	Preocupe-me com situações em que eu pudesse entrar em pânico e parecesse ridículo (a)	0123
10	Senti que não tinha nada a desejar	0123
11	Senti-me agitado	0123
12	Achei difícil relaxar	0123
13	Senti-me depressivo (a) e sem ânimo	0123
14	Fui intolerante com as coisas que me impediam de continuar o que eu estava fazendo	0123
15	Senti que ia entrar em pânico	0123
16	Não consegui me entusiasmar com nada	0123
17	Senti que não tinha valor como pessoa	0123
18	Senti que estava um pouco emotivo/sensível demais	0123
19	Sabia que meu coração estava alterado mesmo não tendo feito nenhum esforço físico (ex. aumento da frequência cardíaca, disritmia cardíaca)	0123
20	Senti medo sem motivo	0123
21	Senti que a vida não tinha sentido	0123

## ANEXO C - Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** A importância da técnica Mindfulness na diminuição da depressão, estresse, melhora da qualidade de vida e inflamação de mulheres que vivenciaram perdas gestacionais por repetição

**Pesquisador:** SARA DE PINHO CUNHA PAIVA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 93675118.1.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.895.786

#### Apresentação do Projeto:

Pesquisa experimental, onde serão avaliadas moléculas inflamatórias e serão analisados questionários de qualidade de vida, estresse e depressão em mulheres que sofreram perdas gestacionais por repetição antes e após a aplicação da técnica mindfulness. Segundo a hipótese do estudo, as mulheres com perdas gestacionais por repetição podem ter uma melhora na qualidade de vida, níveis de estresse, depressão e moléculas inflamatórias do corpo se participarem do Programa de Mindfulness e Medicina Anti-Estresse (PMMAE).

Foram adotados os seguintes critérios: a) Inclusão: "As mulheres serão selecionadas pelos Dr. Fernando Reis e Dra Elaine Oliveira, coordenadores do Serviço de Reprodução Humana e de Perdas de Repetição do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG). Os grupos de pacientes serão facilitados pela Dra. Sara de Pinho Cunha Paiva, coordenadora do ambulatório de Medicina Anti-Estresse do HC-UFMG. Serão incluídas mulheres, frequentadoras deste ambulatório, que passaram por PGR (pelo menos 3 perdas gestacionais). O grupo controle será formado por mulheres frequentadoras do ambulatório, nas mesmas condições das mulheres do grupo experimental, porém estas não participarão do PMMAE. Todas as participantes deverão assinar o Termo de Consentimento livre e esclarecido (TCLE)."; b) Exclusão: "Mulheres que não passaram por PGR ou passaram por menos de 3 perdas gestacionais, além daquelas com doenças inflamatórias e autoimunes, câncer, demência e fumantes e aquelas que não concordarem

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.895.786

em assinar o TCLE."

**Objetivo da Pesquisa:**

Foram definidos no projeto:

**Objetivo Primário:** Comparar a produção de biomarcadores inflamatórios tais como micropartículas (MPs) e moléculas relacionadas ao estresse (cortisol, alfa-amilase salivar e IgA), sintomas de depressão, estresse e bem estar geral de mulheres que tiveram repetidas perdas gestacionais, frequentadoras do ambulatório do Hospital das Clínicas (HC-UFMG) antes e após o Programa de Mindfulness e Medicina Anti-Estresse (PMMAE).

**Objetivo Secundário:** a) determinar o nível de micropartículas de diferentes origens celulares (plaquetas, endotélio e leucócitos) na circulação das mulheres que passaram por repetidas perdas gestacionais antes e depois do PMMAE; b) determinar o nível das moléculas cortisol, alfa-amilase e IgA (relacionadas ao estresse) na saliva das mulheres que passaram por repetidas perdas gestacionais antes e depois do PMMAE; c) determinar o nível de estresse percebido, sintomas depressivos, e bem estar geral das mulheres que passaram por repetidas perdas gestacionais antes e depois do PMMAE; d) comparar os níveis de micropartículas, cortisol, alfa-amilase salivar, IgA, níveis de estresse percebido, sintomas depressivos e bem estar geral das mulheres que tiveram repetidas perdas gestacionais que participaram do curso e aquelas que não participaram do curso (grupo controle)."

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo o TCLE do grupo experimental, descreve: "A sua participação neste estudo pode gerar algum tipo de desconforto quanto ao fornecimento de dados pessoais, para este ser minimizado, a aplicação dos questionários será realizada em consulta no ambulatório Jenny Faria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), com a presença médica pesquisadora responsável, que se compromete a manter o sigilo quanto a qualquer informação obtida. O método de coleta de sangue não acarreta danos para a saúde, nem prejudica o voluntário. As complicações decorrentes deste procedimento podem ser, principalmente, dor e vermelhidão no local da punção com agulha para coleta de sangue, assim como hematoma local (escurecimento da pele no local da punção com agulha). Tais riscos podem ser minimizados, já que o procedimento será realizado por profissional preparado, garantindo a segurança na sua realização e o esclarecimento de dúvidas e orientações. Os benefícios relacionados com a sua participação poderão ser a evidência da importância do PMAE como uma forma de auxiliar na redução dos níveis de depressão e estresse em mulheres que vivenciam perdas gestacionais de repetição e, assim,

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.895.786

permitir o fornecimento de uma técnica alternativa para que tais mulheres busquem a melhora da sua qualidade de vida."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante para as áreas de Ginecologia e Obstetrícia com previsão de término em 31/12/2026. As solicitações do COEP foram atendidas: a) Atendendo à Resolução CNS 466/12 e a recomendação da Conep, que toda pesquisa que envolve grupo controle, para resguardar os participantes, se for constatado benefício da técnica experimental, esta deve ser ofertado a este grupo, esta informação foi adicionado ao TCLE ao grupo controle.

b) Nos TCLE's, foi corrigido o campo de rubrica que deve estar presente nas páginas que não estão os campos de assinatura.

c) Em se tratando de mulheres com perdas gestacionais, foi esclarecido o cuidado com a sensibilidade das participantes.

d) Foi adicionado aos TCLEs a garantia de ressarcimento de gastos de deslocação, caso o participante se desloca ao local APENAS para a realização da pesquisa ao hospital.

e) Foi informado o critério de exclusão (menores que 18 anos), desnecessitando a inclusão de TALE para gestante menores de idade.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Folha de rosto preenchida e assinada.

- Aprovação da Câmara Departamental da Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG.

- Anuência da Unidade Funcional Ginecologia, Obstetrícia e Neonatologia, do HC-UFMG/Ebserh.

- Declaração da Gerência de Ensino e Pesquisa HC-UFMG/Ebserh (GEP HC-UFMG/Ebserh).

- TCLE's apresentados como carta convite, assegurando a voluntariedade, o anonimato, e a desistência a qualquer momento do projeto, sem qualquer prejuízo.

- TCLE para o grupo experimental informa: "Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: As mulheres participantes serão divididas em grupo controle e grupo de estudo, este último incluindo a participação no Programa de Mindfulness e Medicina Antiestresse (PMAE). Você está sendo convidada para participação do GRUPO DE ESTUDO desta pesquisa, sendo que o PMAE tem duração de 08 semanas, com encontros semanais (1 sessão em grupo por semana, com duração de 2 horas), realizado em sala de reunião no Ambulatório Jenny Faria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Para a pesquisa, serão aplicados dois questionários sobre estresse, ansiedade, depressão e qualidade de vida na data de hoje (sessão 1) e 8 semanas após tal data, no fim do programa (sessão 8). Além disso, para a

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar. Sala 2005 Campus Pampulha

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.895.786

realização deste estudo, será necessário doar 10 ml de sangue venoso periférico (coletados em tubos vacutainer) e 2 ml de saliva (coletada em salivette)."

- TCLE para o grupo controle informa: "Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: As mulheres participantes serão divididas em grupo controle e grupo de estudo, este último incluindo a participação no Programa de Mindfulness e Medicina Antiestresse (PMAE). Você está sendo convidada para participação do GRUPO CONTROLE, sendo que para esta pesquisa serão aplicados dois questionários sobre estresse, ansiedade, depressão e qualidade de vida na data de hoje (semana 1) e 8 semanas após tal data (semana 8). Além disso, para a realização deste estudo, será necessário doar 10 ml de sangue venoso periférico (coletados em tubos vacutainer) e 2 ml de saliva (coletada em salivette)."

- Projeto completo.

**Recomendações:**

Recomenda-se a aprovação do projeto de pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Somos favoráveis à aprovação do projeto "A importância da técnica Mindfulness na diminuição da depressão, estresse, melhora da qualidade de vida e inflamação de mulheres que vivenciaram perdas gestacionais por repetição" da pesquisadora responsável Profa. Dra. SARA DE PINHO CUNHA PAIVA.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_910396.pdf	10/01/2023 09:37:51		Aceito
Outros	TCLEControle.doc	10/01/2023 09:36:46	SARA DE PINHO CUNHA PAIVA	Aceito

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.895.786

Outros	TCLEstudo.doc	10/01/2023 09:36:12	SARA DE PINHO CUNHA PAIVA	Aceito
Outros	RespostaCEP.docx	10/01/2023 09:35:41	SARA DE PINHO CUNHA PAIVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	1.docx	26/04/2021 15:58:57	SARA DE PINHO CUNHA PAIVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_BROCHURA.doc	26/04/2021 15:45:30	SARA DE PINHO CUNHA PAIVA	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_GEPE_pg.pdf	04/07/2018 13:27:06	SARA DE PINHO CUNHA PAIVA	Aceito
Parecer Anterior	PARECER_DGOB2.pdf	06/06/2018 16:40:41	SARA DE PINHO CUNHA PAIVA	Aceito
Parecer Anterior	PARECER_DGOB1.pdf	06/06/2018 16:40:26	SARA DE PINHO CUNHA PAIVA	Aceito
Parecer Anterior	PARECER_UFGONEO.JPG	06/06/2018 16:38:59	SARA DE PINHO CUNHA PAIVA	Aceito
Folha de Rosto	Anuencia_diretoria_perdas.PDF	06/06/2018 16:09:48	SARA DE PINHO CUNHA PAIVA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 15 de Fevereiro de 2023

Assinado por:  
**Corinne Davis Rodrigues**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

## ANEXO D - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC)



ReBEC 7 de ago. de 2024



para mim, ReBEC ▾

##### Esta é uma mensagem automática. Por favor não responda.  
#####

**Prezado Registrante,**

**Temos o prazer de informar que seu estudo foi publicado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) com o número RBR-4xc76cr . Agradecemos por seu registro e colaboração e, desde já, nos colocamos à disposição para esclarecer quaisquer dúvidas que possam surgir, seja em caso de atualização do registro ou, até mesmo, uma nova submissão. Por favor, não hesite em contactar-nos.**

**Cordialmente, ReBEC Staff - ReBEC/ICICT/LIS**  
**[Av. Brasil 4036 - Maré - sala 807 Rio de Janeiro RJ CEP: 21040-360](#) Tel: +55(21)3882-9227**

**Acesso: <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-4xc76cr>**