



FACULDADE DE MEDICINA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS -
MESTRADO**

**RUPTURA DO RITMO CIRCADIANO DE TEMPERATURA CORPORAL COMO UM
MARCADOR ALTERNATIVO DA GRAVIDADE DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS E
INCAPACIDADE EM MULHERES COM FIBROMIALGIA**

BETINA FRANCESCHINI TOCCHETTO

Porto Alegre
2020

BETINA FRANCESCHINI TOCCHETTO

**RUPTURA DO RITMO CIRCADIANO DE TEMPERATURA CORPORAL COMO
UM MARCADOR ALTERNATIVO DE GRAVIDADE DOS SINTOMAS
DEPRESSIVOS E INCAPACIDADE EM MULHERES COM FIBROMIALGIA**

Orientador: Prof. Dr. Wolnei Caumo
Dissertação apresentada como
requisito parcial para obtenção do
título de Mestre em Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul,
Programa de Pós- Graduação em
Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre
2020

CIP - Catalogação na Publicação

Tocchetto, Betina
RUPTURA DO RITMO CIRCADIANO DE TEMPERATURA CORPORAL
COMO UM MARCADOR ALTERNATIVO DA GRAVIDADE DOS SINTOMAS
DEPRESSIVOS E INCAPACIDADE EM MULHERES COM
FIBROMIALGIA / Betina Tocchetto. -- 2020.
74 f.
Orientador: Wolnei Caumo.

Coorientadora: Leticia Ramalho.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2020.

1. fibromialgia . 2. cronoruptura. 3. sintomas
depressivos. I. Caumo, Wolnei, orient. II. Ramalho,
Leticia, coorient. III. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jonas Alex Morales Saute

Professor permanente do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas –
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Dr^a. Iraci Lucena da Silva Torres

Professora permanente do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas –
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Prof^a. Dr^a. Luciana Paula Cadore Stefani

Professora permanente do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas –
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Dr^a. Fabiana Carvalho

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
(UFRGS)

Prof^a. Dr^a. Luciana da Conceição Antunes

Professora associada do Departamento de Nutrição – Universidade Federal de Santa Catarina
(UFSC)

Prof. Dr. Wolnei Caumo (Orientador)

Professor permanente do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas –
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

*Renda-se, como
eu me rendi. Mergulhe no que você não
conhece como eu mergulhei.
Não se preocupe em entender, viver ultrapassa qualquer entendimento
Clarice Lispector.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha família por apoiar e incentivar meu crescimento profissional em meio à reconstrução de um caminho trilhado pela ciência e, agora, pela psicologia, minha verdadeira vocação.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Wolnei Caumo, o qual me inspira a sempre buscar o conhecimento e transmiti-lo através do amor ao ensino e a seus alunos. Agradeço pela confiança de trabalharmos juntos nestes dois anos.

À minha coorientadora Dr. Leticia Ramalho, por todos os diálogos, trocas, amparos e ensinamentos. Agradeço pela confiança em meu trabalho e por sempre me estimular a ser uma melhor pesquisadora e pessoa.

À minha psicóloga e grande amiga, Maria Angela Ottato, a qual me ensina e me inspira a buscar meu propósito de vida.

Às minha colegas pesquisadoras e amigas Jessica Elkfury e Manoela Jornada, por me apoiarem, incentivarem dentro da minha trajetória de pesquisa. À professora Dr. Luciana Antunes, por acreditar no meu trabalho e me apresentar grupo de pesquisa.

Aos meus colegas do grupo de pesquisa em Dor & Neuromodulação, em especial aos meus amigos próximos, pelo companheirismo durante esta jornada com muitos momentos de amparo, trocas e muitas risadas. Trabalhar com esta equipe, de fato, faz com que os momentos de trabalho se tornem mais ricos.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas por me proporcionar uma formação de excelência. À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior- CAPES pela concessão da minha bolsa de mestrado. Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa – FIPE HCPA pelo financiamento do projeto.

RESUMO

Introdução: A fibromialgia (FM) é uma síndrome que se caracteriza por dor musculoesquelética generalizada, fadiga, sono não reparador, alterações cognitivas, sintomas depressivos e outros correlatos de disfunção autonômica. Evidências indicam que, em pacientes fibromiálgicas e depressivas, ocorre uma ruptura no ritmo de secreção de melatonina, sendo que seu principal metabólito (6-sulfatoximelatonina) apresenta alta carga secretória no período diurno (6-18h). Esses dados podem expressar a dessincronização dos ritmos biológicos internos. Existem sintomas compartilhados pela FM e pelo Transtorno Depressivo Maior (TDM) relacionados a alterações nos ritmos circadianos, como a má qualidade do sono e a fadiga. Todavia, a TDM é uma comorbidade com prevalência de 4,3 vezes maior na FM do que na população geral. Dessa forma, faz-se importante investigar a relação de uma possível cronoruptura dos ritmos circadianos com a gravidade dos sintomas depressivos. O ritmo de temperatura corporal é considerado um marcador robusto e estável para avaliação da sincronização do sistema circadiano e pode ser aferido através da medição da temperatura corporal periférica, que é um método confiável e não invasivo. Evidências sugerem que esse parâmetro circadiano está alterado em indivíduos com depressão. No entanto, ainda é escassa a literatura sobre a utilização da curva da temperatura corporal periférica como marcador de ruptura circadiana que pode se vincular à gravidade dos sintomas depressivos e sintomas correlatos da fibromialgia. **Objetivo:** Avaliar a associação entre ritmo de temperatura corporal periférica e a gravidade de sintomas depressivos como marcador relacionado à gravidade dos sintomas na fibromialgia. **Métodos:** Estudo transversal exploratório. Foram incluídas mulheres entre 30 e 65 anos de idade, alfabetizadas e com diagnóstico confirmado de FM de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (2010-2016). Para avaliação dos sintomas depressivos, foi utilizada a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D). Para a análise, a amostra foi classificada em dois grupos: sintomas depressivos leves (escore ≤ 17) e sintomas depressivos moderados a graves (escore > 17). Foram utilizados instrumentos para avaliação dos níveis de dor, qualidade de sono, sensibilização central e actimetria para avaliar o ritmo de temperatura corporal periférica. **Resultados:** Não foi observada diferença na amplitude da temperatura de 24h entre os grupos ($p=0,079$). No entanto, foi identificada diferença entre o mesor da temperatura de 24h, sendo maior no grupo de FM com sintomas depressivos moderados a intensos ($p=0,013$). O modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE) revelou uma diferença na temperatura corporal periférica considerando separadamente os quatro

períodos do ciclo de 24 h (06:00-12:00, 12:00- 18:00, 18:00-24:00, 24-06:00) ($\chi^2= 292.14$, DF=3; $p<0,001$). Essa diferença persistiu mesmo quando examinada a relação entre os períodos no ciclo de 24 h de acordo com a gravidade de sintomas depressivos ($\chi^2= 337.79$, DF=7; $p<0,001$). Pacientes fibromiálgicas com sintomas depressivos moderados a intensos apresentaram maior temperatura corporal no período da noite (18:00-24:00) ($p=0,02$). A temperatura do período da noite foi positivamente correlacionada aos níveis de incapacidade devido à dor e com os níveis de sensibilização central. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que a ruptura do ritmo circadiano da temperatura corporal periférica de acordo com a gravidade dos sintomas depressivos pode ser um marcador biológico relacionado à gravidade dos sintomas clínicos em mulheres com fibromialgia. Pode ser considerado um marcador acessível que nos ajuda a compreender a relação entre os sintomas clínicos e a ruptura circadiana endógena. Além disso, em futuros estudos clínicos, ele pode ser útil para avaliar se os efeitos terapêuticos do tratamento da depressão estão relacionados com uma possível resincronização desses sistemas.

Palavras -chave: Fibromialgia. Depressão. Ritmo Circadiano. Temperatura corporal.

ABSTRACT

Background: Fibromyalgia (FM) is a syndrome that is characterized by generalized musculoskeletal pain, fatigue, non-restorative sleep, cognitive changes, depressive symptoms and other correlates of autonomic dysfunction. Evidence indicates that in fibromyalgic and depressive patients there is a rupture in the melatonin secretion rhythm, with its main metabolite (6 sulfatoxymelatonin) displaying a high secretory load during the day (6-18h). These data can express the desynchronization of internal biological clock. There are symptoms shared by FM and Major Depressive Disorder (MDD) related to changes in circadian rhythms, as poor sleep quality and fatigue. However, because the presence of MDD as a comorbidity of FM has a prevalence which is 4.3 times higher than in the general population, it is important to investigate the relationship of a possible chronorupture of circadian rhythms with the severity of depressive symptoms. The body temperature rhythm is considered a robust and stable marker for assessing the synchronization of the circadian system and can be measured through peripheral body temperature, which is a reliable and non-invasive method. Evidence suggests that this circadian parameter is altered in individuals with depression. However, literature is scarce on the utilization of the body temperature curve as a marker of circadian rupture that can be linked to the severity of depressive symptoms and related symptoms of fibromyalgia. **Aims:** To evaluate the association between peripheral body temperature rhythm and the severity of depressive symptoms as a marker associated with the severity of symptoms in fibromyalgia. **Methods:** Cross-sectional exploratory study. The study included women between 30 and 65 years old, literate and with a confirmed diagnosis of FM according to the criteria of the American College of Rheumatology (2010-2016). To assess depressive symptoms, the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) was used. For the analysis, the sample was classified into two groups: mild depressive symptoms (score ≤ 17) and moderate to severe depressive symptoms (score ≥ 17). Instruments were used to assess pain levels, sleep quality, central sensitization and actimetry to assess the rhythm of peripheral body temperature. **Results:** No difference was observed between the groups regarding the 24-hour temperature amplitude ($p = 0.079$), but a difference was identified in the 24h temperature mesor, which was higher in the FM group with moderate to severe depressive symptoms ($p = 0.013$). When analyzing the rhythm of peripheral body temperature during four periods of the day (06: 00-12: 00, 12: 00-18: 00, 18: 00-24: 00, 24-06: 00), a difference was found between the groups ($\chi^2 = 337.79$, $DF = 7$; $p < 0.001$). Fibromyalgia patients with moderate to severe depressive symptoms have a higher temperature during the evening (18:00-24:00) ($p =$

0.02). Evening temperature was positively correlated with greater disability due to pain and higher central sensitization score ($\chi^2 = 5.72$, DF= 1; p = 0.01). **Conclusion:** Our results suggest that the disruption of the circadian rhythm of peripheral body temperature according to the severity of depressive symptoms may be a biological marker related to the severity of clinical symptoms in women with fibromyalgia. It can be considered an accessible marker that helps us understand the relationship between clinical symptoms and endogenous circadian rupture. In addition, in future clinical studies, it may be useful to assess whether the therapeutic effects of depression treatment are related to a possible resynchronization of these systems.

Key-words: Fibromyalgia. Depression. Circadian Rhythm. Body Temperature.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estratégia de busca na literatura sobre as bases que fundamentam esta Dissertação	17
Figura 2 – Questionário para critérios diagnósticos de fibromialgia	19
Figura 3 – Mecanismos da nociceção e antinociceção.....	21
Figura 4	23
Figura 5 – Sincronização dos ritmos circadianos a partir das pistas ambientais.....	29
Figura 6 – Marco conceitual.....	34

FIGURAS DO ARTIGO:

Figure 1 - Timeline.....	63
Figure 2 – Curve of peripheral body temperature. Results presented in mean \pm SEM.....	68

LISTA DE TABELAS

TABELAS DO ARTIGO

Table 1 – Sample characteristics.....	64
Table 2 – Assessment of circadian parameters to evaluate the difference between mild and moderate to severe depressive symptoms groups.	66
Table 3 – GEE model to assess the relationship between the peripheral body temperature with the severity of depressive symptoms.	67
Table 4 – GEE to examine the relationship between the severity of depressive symptoms (and peripheral body temperature at evening on the following outcomes: disability due to pain, central sensitization, and sleep quality	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCA	Córtex Cingulado Anterior
ACR	American College of Rheumatology (Colégio Americano de Reumatologia)
aMT6	6-sulfatoximelatonina
BDNF	Brain-Derived Neurothropic Disorder (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro)
CI	Córtex Insular
FM	Fibromialgia
HPA	Hypothalamic Pituitary Adrenal (Hipotálamo-Hipófise-Adrenal)
IASP	International Assosiation for the Study of Pain (Associação International para Estudo da Dor)
ICD	International Classification of Diseases (Classificação Internacional de Doenças)
IpRGCs	Fotorreceptores Intrinsecamente Sensíveis
fMRI	Ressonância Magnética Funcional
CPF	Córtex Pré-Frontal
mCPF	Córtex Pré-Frontal Medial
NQS	Núcleo Supraquiasmático
PAG	Periaqueductal Gray (Substância Cinzenta Periaqueductal)
PVN	Paraventricular Nucleus (Núcleo Paraventricular)
REM	Rapid-Eye Moment (Movimento Rápido de Olhos)
RM	Receptores Mineralocorticóides
RG	Receptores Glicocorticóides
SI	Primary Somatosensory Cortex (Córtex Somatossensorial Primário)
SII	Secondary Somatosensory Cortex (Córtex Somatossensorial Secundário)
SMDD	Sistema Modulatório Descendente da Dor
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SSC	Síndrome de Sensibilização Central
TB	Transtorno Bipolar
TC	Temperatura Corporal
TCC	Temperatura Corporal Central

TDM Transtorno Depressivo Maior

ABREVIATURAS E SIGLAS DO ARTIGO

ACR American College of Rheumatology
B-PCP:S Brazilian Portuguese version of the Profile of Chronic Pain
BT Body Temperature
CI Confidence Intervals
CS Central Sensibilization
CSI Central Sensitization Inventory
FM Fibromyalgia
GEE Generalized Estimating Equations
HDRS Hamilton Depression Rating Scale
MDD Major Depressive Disorder
MINI Mini International Neuropsychiatric Interview
NPS Numerical Pain Scale
PBT Peripheral Body Temperature
PCP:S Profile of Chronic Pain: Screen
PSQI Pittsburgh Sleep Quality Index
SCN Suprachiasmatic Nucleus
SEM Standard Error of the Mean
VAS Visual Analogue Scale

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES	17
2.2 FIBROMIALGIA.....	18
2.2.1 Aspectos conceituais e epidemiológicos	18
2.2.2 Aspectos fisiopatológicos	19
2.2.3 Fibromialgia - uma condição de dor crônica primária.....	21
2.2.4 Disfunção autonômica na fibromialgia	24
2.3 FIBROMIALGIA E SINTOMAS DEPRESSIVOS	25
2.4 FIBROMIALGIA E ALTERAÇÕES NO SONO.....	26
2.5 RITMOS BIOLÓGICOS	27
2.5.1 Ritmo circadiano e melatonina	29
2.5.2 Ritmo circadiano e temperatura.....	30
2.5.3 Ruptura dos ritmos circadianos: exposição à luz à noite, consequências e patologias associadas	30
2.5.4 Ruptura de ritmo e patologias associadas.....	32
3 MARCO CONCEITUAL	34
4 JUSTIFICATIVA	35
5 OBJETIVOS	36
5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	36
5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	36
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
7 ARTIGO EM INGLÊS	46
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
9 PERSPECTIVAS FUTURAS	71
ANEXO – STROBE STATEMENT	72

1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome que se caracteriza por dor musculoesquelética generalizada, fadiga, sono não reparador, alterações cognitivas, sintomas depressivos e outros correlatos de disfunção autonômica (DURUTURK; TUZUN; CULHAOGLU, 2015; MARTINEZ-LAVIN, 2007). É sugerido que, em pacientes fibromiálgicas e depressivas, ocorre uma ruptura no ritmo de secreção de melatonina (CAUMO *et al.*, 2019). Nessas doenças, a carga secretória do principal metabólito da melatonina, a 6-sulfatoximelatonina (aMT6), foi observada, no período entre 6 e 18h, como sendo acima de 40% na fibromialgia e superior a 60% em pacientes com depressão (CAUMO *et al.*, 2019). Esses dados sugerem que há ruptura do ritmo de secreção de melatonina, o que pode expressar a presença de uma dessincronização dos ritmos biológicos internos. Além disso, outros fatores ambientais podem contribuir para o desenvolvimento e manutenção do processo de dessincronização, como a exposição excessiva à luz à noite (abreviada como LAN, do inglês Light at Night) (TOUITOU; REINBERG; TOUITOU, 2017). Esse excesso de exposição à luz no período da noite tem sido implicado no processo de adoecimento e dessincronização do ciclo claro/escuro. Tal fator é associado, também, a mudanças no humor (BEDROSIAN; NELSON, 2013).

Dentre os sintomas que fazem parte da FM, têm se destacado, na última década, o estresse psicológico, para o prejuízo cognitivo, o catastrofismo e a gravidade dos sintomas depressivos. Isso é particularmente importante porque o sofrimento psicológico piora o prognóstico, reforçando a incapacidade do indivíduo devido à dor crônica. (VERBUNT; PERNOT; SMEETS, 2008). Nesse sentido, a presença de Transtorno Depressivo Maior (TDM) como comorbidade da FM tem sido relatada na literatura (CHANG, M. *et al.*, 2015; WEIR *et al.*, 2006) com prevalência 4,3 vezes maior do que na população geral (FIETTA; FIETTA; MANGANELLI, 2007). Ainda, é sugerido que sujeitos com depressão possuem risco aumentado de desenvolverem FM ao longo da vida (CHANG, M. *et al.*, 2015).

Existem sintomas compartilhados pela FM e TDM relacionados a alterações nos ritmos circadianos, como a má qualidade do sono e a fadiga (CAUMO *et al.*, 2019). Os ritmos circadianos são determinados por relógios endógenos que sincronizam as funções do organismo no ciclo de 24 horas. No entanto, esses relógios são influenciados por pistas externas, como a luz, para alinhar as respostas fisiológicas ao ambiente externo (GUPTA, 2019). Quando as pistas ambientais não estão alinhadas com o ritmo endógeno, esses sistemas ficam dessincronizados, criando um fenômeno denominado cronoruptura (GUPTA, 2019). Essa

ruptura circadiana pode estar associada a mecanismos patológicos, expressos em parâmetros circadianos, que poderão vir a ser marcadores dos processos de adoecimento (TOUITOU; REINBERG; TOUITOU, 2017; WALKER *et al.*, 2020).

Dentre os marcadores dos ritmos endógenos, existe o ritmo da temperatura corporal central (TCC). Ele permite avaliar a sincronização do sistema circadiano e é considerado um oscilador robusto e estável (VITIELLO *et al.*, 1986). Em humanos, o nadir (valor mínimo de um parâmetro de oscilação circadiana) do ritmo da TCC ocorre por volta das quatro horas da manhã, sendo um marcador da fase circadiana (REID, 2019) e um parâmetro ligado ao ciclo sono-vigília (CAMPBELL; BROUGHTON, 1994; WATERHOUSE *et al.*, 2001). Além do ritmo da temperatura, existe crescente literatura que associa a dessincronização do ritmo circadiano à disfunção autonômica e ao comprometimento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA, do inglês Hypothalamic Pituitary Adrenal) (NEWTON *et al.*, 2007; RACCIATTI *et al.*, 2001), ambos envolvidos na resposta ao estresse.

Esses sistemas de ajustamentos são conexos, visto que a secreção dos glicocorticoides é mediada pela ativação autonômica vinculada ao Núcleo Supraquiasmático (NSQ). Esse núcleo se caracteriza por ser o oscilador central dos ritmos biológicos (OSTER, 2006). Ele atua na regulação da secreção da melatonina, que, assim como os glicocorticoides, funciona como marcador de ritmos biológicos, com oscilações correspondentes à TCC (KALSBECK *et al.*, 2011). Dessa forma, esses hormônios e a TCC são marcadores acessíveis para avaliar o ritmo circadiano.

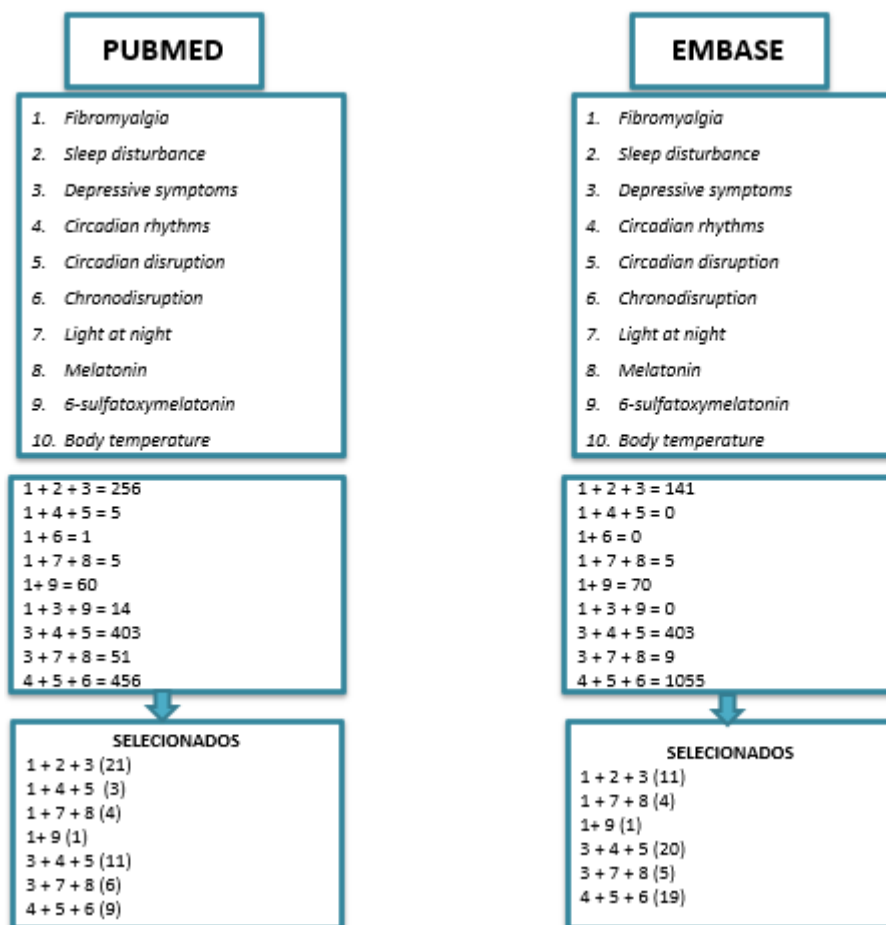
O ritmo de temperatura periférica é um marcador robusto de padrão do perfil circadiano, com padrão inverso ao da temperatura central (SARABIA *et al.*, 2008). Dessa forma, a temperatura periférica pode ser um marcador para avaliar a relação entre a ruptura do ritmo endógeno. Na TDM, constatou-se que indivíduos não usuários de antidepressivos apresentam diminuição da amplitude da TCC (SOUËTRE *et al.*, 1989). Em contrapartida, pacientes depressivos tratados com antidepressivos mostraram uma temperatura corporal (TC) periférica similar a indivíduos saudáveis. (LORENZ *et al.*, 2019). Assim, a TC é uma forma acessível de avaliar a relação de efeito entre o ritmo circadiano endógeno e a gravidade dos sintomas depressivos, assim como de outros sintomas ligados ao ritmo circadiano. No entanto, ainda é escassa literatura sobre a utilização da curva da TC como marcador de disrupção circadiana que pode se vincular à gravidade dos sintomas depressivos e sintomas correlatos da fibromialgia. Tendo isso em vista, nossa hipótese é que a dessincronização da curva de TC periférica está associada à gravidade dos sintomas depressivos e, como consequência, ao impacto funcional dos sintomas associados à fibromialgia.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Por meio da revisão da literatura, buscou-se suporte para o presente trabalho em artigos de revisão, estudos experimentais, observacionais e ensaios clínicos randomizados. Para localizá-los, foi adotada a estratégia de busca nas bases de dados PubMed e EMBASE. Os descritores chave utilizados para a busca foram: *Fibromyalgia*, “*sleep disturbance*”, “*depressive symptoms*”, “*circadian rhythms*”, “*circadian disruption*”, “*light at night*”, *melatonin*, *6-sulfatoxymelatonin*, “*body temperature*” bem como suas combinações. Assim, para apresentar o tema, usou-se uma revisão sistematizada, ilustrada abaixo na Figura 1:

Figura 1 – Estratégia de busca na literatura sobre as bases que fundamentam esta Dissertação



Fonte: elaborada pela autora (2020).

2.2 FIBROMIALGIA

2.2.1 Aspectos conceituais e epidemiológicos

A fibromialgia (FM) acomete mais de 5 milhões de pessoas nos EUA por ano (LAWRENCE *et al.*, 2008). A prevalência populacional, segundo os critérios da Sociedade Americana de Reumatologia de 1990, é de 1,7%, podendo chegar a 5,4% quando são usados os critérios diagnósticos revisados de 2010 (DI CESARE *et al.*, 2016). No Brasil, a fibromialgia é a segunda doença reumatológica mais frequente, após a osteoartrite. Em um estudo brasileiro, foi observada uma prevalência de 2,5% de FM na população, sendo a maioria dos diagnósticos referentes a pacientes do sexo feminino, das quais 40,8% eram de uma faixa etária de entre 35 e 44 anos (ASSUMPCÃO *et al.*, 2009). Segundo os critérios da *American College of Rheumatology* (ACR), em português Colégio Americano de Reumatologia, revisados em 2016, a relação mulher: homem na FM é de 2,3:1 (JONES *et al.*, 2015).

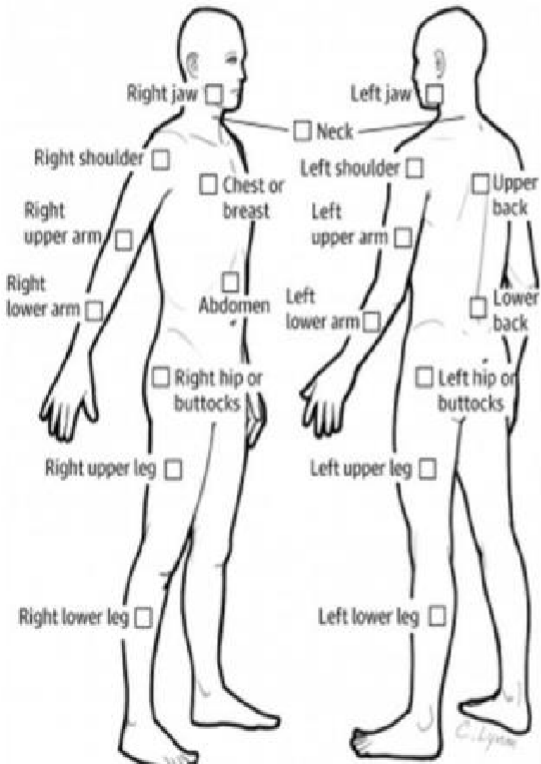
A FM é uma doença crônica que faz parte da categoria das dores crônicas primárias, a qual se caracteriza por dor crônica difusa e importante carga emocional, impondo pesado fardo ao paciente, à sua família e ao sistema de saúde. Ela se caracteriza por dor musculoesquelética generalizada, fadiga, sono não reparador, alterações cognitivas, sintomas depressivos e outros correlatos de disfunção autonômica, como, por exemplo, a síndrome do cólon irritável e o tenesmo vesical. Além disso, a FM cursa com um nível de sofrimento psíquico associado ao catastrofismo e a sintomas depressivos, que podem piorar o prognóstico e reforçar a incapacidade de maneira mais marcada do que a observada em outras condições de dor crônica (VERBUNT; PERNOT; SMEETS, 2008).

Os critérios diagnósticos da FM sofreram modificações importantes desde a sua criação, em 1990. Na Figura 2, são apresentados os critérios diagnósticos atuais da doença, conforme foram estabelecidos pela ACR em 2016.

Figura 2 – Questionário para critérios diagnósticos de fibromialgia

Índice de dor generalizada
(1 ponto por caixa de verificação; escore varia de 0-19 pontos)

1 → Indique se você apresenta dor ou sensibilidade durante os últimos 7 dias nas áreas apresentadas abaixo. Marque nas caixas do diagrama para cada área que você



Severidade dos sintomas
(escore varia de 0-12 pontos)

2 → Para cada sintoma listado abaixo use a subseqüente escala para indicar a severidade dos sintomas durante os últimos 7 dias.

0 - Sem sintomas
1- Sintomas leves
2- Sintomas moderados
3- Sintomas severos

	0	1	2	3
A. Fadiga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Dificuldade de memória	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Sono não reparador	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3 → Durante os últimos 6 meses você apresentou algum desses sintomas:

	NÃO(0)	SIM (1)
A. Dor ou cólica abdominais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Depressão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Dores intensas de cabeça	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Crítérios adicionais
(sem escore)

4 → Você possui os sintomas nas questões 2 e 3 e dor generalizada presentes no mesmo tempo por no mínimo 3 meses?

5 → Você apresenta alguma alteração que poderia explicar a dor?

Fonte: Daniel J. Clauw (2015), adaptada pela autora (2020).

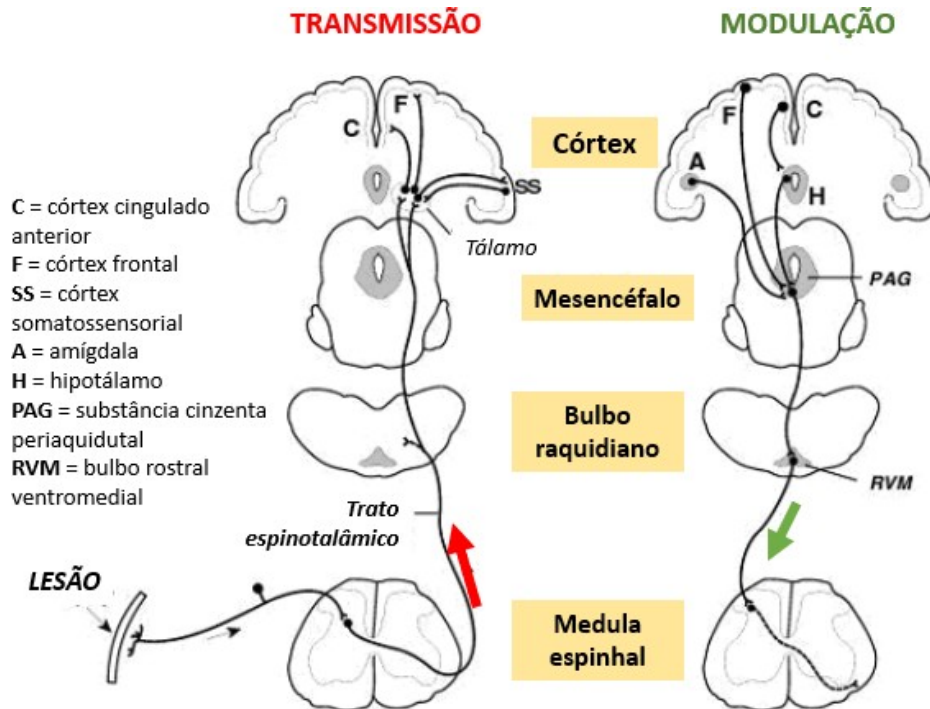
2.2.2 Aspectos fisiopatológicos

A FM é prototipicamente uma síndrome disfuncional com processos mediados pelo sistema nervoso central e periférico (CLAUW; ARNOLD; MCCARBERG, 2011). O mecanismo central mais aceito envolvido na hipersensibilidade à dor na fibromialgia é a síndrome de sensibilização central (SSC) (CLAUW; ARNOLD; MCCARBERG, 2011). Faz parte dessa síndrome o funcionamento prejudicado de neurônios e circuitos em vias nociceptivas, com um aumento da excitabilidade neuronal (SOLDATELLI *et al.*, 2020). A síndrome é causada por um aumento da eficiência sináptica e por uma diminuição da inibição. Estudos conduzidos pelo nosso grupo de pesquisa, Laboratório de Dor e Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, demonstraram que as alterações

corticais e intracorticais da fibromialgia também se correlacionam positivamente com os níveis séricos do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF, do inglês, Brain-Derived Neurotrophic Factor) (CAUMO *et al.*, 2017) e S100B (ZANETTE *et al.*, 2014). Ambas essas proteínas marcadoras de neuroplasticidade e a primeira já tem sido relacionada à gravidade da SSC. Embora essas não estejam diretamente vinculadas a escores da SSC, pacientes com dor crônica sensibilizados também têm demonstrado disfunções do córtex motor e de suas conexões com estruturas subcorticais que constituem a neuromatriz da dor, tais como o córtex cingulado anterior, córtex cingulado lateral, sistema límbico, dentre outros (MHALLA *et al.*, 2010). Essas alterações, encontradas em exames de neuroimagem, têm sido relacionadas aos mecanismos de inibição e facilitação, tanto em relação ao nível cortical quanto ao subcortical, em estruturas que fazem parte das redes neurais do sistema responsável pela modulação *top-down* (ABELES *et al.*, 2007). No caso de dores crônicas, dentre estas a FM, esse desbalanceamento dos mecanismos de excitabilidade e inibição retroalimenta circuitos reverberantes, que fortalecem os processos sinápticos e a piora progressiva do quadro (CLAUW; ARNOLD; MCCARBERG, 2011).

Em relação ao sistema nervoso periférico, tem sido demonstrado o envolvimento de fibras específicas sensoriais, as quais são ativadas por estímulos direcionados a fibras aferentes de baixo limiar, convergindo aos neurônios nociceptivos do trato espinotalâmico. Esses estímulos convergentes estão associados a lesões nervosas e podem induzir apoptose de interneurônios GABAérgicos inibitórios. Os sintomas com características de neuropatia de fibras finas foram demonstrados em estudo de coorte, onde foram avaliados descritores que indicam um componente neuropático e comparados os sintomas de sujeitos com FM aos de sujeitos com neuropatia diabética (DE GREEF *et al.*, 2018). O estudo demonstrou de forma consistente sintomas compatíveis com neuropatia de fibras finas, e esse achado foi corroborado por dados de estudos com base em biópsias (MARTÍNEZ-LAVÍN, 2018). Dessa forma, as manifestações da FM podem estar relacionadas à disfunção central aliada à disfunção de fibras finas periféricas. Essas alterações, por sua vez, podem explicar a diminuição da expressão de receptores inibitórios e a maior percepção de estímulos nociceptivos repetitivos, ou seja, a somação temporal e espacial (BRIETZKE *et al.*, 2019). Como consequência, esse conjunto de alterações tem sido apontado como parte do conjunto de mecanismos fisiopatológicos da FM. A expressão clínica da gravidade desse processo disfuncional em cascata culmina com o enfraquecimento do Sistema Modulatório Descendente da Dor (SMDD) (BRIETZKE *et al.*, 2019). Na Figura 3, estão ilustrados os mecanismos (facilitação) da nocicepção e da (inibição) antinocicepção.

Figura 3 – Mecanismos da nociceção e antinociceção



Fonte: Hoffman, Harrington e Fields (2005), adaptada pela autora (2020).

2.2.3 Fibromialgia - uma condição de dor crônica primária

A International Association for the Study of Pain (IASP), ou, em português, Associação Internacional para o Estudo da Dor, inclui a FM no grupo das dores crônicas primárias, de acordo com a definição da *International Classification of Diseases (ICD-11)*, ou, em português, Classificação Internacional de Doenças. Sua inclusão nesse grupo deve-se ao fato da dor acometer uma ou mais regiões anatômicas, estar associada com significativo estresse emocional e apresentar importante incapacidade funcional para atividades da vida diária e sociais, sem que exista outra explicação biológica. Embora os mecanismos fisiopatológicos não sejam completamente conhecidos, trata-se de uma condição que cursa com estresse crônico e envolvimento dos sistemas neuro-imune-endócrinos.

A FM se apresenta com um conjunto de sintomas que expressam múltiplas dimensões. São envolvidos aspectos somatossensoriais, cognitivo-avaliativos, afetivo-motivacionais e sociais. Os sintomas dessas disfunções envolvem o processamento de redes neurais corticais que funcionam de forma integrada e conexas a estruturas infracorticais. As regiões cerebrais mais constantemente ativadas em estudos de dor aguda são a ínsula, o cíngulo anterior, o tálamo e o gânglio basal (APKARIAN *et al.*, 2005). Os córtices somatossensoriais primário e secundário fornecem informações sensório-discriminativas

quando ativados por estímulos nocivos. O córtex pré-frontal (CPF) é e uma das estruturas envolvidas nas dimensões avaliativas e cognitivas da dor. Ele funciona conexo à amígdala, hipotálamo, hipocampo, tálamo, substância cinzenta periaquedutal (PAG, do inglês Periaqueductal Gray) e gânglios da base (JAHN *et al.*, 2016).

O CPF tem também papel central no processamento da dor. Ele está integrado a outras áreas do encéfalo, incluindo córtex somatossensorial primário e secundário, córtex insular (CI), córtex cingulado anterior (CCA) e tálamo (APKARIAN *et al.*, 2005). As propriedades discriminativas da dor envolvem conexões do mCPF com as vias ventrolaterais e córtex insular. Em contraste, a discriminação dos aspectos espaciais da dor deve-se à ativação do córtex parietal posterior e do CPF direito. A ínsula posterior está conectada ao córtex somatossensorial primário (SI, do inglês Primary Somatosensory Cortex), córtex somatossensorial secundário (SII, do inglês Secondary Somatosensory Cortex), córtex pré-frontal ventrolateral e córtex orbitofrontal (Oshiro *et al.*, 2009). A ativação do CCA e do córtex pré-frontal medial (mCPF) está associada ao aumento da atividade na PAG (PEYRON; QUESADA; FAUCHON, 2019). O mCPF também está relacionado ao catastrofismo da dor, à redução da atividade simpática induzida pela dor e à diminuição das expressões faciais da dor.

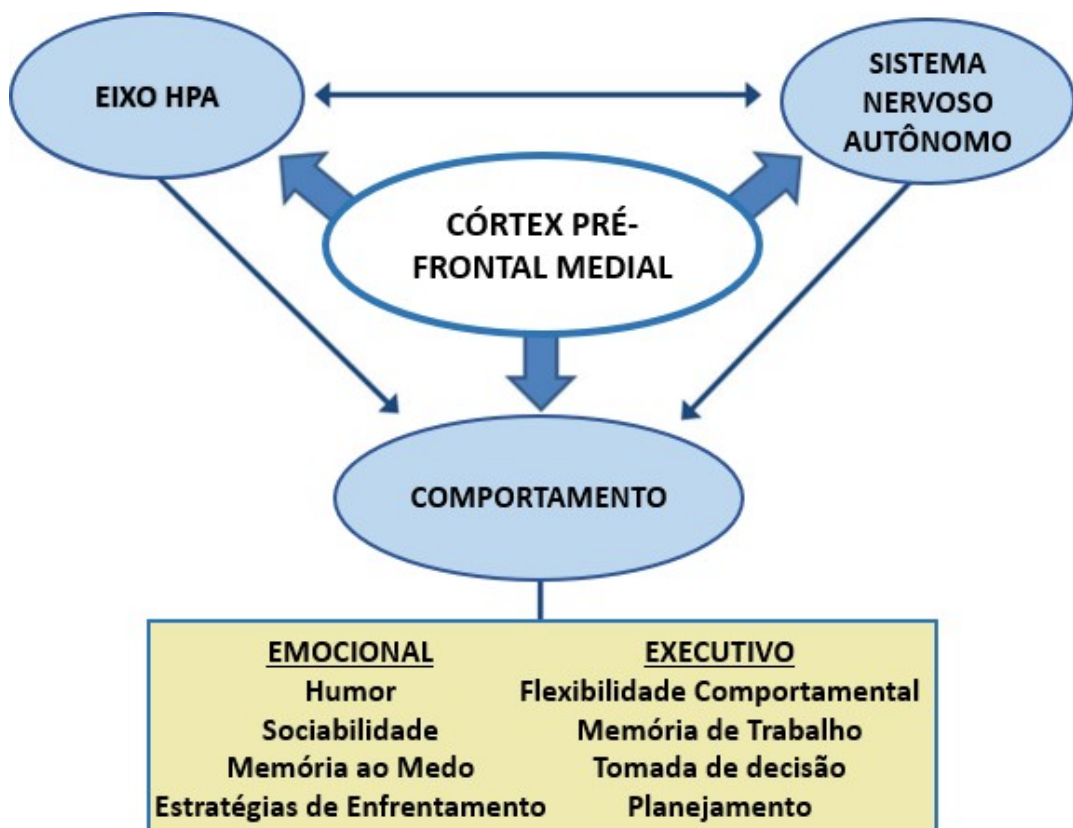
A PAG origina-se principalmente das projeções corticais do CPF, com entradas de vias do mCPF que se estendem para o CCA e para o córtex insular anterior. De acordo com os dados de fMRI, as sub-regiões lateral e dorsolateral da PAG estão conectadas ao CPF, que está implicado em funções executivas. Em contraste, a PAG ventrolateral está conectada a regiões cerebrais associadas à modulação descendente da dor, incluindo o CCA, ponte, e medula superior (LANERI *et al.*, 2017). Em condições fisiológicas, um aumento da conectividade funcional entre o tálamo e o mCPF influencia a memória de trabalho, e o CPF está envolvido na empatia pela dor (LANERI *et al.*, 2017). A disfunção ao nível do CPF em pacientes com dor crônica inclui alterações moleculares, de circuito e anatômicas. No CPF, em nível molecular, há uma diminuição nos níveis de glutamato. Em relação às modificações estruturais, tem sido encontrada uma redução na densidade da substância cinzenta.

O mCPF também está relacionado aos sistemas de respostas ao estresse. Os glicocorticoides exercem seus efeitos no encéfalo pela ligação a receptores mineralocorticoides (RM) e receptores glicocorticoides (RG) localizados em neurônios e/ou glia (MCKLVEEN; MYERS; HERMAN, 2015). O RM e GR são expressos em regiões reguladoras de estresse, incluindo o mCPF, hipocampo, amígdala, hipotálamo e rombencéfalo (MCKLVEEN; MYRES; HERMAN, 2015). O mCPF possui papel modulador

do eixo HPA a partir de uma via processiva, que é ativada por estímulos/antecipação de natureza psicossocial que ocorrem por meio de projeções indiretas do Núcleo Paraventricular (PVN, do inglês Paraventricular Nucleus) (MCKLVEEN; MYERS; HERMAN, 2015). A atuação da região pré-frontal também se estende ao sistema nervoso autônomo (SNA) que o mCPF regula indiretamente por projeções para núcleos pré-autonômicos do tronco cerebral. Ainda, sub-regiões do mCPF parecem estar associadas tanto à ativação quanto à inibição simpática em resposta ao estresse agudo (MCKLVEEN; MYERS; HERMAN, 2015).

O mCPF é particularmente importante para a adaptação a contextos específicos, como, por exemplo, atenção sustentada e inibição flexível de respostas inadequadas. O mCPF também atua como coordenador do planejamento das respostas autonômicas, neuroendócrinas e comportamentais de adaptação ao estresse (Figura 4). Portanto quando há algum processo envolvendo estresse crônico, a capacidade de atuação integradora desse sistema pode ser prejudicada, como ocorre no caso de algumas patologias como a TDM e, possivelmente, a FM.

Figura 4



Fonte: Mckleveen, Myres e Herman (2015), adaptada pela autora (2020).

2.2.4 Disfunção autonômica na fibromialgia

O SNA é o principal sistema regulador do corpo, encarregado de manter as atividades vitais involuntárias do organismo (pressão, respiração e temperatura) (MARTINEZ-LAVIN, 2007). Esse sistema é ativado por centros localizados na medula espinhal, hipotálamo e tálamo, sendo dividido em dois eixos: simpático e parassimpático. O eixo simpático atua na resposta ao estresse, relacionado à luta ou fuga, com aumento da pressão arterial e batimentos cardíacos, dilatação das pupilas e sudorese (KAREMAKER, 2017). Por outro lado, o eixo parassimpático age na manutenção do relaxamento e recuperação, com a diminuição da pressão arterial e batimentos cardíacos, constrição dos músculos brônquicos e aumento da digestão (KAREMAKER, 2017). Essas duas divisões têm ações distintas para manter o equilíbrio das funções corporais e homeostase do sistema (MARTINEZ-LAVIN, 2007). Portanto, quando há disfunção no SNA, é possível que o equilíbrio homeostático seja prejudicado e haja uma incapacidade dos sistemas de compensação de restabelecer o equilíbrio, encadeando um processo de adoecimento. Há múltiplas patologias que incluem esse processo disfuncional no seu quadro de sintomas, dentre elas as que envolvem os sistemas neuro-imune-endócrinos. Dentre essas, por sua vez, podemos destacar as doenças neuropsiquiátricas e a fibromialgia.

O envolvimento do SNA na FM foi primeiramente descrito, em 1988, por Bengtsson e Bengtsson, que relataram melhora da dor no repouso e redução no número de *tender points*, em resposta ao bloqueio do gânglio estrelado com bupivacaína (BENGTSSON; BENGTSSON, 1988). A eficiência do bloqueio do gânglio estrelado foi avaliada pela medida do fluxo sanguíneo, da temperatura e das respostas de condutância da pele (reflexo simpatogalvânico). Assim, os resultados desse ensaio controlado indicam que o completo bloqueio simpático produz melhora dos sintomas da FM, provavelmente por melhora na microcirculação (BENGTSSON; BENGTSSON, 1988). Os autores sugeriram que uma atividade aberrante de nervos simpáticos poderia ser um mecanismo subjacente à FM (JACOMINI; DA SILVA, 2007).

Tais disfunções autonômicas também fazem parte de outras condições patológicas como o TDM e os transtornos de ansiedade. Esses são, ademais, os transtornos psiquiátricos comórbidos mais frequentemente associados à fibromialgia (ULRICH-LAI; HERMAN, 2009).

2.3 FIBROMIALGIA E SINTOMAS DEPRESSIVOS

A presença de sintomas depressivos e TDM como comorbidade da FM têm sido amplamente demonstrada na literatura (CHANG, M. *et al.*, 2015; WEIR *et al.*, 2006). Berger e colaboradores (2007) identificaram, em estudo no qual indivíduos portadores da FM (n=33176) eram comparados com grupos controle pareados por idade e sexo, que ao longo da vida a propensão para o desenvolvimento de depressão foi de 12% e 3%, respectivamente (BERGER *et al.*, 2007). Outro estudo de revisão sistemática com metanálise estimou, com base em entrevistas clínicas estruturadas, que a prevalência pontual e ao longo da vida de TDM entre pacientes com FM foi, respectivamente, de 25% e 65%, (LØGE-HAGEN *et al.*, 2019). Essa prevalência foi de 45% quando aplicadas escalas de rastreamento de autorrelato e de 23% quando as mesmas foram aplicadas por um médico capacitado (LØGE-HAGEN *et al.*, 2019).

Observa-se que a prevalência de TDM em pacientes com FM varia de acordo com o critério diagnóstico. Outro estudo longitudinal emparelhado por sexo avaliou indivíduos com FM sem histórico de transtornos psiquiátricos (n=25969) comparados com sujeitos deprimidos não fibromiálgicos (n=17142) (CHANG, M. *et al.*, 2015). Após ajustamento para dados sociodemográficos, comorbidades e uso de medicamentos, foi encontrado que indivíduos com FM possuem maior risco de desenvolverem depressão, enquanto, paralelamente, indivíduos com TDM apresentaram risco aumentado de desenvolverem FM (CHANG, M. *et al.*, 2015). Esses resultados sugerem que os sistemas de processamento emocional e de dor estão intrincados e sobrepostos. A SSC emerge como um mecanismo subjacente à ocorrência tanto de FM quanto de depressão (CAUMO *et al.*, 2019; MALETIC *et al.*, 2007) Postula-se que a SSC seja o resultado a longo prazo de uma resposta ao estresse disfuncional, que compromete as vias inibitórias descendentes. Ou seja, ela é uma consequência da desregulação dos sistemas neurobiológicos, incluindo os sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, noradrenergico, opióide, etc (LYON; COHEN; QUINTNER, 2011). Dentre as manifestações da SSC constam também as alterações do sono (BIGATTI *et al.*, 2008; KORSZUN *et al.*, 2002). Postula-se que a qualidade do sono funciona como um moderador na relação entre dor e humor, de forma que a piora do sono atua como precedente à dor e ao prejuízo de funcionalidade do indivíduo, as quais se relacionam com o aparecimento de sintomas depressivos (BIGATTI *et al.*, 2008).

2.4 FIBROMIALGIA E ALTERAÇÕES NO SONO

Problemas relacionados ao sono são altamente prevalentes em indivíduos com FM, estando presentes em mais de 90% dos pacientes (BIGATTI *et al.*, 2008). As queixas mais comuns incluem sono não reparador e despertares frequentes, bem como presença de fadiga e rigidez ao acordar (CHOY, 2015). Um estudo de revisão sistemática sugeriu que mulheres com FM apresentam menor eficiência do sono, além de sono mais leve e fragmentado quando comparadas a controles saudáveis ou com outras doenças reumatológicas (DIAZ-PIEDRA *et al.*, 2015). Como mencionado, a SSC está associada à dor e as perturbações no sono (NIJS *et al.*, 2017). Além disso, é sugerido que indivíduos que apresentam dor crônica possuem dificuldade para dormir. Essa associação deve-se, em parte, às conexões existentes a nível do tronco cerebral. Essas vias ascendentes da dor proporcionam aferência excitatória para áreas da formação reticular do tronco encefálico, que estão envolvidas na atividade neural responsável pela manutenção do estado de alerta (KHONSARY, 2017).

Resultados indicam que a privação total de sono possui um efeito hiperalgésico (ONEN *et al.*, 2001). Um estudo pré-clínico utilizando ratos demonstrou que a privação do sono *rapid eye movement* (REM), ou, em português, sono com movimento rápido dos olhos, induziu aumento nas respostas comportamentais a estímulos nociceptivos mecânicos, térmicos e elétricos (HAKKI ONEN *et al.*, 2001). Nesse sentido, Roehrs *et al.* (2006) mostraram que a privação desse mesmo estágio do sono está associado à hiperalgesia em humanos. O estudo mostra que reduções modestas no tempo do sono e a privação específica do sono REM possuem efeitos hiperalgésicos em estímulos térmicos em comparação à privação do sono *non rapid-eye moment* (N-REM), ou, em português, sono sem movimento rápido dos olhos (ROEHRS *et al.*, 2006). Nessa linha, são discutidos possíveis mecanismos neurobiológicos envolvidos na privação do sono REM e na produção da dor. Dentre eles, destaca-se o envolvimento da formação reticular ativadora ascendente, que, como mencionado, é fundamental tanto para a geração quanto para a manutenção do sono REM. Dessa forma, é plausível que a interação entre sono REM e respostas nociceptivas esteja relacionada a alterações na modulação dos níveis de melatonina na formação reticular (BAGHDOYAN, 2006). Embora esses achados tenham fornecido algum substrato neurobiológico para a compreensão da relação entre dor e sono, também é possível que esse seja um processo do tipo retroalimentado, cuja desregulação possa ser bidirecional. Seguindo essa linha, um estudo exploratório com indivíduos saudáveis do sexo feminino mostrou que a interrupção do sono pode reduzir a função das vias inibitórias descendentes da dor e

aumentar a dor espontânea, enquanto a privação do sono não mostrou tal efeito (SMITH *et al.*, 2007). Além dessa relação bidirecional entre dor e sono, evidências sugerem que alterações no sono possam desencadear o surgimento de sintomas depressivos e ansiosos, os quais são sintomas altamente prevalentes na dor crônica (ALVARO; ROBERTS; HARRIS, 2013; PALADA *et al.*, 2020).

Outras disfunções que estão associadas às alterações de sono nos indivíduos com FM envolvem o eixo HPA (MARTINEZ-LAVIN, 2007). A hiperativação do eixo HPA devido à exposição crônica a estressores está associada à redução da secreção de cortisol. Os níveis de cortisol de pacientes com FM, quando comparados a controles saudáveis, confirmam a disfunção no eixo HPA nessa doença. Os estudos demonstram, ainda, que os níveis de cortisol mais baixos, comparados aos do grupo controle, estão correlacionados com a má qualidade de sono (GUR *et al.*, 2004; RIVA *et al.*, 2010).

A diminuição dos níveis séricos da melatonina também tem sido apontada como um outro fator relacionado às alterações do sono na fibromialgia (PERNAMBUCO *et al.*, 2015; WIKNER *et al.*, 1998). No entanto, esse aspecto é controverso. Em um estudo recente de nosso grupo, que avaliou o ritmo de secreção da melatonina de 24 h pela dosagem da 6-sulfatoximetatonina urinária em fibromiálgicas, deprimidas e controles saudáveis, foi demonstrada uma ruptura do ritmo secretório, embora a carga total de secreção nas 24h não tenha diferido entre os três grupos. No entanto, nas pacientes com TDM e naquelas com fibromialgia, a carga de melatonina entre 6 e 18 horas foi superior a 40%, o que indica que o ritmo de secreção desse neuro-hormônio não está coadunado ao período de sono e vigília (MAHDI *et al.*, 2011). Esse achado também, aponta uma ruptura do ritmo circadiano de síntese e de liberação desse neuro-hormônio, que é fisiologicamente modulado pela luz externa e que funciona como marcador do ciclo dia/noite. Disso se depreende que a ruptura do sistema de temporização circadiano, expresso pela secreção da melatonina, possa explicar o prejuízo da qualidade do sono na FM e na depressão.

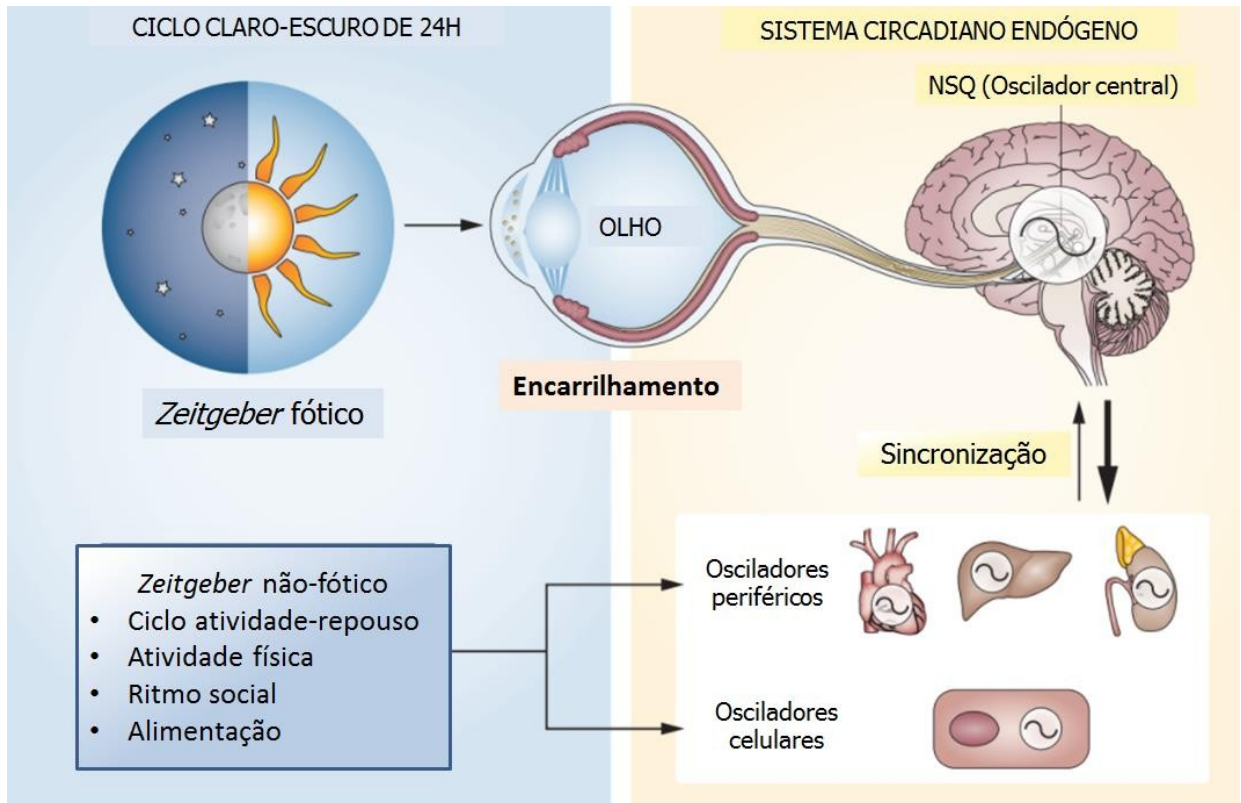
2.5 RITMOS BIOLÓGICOS

O sistema de temporização circadiano é uma rede hierarquicamente organizada de estruturas responsáveis pela geração de ritmos circadianos. Em mamíferos, esse sistema é conduzido por um marca-passo circadiano localizado no hipotálamo anterior, acima do quiasma óptico, denominado núcleo supraquiasmático (NSQ). O sistema permite que o organismo ajuste sua fisiologia de modo a antecipar mudanças ambientais diárias, ao invés

de responder a elas apenas de maneira reativa. Deste modo, em condições naturais, os ritmos circadianos endógenos se expressam de acordo com o ciclo ambiental claro/escuro de 24 horas, ou seja, são sincronizados pela luz, considerada a pista externa (*zeitgeber*) mais importante na sincronização deste ritmo (BONMATI-CARRION *et al.*, 2014) Esse funcionamento está ilustrado na Figura 5. Muitos aspectos da fisiologia e do comportamento humano possuem ritmicidade circadiana, como o período de sono e vigília, TC, alimentação e alguns níveis hormonais (MAHDI *et al.*, 2011). O ciclo de atividade-reposo, a TC e os níveis de melatonina são variáveis muito utilizadas para a avaliação dos ritmos circadianos (REID, 2019).

Nos mamíferos, a detecção da luz ocorre por meio da retina, que possui fotorreceptores responsáveis pela formação de imagens (cones e bastonetes) e células fotorreceptoras intrinsecamente sensíveis (ipRGCs). Ao contrário dos bastonetes e cones, as ipRGCs são despolarizadas em resposta à luz e são responsáveis pela sua captação e comunicação com o marcapasso circadiano, o NSQ. A luz detectada pelas ipRGCs ativa um fotorreceptor único chamado melanopsina, o qual é extremamente sensível a comprimentos de ondas menores, como a luz azul (~480nm). Por outro lado, ondas de comprimentos maiores (>600nm) praticamente não têm efeito nessas células, de forma que interferem apenas minimamente nos ritmos circadianos (LAZZERINI OSPRI; PRUSKY; HATTAR, 2017). Fotorreceptores ipRGCs, quando ativados, se projetam para o NSQ através do trato retino-hipotalâmico e, indiretamente, por meio do folheto intergeniculado (BEDROSIAN; NELSON, 2013; KARATSOREOS; MCEWEN, 2011). Em seguida, o NSQ projeta estímulos para o PVN do hipotálamo e para o tálamo. A transmissão talâmica é projetada para regiões diretamente envolvidas na regulação do humor, como o CPF, hipocampo e amígdala (BEDROSIAN; NELSON, 2013; KARATSOREOS; MCEWEN, 2011). Projeções por meio do PVN para a glândula pineal regulam a secreção de melatonina, hormônio responsável pela sincronização de relógios periféricos em células e tecidos de todo o corpo, enquanto projeções do PVN para a glândula adrenal regulam produção de glicocorticoides (BEDROSIAN; NELSON, 2013; KARATSOREOS; MCEWEN, 2011).

Figura 5 – Sincronização dos ritmos circadianos a partir das pistas ambientais.



Fonte: Buttgerit *et al* (2015).

2.5.1 Ritmo circadiano e melatonina

A melatonina pode ser considerada um biomarcador circadiano primário que atua sobre a sincronização de ritmos internos sinalizados pelo ciclo ambiental claro/escuro. A melatonina é produzida e secretada pela glândula pineal durante a fase escura. A produção desse hormônio é controlada pelo sistema simpático, que a induz pela estimulação de adrenoceptores β_1 - e α_1 da glândula pineal (PECHANOVA; PAULIS; SIMKO, 2014).

A secreção da melatonina atua como biomarcador para sinalização da fase escura, ou seja, em indivíduos saudáveis, a concentração de melatonina é baixa durante a fase clara e aumenta durante o período noturno, com pico de secreção na fase escura, entre duas e quatro horas da madrugada e diminuição gradual após (GRIVAS; SAVVIDOU, 2007). Algumas variáveis, como a idade e certas patologias, podem interferir no ritmo de secreção desse hormônio (CAUMO *et al.*, 2019; GRIVAS; SAVVIDOU, 2007). O acesso ao ritmo e volume de secreção de melatonina pode ser feito pela dosagem da 6-sulfatoximetatonina (aMT6s) urinária (CAUMO *et al.*, 2019; MIRICK; DAVIS, 2008), que expressa em torno de 90% da secreção da melatonina pela pineal. A utilização da melatonina como biomarcador também se associa a outros parâmetros circadianos, como o ritmo de TC (CAGNACCI,

1997).

2.5.2 Ritmo circadiano e temperatura

O ritmo circadiano da TCC pode ser usado para avaliar a sincronização do sistema circadiano, e é o método mais comumente utilizado para tal por ser um oscilador acessível, robusto e estável (VITIELLO *et al.*, 1986). Em humanos, normalmente faz-se uso do nadir do ritmo da TCC, que ocorre por volta das quatro horas da madrugada, como um marcador da fase circadiana (REID, 2019).

A TCC está intimamente ligada ao ciclo sono-vigília (CAMPBELL; BROUGHTON, 1994; WATERHOUSE *et al.*, 2001) e aos ritmos hormonais (RESUEHR *et al.*, 2019). Seu ritmo é tipicamente oposto ao ritmo da melatonina. Ou seja, enquanto os níveis de melatonina aumentam no período noturno, a TCC diminui (KRÄUCHI, 2002; WATERHOUSE *et al.*, 2001). A temperatura periférica, por outro lado, começa a aumentar antes do período de sono, refletindo a dissipação do calor central, e cai logo após o despertar (SARABIA *et al.*, 2008). Estudos pré-clínicos com roedores mostram que o ciclo sono-vigília possui uma relação próxima com as mudanças circadianas da TC, indicando que um indivíduo normalmente adormece quando a temperatura central diminui, enquanto o final do período de sono coincide com a elevação da curva circadiana da temperatura (CAMPBELL; BROUGHTON, 1994; KRÄUCHI, 2007). Ainda, evidências demonstram que os padrões de TC central e TC periférica são inversos, porém muito semelhantes, embora a TC periférica tenha um avanço de fase de cerca de uma hora (SARABIA *et al.*, 2008).

Em suma, a observação de padrões de TCC e/ou TC periférica é um método não invasivo considerado confiável para a avaliação de ritmicidade circadiana. Dessa forma, tal metodologia pode ser utilizada como um meio de avaliação dos processos patológicos que prejudicam o funcionamento do sistema circadiano. Esse é o caso da alteração do ciclo sono-vigília encontrada na população de trabalhadores de turno, que se manifesta na dessincronização do ritmo de TC (RESUEHR *et al.*, 2019).

2.5.3 Ruptura dos ritmos circadianos: exposição à luz à noite, consequências e patologias associadas

Os ritmos circadianos, em condições normais, sincronizam as funções do organismo no ciclo de 24 horas a partir das pistas externas como a luz, de modo a alinhar as respostas

fisiológicas para melhor adaptação ambiental (GUPTA, 2019). Quando as pistas do ambiente não estão alinhadas com o ritmo endógeno, o sistema pode entrar em desalinhamento, criando um fenômeno denominado de cronoruptura. Essa ruptura de ritmo pode estar relacionada a fatores ambientais ou mecanismos patológicos, e resultam em uma alteração dos níveis de biomarcadores e dos parâmetros circadianos (TOUITOU; REINBERG; TOUITOU, 2017; WALKER *et al.*, 2020).

A exposição à luz à noite, especialmente quando se trata da luz azul encontrada em aparelhos eletrônicos, por ativar diretamente as células ipRGCs, é um dos fatores ambientais que está intimamente associado à ruptura dos ritmos circadianos (TOUITOU; REINBERG; TOUITOU, 2017). Já é bem estabelecido pela literatura que a cronoruptura se associa a diversos problemas de saúde, tais como alterações no sono, obesidade, câncer e sintomas depressivos (BEDROSIAN; NELSON, 2013; MCFADDEN *et al.*, 2014; RYBNIKOVA; HAIM; PORTNOV, 2016).

A exposição à luz durante a noite também pode romper o ritmo de secreção da melatonina. Quando essa exposição à luz ocorre no período entre meia-noite e quatro horas da manhã, quando seria o pico natural da secreção de melatonina, ela pode inclusive produzir inibição completa da secreção dessa indolamina. (SUGDEN, 1989). Quando ocorre exposição à luz ao final do período escuro, observa-se um avanço de fase, indicando que a secreção da melatonina atingiu seu pico mais cedo. Por outro lado, quando a exposição à luz artificial acontece no início do período escuro, há um atraso de fase. Portanto, é necessário salientar que, além do tempo de exposição e da intensidade da luz, o horário da exposição também influencia na resposta biológica de secreção da melatonina, o que denominamos de curva de resposta dependente de fase (LEWY, 2010).

O aumento da exposição à luz à noite vem sendo observado não somente em trabalhadores noturnos, mas também na população em geral, devido ao aumento da utilização de aparelhos eletrônicos à noite. (NAVARA; NELSON, 2007; OBAYASHI *et al.*, 2013). Neste sentido, estudos sobre uso de eletrônicos à noite em indivíduos saudáveis sugerem que a exposição à luz com comprimentos de ondas pequenos, tais como a luz azul (~450nm), influencia na supressão da secreção de melatonina, o que ocasiona atraso de fase e aumento da latência do sono (CHANG, A. *et al.*, 2015; LEE *et al.*, 2018).

Além disso, já é estabelecido pela literatura que os processos de cronoruptura associados à exposição à luz podem levar a alterações no humor (BEDROSIAN; NELSON, 2013). Para ilustrar esse efeito, podemos mencionar o caso do transtorno afetivo sazonal, o qual, nas zonas temperadas, pode atingir até 10% da população (ROSEN *et al.*, 1990). Esse

transtorno é caracterizado pela depressão recorrente, com sintomas que se manifestam durante os curtos dias de inverno, quando a exposição à luz natural é baixa (BEDROSIAN; NELSON, 2013). Embora as concentrações de melatonina não sejam suprimidas, postula-se que a falta de exposição à luz natural, que engloba todos os comprimentos de onda e é necessária para a sincronização adequada dos ritmos biológicos, resulta na mudança de fase da secreção de melatonina pela pineal. Dito em outras palavras, a pouca luminosidade que há no período da manhã não inibe sua produção e secreção, fazendo com que ela persista no período claro e ocorra ruptura do ritmo (BEDROSIAN; NELSON, 2013). Desse modo, é plausível sugerir que a presença da sinalização fótica em períodos adequados pode ser mais importante para a regulação circadiana e do humor do que a carga secretória dessa indolamina. Nesses casos, a fototerapia com comprimentos de onda azul de finalidade terapêutica é utilizada no período da manhã, visando à sincronização do sistema circadiano (GLICKMAN *et al.*, 2006). Apesar de não podermos afirmar que a exposição à luz azul à noite cause aumento no risco de desenvolvimento de patologias que envolvam a dessincronização, estudos que estabelecem uma associação entre essa exposição são recentes e já demonstram estar intimamente conectados à cronoruptura.

2.5.4 Ruptura de ritmo e patologias associadas

A cronoruptura também está associada a alguns transtornos psiquiátricos. Alterações no sono ocorrem de forma frequente, por exemplo, no transtorno bipolar (TB), fazendo, inclusive, parte dos critérios diagnósticos desse distúrbio, que é marcado pela redução do sono durante os episódios de mania e pela insônia ou hipersônia nos períodos de depressão (HARVEY, 2008). Sobre o tema, Melo *et al.* (2016) realizaram uma revisão sistemática em busca de evidências acerca dos padrões de ritmicidade circadiana no TB. O estudo sugere que há rupturas de ritmos nesses indivíduos que ocorrem independente do estado de humor. Ainda, níveis diários de melatonina e cortisol indicaram a presença de atraso de fase, enquanto episódios depressivos foram mais fortemente associados com a dessincronização do que a eutímia. Os poucos estudos que avaliaram o estado de mania encontraram associação com avanço da acrofase (maior valor) de atividade, assim como menor ritmo de atividade (MELO *et al.*, 2017). Outros estudos encontraram resultados semelhantes, indicando a presença, também, de alterações do ritmo da TC (SOUETRE *et al.*, 1988; VADNIE; McCLUNG; 2017).

Dentre outras patologias psiquiátricas, estudos clínicos sugerem interação entre

TDM e o sistema circadiano (HASLER *et al.*, 2010; MORAES *et al.*, 2013). Os sintomas depressivos apresentam um padrão de variação diurna, se mostrando mais graves no período da manhã ou no período da noite (RUSTING; LARSEN, 1998). A dessincronização dos ritmos biológicos se manifesta em diversas variáveis na depressão, especificamente em alterações no ritmo de atividade-reposo, no ritmo de secreção de hormônios como cortisol e melatonina e no ritmo da TC (VADNIE; MCCLUNG, 2017). Um estudo exploratório com FM, TDM e controles saudáveis comparou o ritmo de secreção de aMT6 entre os grupos. O estudo não encontrou diferença entre a carga diária de secreção de aMT6s, contudo, identificou elevada carga diária de secreção de melatonina no período diurno (06- 18h) nos grupos de FM e TDM, quando comparados ao grupo controle. Esses resultados sugerem que há ruptura do ritmo circadiano da secreção da melatonina nessas patologias psiquiátricas. Ainda, esse achado foi positivamente correlacionado com a gravidade dos sintomas depressivos e com uma pior qualidade do sono (CAUMO *et al.*, 2019).

Avery, Wildschiodtz e Rafaelsen (1982), demonstraram que indivíduos com depressão sem uso de medicação psiquiátrica possuem uma maior TC no período da noite e uma menor amplitude dessa no período de 24h, quando comparados a um grupo de controles saudáveis (AVERY, David H.; WILDSCHIØDTZ; RAFAELSEN, 1982). Outros estudos com a mesma população encontraram resultados similares, que indicam menor amplitude de ritmo da TC (AVERY, D H *et al.*, 1999; MORAES *et al.*, 2013; SOUËTRE *et al.*, 1989). Em contrapartida, um estudo recente encontrou diferenças na amplitude de TC periférica entre os grupos de indivíduos com depressão, comparados a sujeitos saudáveis, apenas após a exclusão dos pacientes que estavam em uso de antidepressivos, o que pode indicar possíveis efeitos do tratamento (LORENZ *et al.*, 2019).

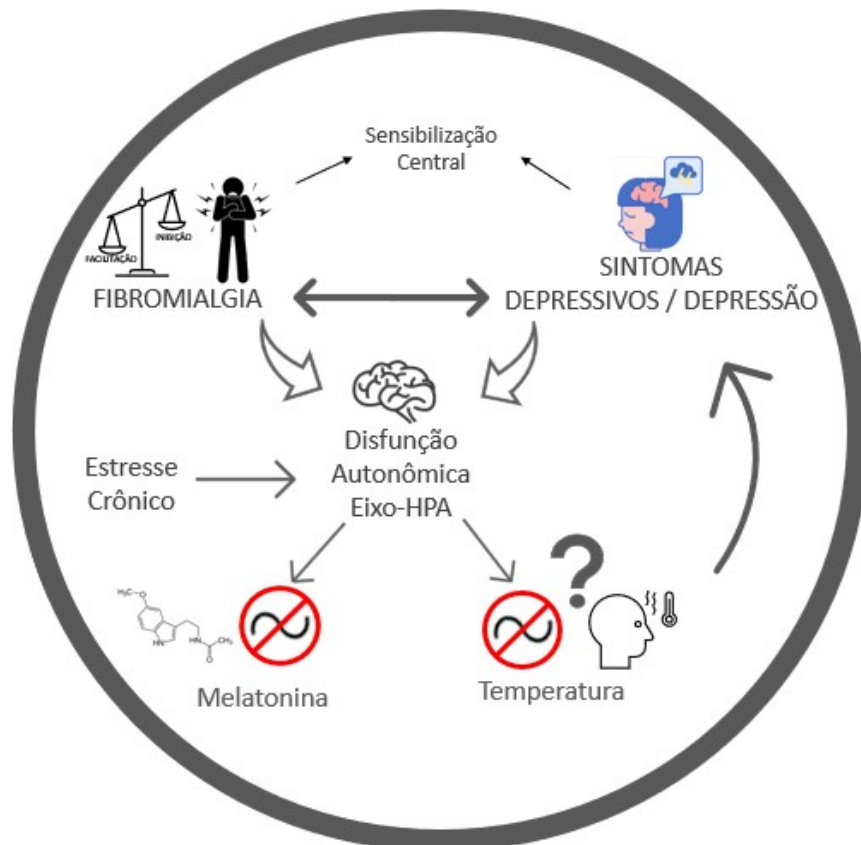
Em indivíduos fibromiálgicos, as evidências que suportam uma possível ruptura do ritmo de TC são escassas. Os achados da literatura, até então, não encontraram alterações nos ritmos circadianos de TC na FM em comparação a sujeitos saudáveis (KLERMAN *et al.*, 2001). Portanto, estudos que investiguem alterações nessas populações se fazem necessários, de modo a elucidar possíveis vias fisiopatológicas associadas à cronoruptura, que podem estar relacionadas à piora dos sintomas da FM.

3 MARCO CONCEITUAL

Sabe-se que a FM é uma doença com alta prevalência de sintomas depressivos e diagnósticos de TDM. Essas duas condições compartilham de mecanismos fisiopatológicos que pioram os sintomas e, conseqüentemente, o prognóstico clínico. A desautonomia associada à desregulação do eixo-HPA é uma via compartilhada pela FM e pelo TDM, que está associada a sintomas cardinais dessas doenças e, também, à ruptura dos ritmos circadianos. Já é evidenciado na literatura que, tanto na FM como no TDM, há a presença da ruptura do ritmo de secreção de melatonina, considerada um robusto biomarcador circadiano. Contudo, ainda não foi elucidado se há uma ruptura do ritmo de TC, também considerada um parâmetro circadiano robusto e estável cujo ritmo se mostra alterado em indivíduos deprimidos e que, na FM, está relacionada à gravidade dos sintomas depressivos.

Diante disso, este estudo exploratório tem o propósito de investigar a presença de associação entre ritmo de TC periférica e a gravidade de sintomas depressivos na FM, tendo em vista a relevância que tal marcador pode ter no curso e prognóstico da FM.

Figura 6 – Marco conceitual.



4 JUSTIFICATIVA

A justificativa da questão de pesquisa está apresentada de forma esquemática na figura do marco conceitual. Ela se fundamenta no racional de que o ritmo da temperatura periférica representa um potencial marcador biológico da cronoruptura, cuja associação com a gravidade dos sintomas clínicos da FM varia de acordo com a gravidade dos sintomas depressivos. Dessa forma, ele oportuniza a investigação de uma possível associação da dessincronização dos sistemas temporizadores endógenos com a gravidade dos sintomas depressivos e seu impacto nos sintomas correlatos da FM.

Nessa perspectiva, o ritmo da TC emerge como um marcador biológico robusto que avalia de forma indireta a desorganização dos sistemas que regulam a temporização endógena, tais como a secreção do cortisol e da melatonina. Sobretudo, tal marcador permitiria uma avaliação da relação da desregulação temporal endógena com a gravidade dos sintomas da FM. Possibilitaria, ainda, que se explore o potencial efeito terapêutico de uma ressincronização dos sistemas temporizadores endógenos sobre os sintomas depressivos.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a associação entre ritmo de TC periférica e gravidade de sintomas depressivos nos sintomas correlatos da fibromialgia.

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Investigar a relação entre a ruptura do ritmo de TC periférica e a gravidade dos sintomas depressivos com os seguintes desfechos correlatos aos sintomas clínicos da FM:

- a) Incapacidade devido à dor
- b) Qualidade do sono
- c) Nível de sensibilização central

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABELES, Aryeh M. *et al.* **Narrative review: The pathophysiology of fibromyalgia.** [S. l.]: American College of Physicians, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-10-200705150-00006>. Acesso em: 29 jan. 2021.
- ALVARO, Pasquale K; ROBERTS, Rachel M; HARRIS, Jodie K. A Systematic Review Assessing Bidirectionality between Sleep Disturbances, Anxiety, and Depression. **Sleep**, [s. l.], v. 36, n. 7, p. 1059–1068, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.5665/sleep.2810>
- APKARIAN, A. Vania *et al.* Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. **European Journal of Pain**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 463, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>. Acesso em: 29 jan. 2021.
- ASSUMPCÃO, Ana *et al.* Prevalence of fibromyalgia in a low socioeconomic status population. **BMC Musculoskeletal Disorders**, [s. l.], v. 10, n. 1, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-10-64>. Acesso em: 29 jan. 2021.
- AVERY, D H *et al.* Nocturnal sweating and temperature in depression. **Acta psychiatrica Scandinavica**, United States, v. 100, n. 4, p. 295–301, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb10864.x>. Acesso em: 29 jan. 2021.
- AVERY, David H.; WILDSCHIØDTZ, Gordon; RAFAELSEN, Ole J. Nocturnal temperature in affective disorder. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 61–71, 1982. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(82\)90020-9](https://doi.org/10.1016/0165-0327(82)90020-9). Acesso em: 29 jan. 2021.
- BAGHDOYAN, Helen A. Hyperalgesia induced by REM sleep loss: a phenomenon in search of a mechanism. **SLEEP**, United States, v. 29, n. 2, p.145-151, 2006.
- BEDROSIAN, T. A.; NELSON, R. J. **Influence of the modern light environment on mood.** [S. l.]: Mol Psychiatry, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/mp.2013.70>. Acesso em: 29 jan. 2021.
- BENGTSSON, A.; BENGTSSON, M. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. **Pain**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 161–167, 1988. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90086-3](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90086-3). Acesso em: 29 jan. 2021.
- BERGER, A. *et al.* Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. **International Journal of Clinical Practice**, [s. l.], v. 61, n. 9, p. 1498–1508, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01480.x>. Acesso em: 29 jan. 2021.
- BIGATTI, Silvia M. *et al.* Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: Relationship to pain and depression. **Arthritis Care and Research**, [s. l.], v. 59, n. 7, p. 961–967, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/art.23828>. Acesso em: 29 jan. 2021.
- BONMATI-CARRION, Maria Angeles *et al.* Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. **International journal of molecular sciences**, [s. l.], v. 15, n. 12, p. 23448–23500, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms151223448>. Acesso em: 29 jan. 2021.

BRIETZKE, Aline Patrícia *et al.* Potency of descending pain modulatory system is linked with peripheral sensory dysfunction in fibromyalgia: An exploratory study. **Medicine**, [s. l.], v. 98, n. 3, p. e13477, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013477>. Acesso em: 29 jan. 2021.

CAGNACCI, Angelo. **Influences of melatonin on human circadian rhythms**. [S. l.]: Informa Healthcare, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/07420529709001156>. Acesso em: 29 jan. 2021.

CAMPBELL, S S; BROUGHTON, R J. Rapid decline in body temperature before sleep: fluffing the physiological pillow? **Chronobiology international**, England, v. 11, n. 2, p. 126–131, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/07420529409055899>. Acesso em: 29 jan. 2021.

CAUMO, Wolnei *et al.* Melatonin is a biomarker of circadian dysregulation and is correlated with major depression and fibromyalgia symptom severity. **Journal of pain research**, [s. l.], v. 12, p. 545–556, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/JPR.S176857>. Acesso em: 29 jan. 2021.

CAUMO, Wolnei *et al.* The central sensitization inventory validated and adapted for a Brazilian population: Psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. **Journal of Pain Research**, [s. l.], v. 10, p. 2109–2122, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/JPR.S131479>. Acesso em: 29 jan. 2021.

CHANG, Anne-Marie *et al.* Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 112, n. 4, p. 1232–1237, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1418490112>. Acesso em: 29 jan. 2021.

CHANG, Meng-Han *et al.* Bidirectional Association Between Depression and Fibromyalgia Syndrome: A Nationwide Longitudinal Study. **The journal of pain : official journal of the American Pain Society**, United States, v. 16, n. 9, p. 895–902, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.06.004>. Acesso em: 29 jan. 2021.

CHOY, Ernest H.S. **The role of sleep in pain and fibromyalgia**. [S. l.]: Nature Publishing Group, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.56>. Acesso em: 29 jan. 2021.

CLAUW, Daniel J.; ARNOLD, Lesley M.; MCCARBERG, Bill H. **The science of fibromyalgia**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0206>. Acesso em: 29 jan. 2021.

DE GREEF, B. T.A. *et al.* Associated conditions in small fiber neuropathy – a large cohort study and review of the literature. **European Journal of Neurology**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 348–355, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ene.13508>. Acesso em: 29 jan. 2021.

DI CESARE, Mariachiara *et al.* Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. **The Lancet**, [s. l.], v. 387, n. 10026, p. 1377–1396, 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X). Acesso em: 29 jan. 2021.

DIAZ-PIEDRA, Carolina *et al.* **Sleep disturbances of adult women suffering from fibromyalgia: A systematic review of observational studies.** [S. l.]: W.B. Saunders Ltd, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.09.001>. Acesso em: 29 jan. 2021.

DURUTURK, Neslihan; TUZUN, Emine Handan; CULHAOGLU, Belde. Is balance exercise training as effective as aerobic exercise training in fibromyalgia syndrome? **Rheumatology International**, [s. l.], v. 35, n. 5, p. 845–854, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3159-z>. Acesso em: 29 jan. 2021.

FIETTA, Pierluigi; FIETTA, Pieranna; MANGANELLI, Paolo. **Fibromyalgia and psychiatric disorders.** [S. l.]: L'Ateneo Parmense, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00130561-199605000-00018>. Acesso em: 29 jan. 2021.

GLICKMAN, Gena *et al.* Light therapy for Seasonal Affective Disorder with blue narrow-band light-emitting diodes (LEDs). **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 59, n. 6, p. 502–507, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.006>. Acesso em: 29 jan. 2021.

GOETZE, U.; TÖLLE, R. Circadian rhythm of free urinary cortisol, temperature and heart rate in endogenous depressives and under antidepressant therapy. **Neuropsychobiology**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 175–184, 1987. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000118414>. Acesso em: 5 dez. 2020. GRIVAS, Theodoros B; SAVVIDOU, Olga D. Melatonin the “light of night” in human biology and adolescent idiopathic scoliosis. **Scoliosis**, [s. l.], v. 2, p. 6, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1748-7161-2-6>. Acesso em: 29 jan. 2021.

GUPTA, Neelu Jain. Lifestyle and Circadian Health: Where the Challenges Lie? **Nutrition and Metabolic Insights**, [s. l.], v. 12, p. 117863881986902, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1178638819869024>. Acesso em: 29 jan. 2021.

GUR, A. *et al.* Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: The potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [s. l.], v. 63, n. 11, p. 1504–1506, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/ard.2003.014969>. Acesso em: 29 jan. 2021.

HAKKI ONEN, S *et al.* Effects of rapid eye movement (REM) sleep deprivation on pain sensitivity in the rat. **Brain research**, Netherlands, v. 900, n. 2, p. 261–267, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02320-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02320-4). Acesso em: 29 jan. 2021.

HARVEY, Allison G. **Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: Seeking synchrony, harmony, and regulation.** [S. l.]: Am J Psychiatry, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08010098>. Acesso em: 29 jan. 2021..

HASLER, Brant P. *et al.* Phase relationships between core body temperature, melatonin, and sleep are associated with depression severity: Further evidence for circadian misalignment in non-seasonal depression. **Psychiatry Research**, [s. l.], v. 178, n. 1, p. 205–207, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.04.027>. Acesso em: 29 jan. 2021.

JACOMINI, Luiza Cristina Lacerda; DA SILVA, Nilzio Antonio. **Dysautonomia: An emerging concept in fibromyalgia syndrome**. [S. l.]: Elsevier Editora Ltda, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0482-50042007000500010>. Acesso em: 29 jan. 2021.

JAHN, Andrew *et al.* Distinct regions within medial prefrontal cortex process pain and cognition. **Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 36, n. 49, p. 12385–12392, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2180-16.2016>. Acesso em: 10 dez. 2020.

JONES, Gareth T. *et al.* The prevalence of fibromyalgia in the general population: A comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. **Arthritis and Rheumatology**, [s. l.], v. 67, n. 2, p. 568–575, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/art.38905>. Acesso em: 29 jan. 2021.

KALSBECK, Andries *et al.* **Circadian disruption and SCN control of energy metabolism**. [S. l.]: No longer published by Elsevier, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.03.021>. Acesso em: 29 jan. 2021.

KARATSOREOS, Iliá N.; MCEWEN, Bruce S. **Psychobiological allostasis: Resistance, resilience and vulnerability**. [S. l.]: Trends Cogn Sci, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.10.005>. Acesso em: 29 jan. 2021..

KAREMAKER, John M. **An introduction into autonomic nervous function**. [S. l.]: Institute of Physics Publishing, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aa6782>. Acesso em: 29 jan. 2021.

KHONSARY, SeyedAli. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. **Surgical Neurology International**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 275, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.4103/sni.sni_327_17. Acesso em: 29 jan. 2021.

KLERMAN, Elizabeth B. *et al.* Circadian Rhythms of Women with Fibromyalgia1. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 86, n. 3, p. 1034–1039, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7293>. Acesso em: 29 jan. 2021.

KORSZUN, Ania *et al.* Use of actigraphy for monitoring sleep and activity levels in patients with fibromyalgia and depression. **Journal of psychosomatic research**, England, v. 52, n. 6, p. 439–443, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(01\)00237-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00237-9). Acesso em: 29 jan. 2021.

KRÄUCHI, Kurt. How is the circadian rhythm of core body temperature regulated?. **Clinical Autonomic Research**, Germany, v.12, p. 147-149. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10286-002-0043-9>. Acesso em: 29 jan. 2021.

KRÄUCHI, Kurt. The thermophysiological cascade leading to sleep initiation in relation to phase of entrainment. **Sleep medicine reviews**, England, v. 11, n. 6, p. 439–451, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.07.001>. Acesso em: 29 jan. 2021.

LACK, Leon C. *et al.* The relationship between insomnia and body temperatures. **Sleep Medicine Reviews**, v. 12, n.4, p. 307-317, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2008.02.003>. Acesso em: 29 jan. 2021.

LANERI, Davide *et al.* Mindfulness meditation regulates anterior insula activity during empathy for social pain. **Human Brain Mapping**, [s. l.], v. 38, n. 8, p. 4034–4046, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hbm.23646>. Acesso em: 29 jan. 2021.

LAWRENCE, Reva C. *et al.* Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. **Arthritis and Rheumatism**, [s. l.], v. 58, n. 1, p. 26–35, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/art.23176>. Acesso em: 29 jan. 2021.

LAZZERINI OSPRI, Lorenzo; PRUSKY, Glen; HATTAR, Samer. Mood, the Circadian System, and Melanopsin Retinal Ganglion Cells. **Annual Review of Neuroscience**, [s. l.], v. 40, p. 539–556, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031324>. Acesso em: 29 jan. 2021.

LEE, Sang-Il *et al.* Melatonin suppression and sleepiness in children exposed to blue-enriched white LED lighting at night. **Physiological reports**, [s. l.], v. 6, n. 24, p. e13942, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.14814/phy2.13942>. Acesso em: 29 jan. 2021.

LEWY, Alfred. **Clinical implications of the melatonin phase response curve**. [S. l.: s. n.], 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1031>. Acesso em: 29 jan. 2021.

LØGE-HAGEN, J S *et al.* Prevalence of depressive disorder among patients with fibromyalgia: Systematic review and meta-analysis. **Journal of affective disorders**, Netherlands, v. 245, p. 1098–1105, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.001>. Acesso em: 29 jan. 2021.

LORENZ, Noah *et al.* Circadian skin temperature rhythms, circadian activity rhythms and sleep in individuals with self-reported depressive symptoms. **Journal of psychiatric research**, England, v. 117, p. 38–44, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.06.022>. Acesso em: 29 jan. 2021.

LYON, Pamela; COHEN, Milton; QUINTNER, John. An evolutionary stress-response hypothesis for chronic widespread pain (fibromyalgia syndrome). **Pain medicine (Malden, Mass.)**, England, v. 12, n. 8, p. 1167–1178, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01168.x>. Acesso em: 29 jan. 2021.

MAHDI, Abbas Ali *et al.* Abnormality of circadian rhythm of serum melatonin and other biochemical parameters in fibromyalgia syndrome. **Indian Journal of Biochemistry & Biophysics**, India, v. 48, p. 82-87, 2011.

MALETIC, V *et al.* Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. **International journal of clinical practice**, [s. l.], v. 61, n. 12, p. 2030–2040, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x>. Acesso em: 29 jan. 2021.

MARTINEZ-LAVIN, Manuel. **Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia**. [S. l.]: Arthritis Res Ther, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/ar2146>. Acesso em: 29 jan. 2021.

MARTÍNEZ-LAVÍN, Manuel. **Fibromyalgia and small fiber neuropathy: the plot**

thickens!. [S. l.]: Springer London, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4300-2>. Acesso em: 29 jan. 2021.

MCFADDEN, Emily *et al.* The relationship between obesity and exposure to light at night: Cross-sectional analyses of over 100,000 women in the breakthrough generations study. **American Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 180, n. 3, p. 245–250, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/aje/kwu117>. Acesso em: 29 jan. 2021.

MCKLVEEN, J. M.; MYERS, B.; HERMAN, J. P. **The Medial Prefrontal Cortex: Coordinator of Autonomic, Neuroendocrine and Behavioural Responses to Stress**. [S. l.]: Blackwell Publishing Ltd, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jne.12272>. Acesso em: 29 jan. 2021.

MELO, Matias C.A. *et al.* **Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review**. [S. l.]: W.B. Saunders Ltd, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.06.007>. Acesso em: 29 jan. 2021.

MHALLA, Alaa *et al.* Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. **Pain**, [s. l.], v. 149, n. 3, p. 495–500, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.03.009>. Acesso em: 29 jan. 2021..

MIRICK, Dana K; DAVIS, Scott. Melatonin as a biomarker of circadian dysregulation. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, United States, v. 17, n. 12, p. 3306–3313, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0605>. Acesso em: 29 jan. 2021.

MORAES, Cláudia T. *et al.* A new chronobiological approach to discriminate between acute and chronic depression using peripheral temperature, rest-activity, and light exposure parameters. **BMC Psychiatry**, [s. l.], v. 13, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-77>. Acesso em: 29 jan. 2021.

NAVARA, Kristen J.; NELSON, Randy J. **The dark side of light at night: Physiological, epidemiological, and ecological consequences**. [S. l.]: J Pineal Res, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00473.x>. Acesso em: 29 jan. 2021.

NEWTON, Julia L. *et al.* Symptoms of autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome. **QJM**, [s. l.], v. 100, n. 8, p. 519–526, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm057>. Acesso em: 29 jan. 2021.

NIJS, Jo *et al.* **Sleep disturbances and severe stress as glial activators: key targets for treating central sensitization in chronic pain patients?**. [S. l.]: Taylor and Francis Ltd, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1353603>. Acesso em: 29 jan. 2021.

OBAYASHI, Kenji *et al.* Exposure to light at night, nocturnal urinary melatonin excretion, and obesity/dyslipidemia in the elderly: A cross-sectional analysis of the HEIJO-KYO study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 98, n. 1, p. 337–344, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2874>. Acesso em: 29 jan. 2021.

ONEN, S H *et al.* The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. **Journal of sleep research**, England, v. 10, n. 1, p. 35–42, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2001.00240.x> OSTER, H. **The genetic basis of circadian behavior**. [S. l.]: Genes Brain Behav, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2006.00226.x>. Acesso em: 29 jan. 2021.

PALADA, Vinko *et al.* The circadian clock at the intercept of sleep and pain. **Pain**, [s. l.], v. 161, n. 5, p. 894–900, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001786>. Acesso em: 29 jan. 2021.

PECHANOVA, Olga; PAULIS, Ludovit; SIMKO, Fedor. **Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation**. [S. l.]: MDPI AG, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms151017920>. Acesso em: 10 dez. 2020.

PERNAMBUCO, Andrei Pereira *et al.* The involvement of melatonin in the clinical status of patients with fibromyalgia syndrome. **Clinical and experimental rheumatology**, Italy, v. 33, n. 1 Suppl 88, p. S14-9, 2015.

PEYRON, Roland; QUESADA, Charles; FAUCHON, Camille. Cingulate-mediated approaches to treating chronic pain. *In*: HANDBOOK OF CLINICAL NEUROLOGY. [S. l.]: Elsevier B.V., 2019. v. 166, p. 317–326. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64196-0.00017-0>. Acesso em: Acesso em: 29 jan. 2021.

RACCIATTI, D. *et al.* Chronic fatigue syndrome: Circadian rhythm and hypothalamic-pituitary- adrenal (HPA) axis impairment. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 11–15, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/039463200101400103>. Acesso em: 29 jan. 2021.

REID, Kathryn J. Assessment of Circadian Rhythms. **Neurologic clinics**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 505–526, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.05.001>. Acesso em: 29 jan. 2021.

RESUEHR, David *et al.* Shift Work Disrupts Circadian Regulation of the Transcriptome in Hospital Nurses. **Journal of biological rhythms**, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 167–177, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0748730419826694>. Acesso em: 29 jan. 2021.

RIVA, Roberto *et al.* Fibromyalgia syndrome is associated with hypocortisolism. **International Journal of Behavioral Medicine**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 223–233, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12529-010-9097-6>. Acesso em: 29 jan. 2021.

ROEHRS, Timothy *et al.* Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. **Sleep**, United States, v. 29, n. 2, p. 145–151, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/sleep/29.2.145>. Acesso em: 29 jan. 2021.

ROSEN, Leora N. *et al.* Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes. **Psychiatry Research**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 131–144, 1990. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(90\)90116-M](https://doi.org/10.1016/0165-1781(90)90116-M). Acesso em: 29 jan. 2021.

RUSTING, Cheryl L.; LARSEN, Randy J. Diurnal Patterns of Unpleasant Mood:

Associations with Neuroticism, Depression, and Anxiety. **Journal of Personality**, [s. l.], v. 66, n. 1, p. 85–103, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1467-6494.00004>. Acesso em: 29 jan. 2021.

RYBNIKOVA, N. A.; HAIM, A.; PORTNOV, B. A. Does artificial light-at-night exposure contribute to the worldwide obesity pandemic? **International Journal of Obesity**, [s. l.], v. 40, n. 5, p. 815–823, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.255>. Acesso em: 29 jan. 2021.

SARABIA, J A *et al.* Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects A candidate of new index of the circadian system. **Physiology & behavior**, United States, v. 95, n. 4, p. 570– 580, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.08.005>. Acesso em: 29 jan. 2021.

SMITH, Michael T. *et al.* The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. **Sleep**, [s. l.], v. 30, n. 4, p. 494–505, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/sleep/30.4.494>. Acesso em: 29 jan. 2021..

SOLDATELLI, Matheus Dorigatti *et al.* Mapping of predictors of the disengagement of the descending inhibitory pain modulation system in fibromyalgia: an exploratory study. **British Journal of Pain**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2049463720920760>. Acesso em: 29 jan. 2021.

SOUËTRE, E *et al.* Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. **Psychiatry research**, Ireland, v. 28, n. 3, p. 263–278, 1989. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90207-2](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90207-2). Acesso em: 29 jan. 2021.

SUGDEN, D. **Melatonin biosynthesis in the mammalian pineal gland**. [S. l.]: Birkhäuser-Verlag, 1989. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF01953049>. Acesso em: 10 dez. 2020. TOUITOU, Yvan; REINBERG, Alain; TOUITOU, David. **Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption**. [S. l.]: Elsevier Inc., 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.02.008>. Acesso em: 29 jan. 2021.

ULRICH-LAI, Yvonne M.; HERMAN, James P. **Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses**. [S. l.]: Nat Rev Neurosci, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrn2647>. Acesso em: 29 jan. 2021.

VADNIE, Chelsea A.; MCCLUNG, Colleen A. **Circadian Rhythm Disturbances in Mood Disorders: Insights into the Role of the Suprachiasmatic Nucleus**. [S. l.]: Hindawi Limited, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2017/1504507>. Acesso em: 29 jan. 2021.

VERBUNT, Jeanine A.; PERNOT, Dia H.F.M.; SMEETS, Rob J.E.M. Disability and quality of life in patients with fibromyalgia. **Health and Quality of Life Outcomes**, [s. l.], v. 6, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-8>. Acesso em: 29 jan. 2021.

VITIELLO, M V *et al.* Circadian temperature rhythms in young adult and aged men. **Neurobiology of aging**, United States, v. 7, n. 2, p. 97–100, 1986. Disponível em:

[https://doi.org/10.1016/0197-4580\(86\)90146-6](https://doi.org/10.1016/0197-4580(86)90146-6). Acesso em: 29 jan. 2021.

WALKER, William H. *et al.* **Circadian rhythm disruption and mental health**. [S. l.]: Springer Nature, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0694-0>. Acesso em: 29 jan. 2021.

WATERHOUSE, J *et al.* Temperature profiles, and the effect of sleep on them, in relation to morningness-eveningness in healthy female subjects. **Chronobiology international**, England, v. 18, n. 2, p. 227–247, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1081/cbi-100103188>. Acesso em: 29 jan. 2021.

WEIR, Peter T *et al.* The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population- based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. **Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases**, United States, v. 12, n. 3, p. 124–128, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000221817.46231.18>. Acesso em: 29 jan. 2021.

WIKNER, Johan *et al.* Fibromyalgia - A syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion. **Clinical Endocrinology**, [s. l.], v. 49, n. 2, p. 179–183, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00503.x>. Acesso em: 29 jan. 2021.

ZANETTE, Simone A. *et al.* Higher serum S100B and BDNF levels are correlated with a lower pressure-pain threshold in fibromyalgia. **Molecular Pain**, [s. l.], v. 10, n. 1, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1744-8069-10-46>. Acesso em: 29 jan. 2021.

7 ARTIGO EM INGLÊS

The circadian body temperature rhythm disruption as a surrogate marker of the severity of depressive symptoms and disability in fibromyalgia

Betina Tocchetto,^{1,2} Leticia Ramalho;^{1,2} Maxciel Zortea,^{1,2} Wolnei Caumo, PhD.^{1,2,3}

Affiliations

Post-graduation Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

Laboratory of Pain & Neuromodulation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil.

Pain and Palliative Care Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

Artigo a ser submetido na revista "Chronobiology International". Fator de impacto: 2.48

ABSTRACT:

Introduction: Fibromyalgia (FM) is a syndrome that is characterized by generalized musculoskeletal pain, fatigue, non-restorative sleep, cognitive changes, depressive symptoms and other correlates of autonomic dysfunction. These symptoms can be related to a possible chronodisruption. Literature suggests the presence of disruption in the melatonin secretion rhythm in FM and Major Depressive Disorder (MDD). The body temperature rhythm is considered a robust and stable marker for assessing the synchronization of the circadian system and can be measured through peripheral body temperature (PBT), which is a reliable and non-invasive method. **Objective:** To evaluate the association between peripheral body temperature rhythm according to the severity of depressive symptoms on the clinical symptoms correlated to fibromyalgia, such as disability due to pain, central sensitization and sleep quality. **Patients and Methods:** We included 58 women, aged 30-65 years, with FM diagnosis. 24h PBT was assessed by actigraphy and divided according to four standardized periods. The assessment instruments were the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Pittsburgh Sleep Quality Index, Central Sensitization Inventory (CSI) and Profile of Chronic Pain: Screen (PCP:S). **Results:** Univariate analysis showed a higher PBT in moderate to severe depressive symptoms group ($p=0.013$) and considering the 4 period of a 24h cycle, the same group showed a higher temperature just at evening ($p=0.002$). A generalized estimating equation revealed, when analyzing the rhythm of peripheral body temperature during four periods of the day (06:00-12:00, 12:00-18:00, 18:00-24:00, 24-06:00), a difference between the groups ($\chi^2 = 337.79$, $DF = 7$; $p < 0.001$). Evening PBT was positively correlated with greater disability due to pain and higher central sensitization score ($P < 0.05$ for both outcomes). **Conclusion:** Our results suggest that the disruption of the circadian rhythm of peripheral body temperature according to the severity of depressive symptoms may be a biological marker related to the severity of clinical symptoms in women with fibromyalgia. Hence an accessible biomarker that helps us understand the relationship between clinical symptoms and endogenous circadian disruption. Besides, in future clinical studies, it may be useful to assess whether the therapeutic effects of depression treatment are related to these systems' resynchronization.

Key-words: fibromyalgia; depressive symptoms; pain; temperature; chronodisruption

INTRODUCTION

Fibromyalgia (FM) is a syndrome characterized by generalized musculoskeletal pain, fatigue, non-restorative sleep, cognitive impairment, etc. (DURUTURK; TUZUN; CULHAOGLU, 2015). Besides, FM has a psychological distress level associated with catastrophizing and depressive symptoms, worsening the prognosis and reinforcing disability more markedly than seen in other chronic pain conditions (VERBUNT; PERNOT; SMEETS, 2008). The presence of depressive symptoms and Major Depressive Disorder (MDD) as an FM comorbidity has already been reported in the literature (CHANG, *et al.*, 2015; WEIR *et al.*, 2006). On the other hand, MDD individuals are at increased risk to present the FM as comorbidity across life (CHANG, *et al.*, 2015). The prevalence of MDD in FM patients is 4.3 times higher than in the general population (Fietta P, 2007).

A range of symptoms shared by FM and MDD involves alterations in circadian rhythms such as poor quality of sleep, depressive symptoms, fatigue (CAUMO *et al.*, 2019;). Circadian rhythms, under normal conditions, synchronize the organism's functions in the 24-hour cycle from external cues, such as light, to align physiological responses for better environmental adaptation (GUPTA, 2019). When the environmental cues are not aligned with the endogenous rhythm, the system can become out of alignment, creating a phenomenon called chronodisruption. This circadian rupture can be associated with pathological mechanisms, resulting in changes of biomarkers and circadian parameters, which can be markers of the sickness processes (WALKER *et al.*, 2020; TOUITOU; TOUITOU; 2017).

The body temperature, which is also controlled by the central clock system, shows a circadian rhythm and is the most used variable to evaluate chronodisruption because it is considered a robust and stable oscillator (VITIELLO *et al.*, 1986). In humans, the nadir of the core BT rhythm occurs around four in the morning, as a marker of the circadian phase (REID, 2019).

The central clock system seems to influence glucocorticoid secretion by the autonomic nervous system activation (Oster H *et al.*, 2006). Both melatonin and glucocorticoid hormones are markers of biological rhythms closely linked to autonomic function and closely related to BT (KALSBECK *et al.*, 2011). A growing literature associates autonomic dysfunction with hypothalamic-pituitary-adrenal axis impairment (NEWTON, 2007; RACCIATTI, 2001), which is involved in the stress response. Peripheral

body temperature rhythm (PBT) presents a robust marker of circadian pattern, which is practically the reverse of the central temperature (Sarabia JA, 2008). Considering that peripheral temperature is a non-invasive method to assess the circadian system functionality, it can be a marker to evaluate the relationship between the disruption of endogenous rhythm and the disease course. In MDD, it was found that individuals that non-users of antidepressants show a decrease in core body temperature amplitude (SOUËTRE *et al.*, 1989).

In contrast, depressive patients using antidepressants showed a body temperature similar to healthy subjects. (LORENZ *et al.*, 2019). In fact, the peripheral temperature seems an accessible way to evaluate the relationship between the endogenous circadian rhythm and the severity of depressive symptoms and other symptoms connected to the circadian rhythm. However, there is a gap in the literature to evaluate its role as a marker of circadian disruption associated with the severity of depressive symptoms and pain measures in fibromyalgia, therefore the aim of this study is to verify if the rhythm of peripheral body temperature is associated with the severity of depressive symptoms and pain measures in women with FM.

We hypothesize that there is a desynchronization of the peripheral temperature curve and it is related to the severity of depressive symptoms.

MATERIALS AND METHODS

- Design, settings and participants

This cross-sectional exploratory study was conducted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Rio Grande do Sul, Brazil). The protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee Board from the same hospital (Institutional Review Board IRB 0000921) following the Declaration of Helsinki. All subjects gave written informed consent before participation.

This sample consisted of women with FM aged 30 to 65 years, literate, with confirmed diagnosis of FM according to the criteria of the American College of Rheumatology (ACR) (WOLFE *et al.*, 2016) and with a pain score of six or more on the Numerical Pain Scale (NPS 0-10) on most days of the last 3 months. Exclusion criteria for this group were pregnancy, shift workers, history of alcohol or drug abuse in the last 6 months, neurological disorders; schizophrenia disorder; uncompensated systemic diseases,

and chronic inflammatory diseases.

All individuals made two separate visits with an interval of 15 days for data collection (see figure 1). Participants were recruited from local community care units, an institutional chronic pain clinic, by referrals from other hospital units and by phone call. In the first contact, made by phone call, the researcher performed a screening questionnaire involving some medical information and the inclusion criteria. The subjects were invited for medical history collection and evaluation including a detailed description of their symptoms and lifestyle habits. A specific questionnaire evaluated all medications used (e.g., antidepressants, anticonvulsant, hypnotic, analgesics non-opioid and opioid, etc.) ACR was applied and reviewed by a trained physician.

Figure 1 - Timeline

-----INSERT FIGURE 1-----

Outcomes

The primary outcome was the rhythm of peripheral body temperature over a 24h period into four 6-hour series: morning (06:00–12:00h), afternoon (12:00–18:00h), evening (18:00– 24:00h), and night (24:00–06:00h). Secondary outcomes included sleep quality, central sensitization score, and disability due to pain. The main interest factor in the study was the severity of symptoms assessed by the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). The cutoff points to classify the severity of depressive symptoms were 17 (< mild or moderate to severe >17) (FREIRE *et al.*, 2014).

Instruments and assessments

Dependent variables

Primary outcome

Body Temperature Assessment: The peripheral body temperature data were collected by ActTrust Actigraph by Condor Instruments (São Paulo, Brazil). This device was worn on the wrist of the non-dominant hand for a period of 7 consecutive days, 7 night/day cycles completed, and the data record begun at the same week day for all participants. It was

recorded activity each 60 seconds through an accelerometer and timezone was used to delimit dark period. When a data gap until 12 hours, was found, it was classified as off wrist. Cosinor analysis was performed to assess amplitude and acrophase from temperature and light exposure at ActStudio Software Version 1.0.13 from Condor Instruments (SP, Brazil).

Secondary outcomes

Disability due to pain: B-PCP:S - Brazilian Portuguese version of the Profile of Chronic Pain: Screen was used to identify an individual's multidimensional pain experience. The B-PCP:S subscales assess the severity (four items; possible range 0–32), interference in daily life (six items; possible range 0–36), and emotional burden (five items; possible range 0–25) (CAUMO *et al.*, 2013). An accepted criterion to define disability related to pain is a chronic or recurrent pain or discomfort causing restriction, thus we assumed that higher scores on the B-PCP:S indicated higher disability or dysfunction at work, at home, during social situations and/or a higher emotional burden (CAUMO *et al.*, 2013).

Sleep quality: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) evaluates sleep quality through a standardized questionnaire, differentiating between “good sleepers” and “poor sleepers.” It assesses sleep quality over a 1-month time interval. The global score ranges from 0 to 21 where the highest score indicates worst sleep quality. A global PSQI score greater than 5 indicates major difficulties in at least 2 components or moderate difficulties in more than 3 components (BERTOLAZI *et al.*, 2011).

Central Sensitization Inventory (CSI): The presence of CS (Central Sensibilization) will be assessed using the CSI, an instrument developed for full screening of the CS with high reliability and validity (CAUMO *et al.*, 2017). The instrument consists of two parts. The first part has 25 questions about health-related symptoms that are common in CS with a score in the range of 0-100 points. Part B consists of questions about prior diagnosis of one or more specific disorders, including seven disorders associated with CS, however it does not generate a score. The presence of CS is considered with a score greater than 40 as a cut-off point and has a sensitivity of 81% and a specificity of 75% to detect subjects with CS (NEBLETT *et al.*, 2013).

Independent variable

Depressive symptoms: The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) based on 21 questions was used to measure depressive symptoms. The score ranges from 0 to 62 (HAMILTON, 1968). The HDRS item varies from 0-2 or 0-4. Total score rated below 7 is considered to have no depressive symptoms, 7-17 mild depression; 18-24 moderately depressed; and scores above 25 points are characteristic of severely depressed (FREIRE *et al.*, 2014). The adapted version for the Brazilian population showed an adequate capacity to discriminate individuals with depressive symptoms. The area under the curve (ROC) was 0.97 with confidence interval [(CI) 95%, 0.94 to 0.99]²⁶ and the Cronbach's alpha reliability coefficient was 0.78. The reliability coefficients in the Brazilian version are similar of the pooled mean for the alpha coefficient found in a random effects model of a meta-regression analysis 0.79 (95% CI 0.77–0.81) (FREIRE *et al.*, 2014).

Other assessments

Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I): is a short structured diagnostic interview, with an administration time of approximately 15 minutes, developed jointly by psychiatrists and clinicians, for DSM-IV and ICD-10 psychiatric disorders. It was designed to meet the need for a short but accurate structured psychiatric interview (SHEEHAN *et al.*, 1998).

Visual Analogue Scale (VAS): We also applied the VAS for pain intensity (0-100mm). The VAS scores ranged from no pain (zero) to the worst possible pain (100 mm) (THONG *et al.*, 2018).

Efforts to address potential sources of bias

In order to reduce possible sources of bias only one researcher was involved in all the assessments, except the MINI and HDRS, which in turn was applied by one psychiatrist. The evaluator who applied the clinical scales is a physician with extensive experience in outpatient care at pain clinics and highly skilled at diagnosing chronic pain conditions.

STATISTICAL ANALYSIS

Firstly, sample characteristics variables were described using mean, standard deviation (continuous data) or frequency, percentage and interquartile range (categorical data) and explored using Shapiro-Wilks test, histograms and box-plot graphs to verify which of them presented normal distribution. For comparisons between Groups (mild vs. moderate/severe depressive symptoms), for continuous data independent *t*-tests were applied for normally distributed variables, and Mann-Whitney U tests were used as non-parametric alternatives. Categorical data were tested using Fisher's exact test. Primary and secondary outcomes were explored as well. Variables did not achieve parametric assumptions, therefore non-parametric statistics were implemented. Univariate Mann-Whitney U tests were first implemented to compare Temperature amplitude, Temperature Mesor, peripheral body temperature (PBT) and Light Mesor between Groups. Effect size was calculated using $r = \frac{Z}{\sqrt{n}}$, where *Z* is the statistics and *n* is the sample size.

Afterwards, a Generalized Estimating Equations (GEE) model (with identity link-function, unstructured correlation matrix) were used, where PBT was the outcome variable, and Group (mild vs. moderate/severe depressive symptoms) and Period (06:00-12:00h [morning], 12:00-18:00h [afternoon], 18:00-24:00h [evening], 24:00-06:00h [night]) were the factors. The model included examination of main effects and interactions between these factors. Additionally, self-reported diagnosis of depression disorder, use of antidepressant, opioid analgesic use and non-opioid analgesic use were included as covariates in the model. Bonferoni's correction was used for multiple comparisons.

Finally, other three GEE models were applied considering disability due to pain (B-PCP:S total score), central sensitization (CSI total score), and sleep quality (PSQI total score) as outcomes. In these models, the factor was Group (mild vs. moderate/severe depressive symptoms), and PBT (18:00-24:00h), self-reported diagnosis of depression disorder and use of antidepressant were covariates. The model included the main effect for Groups as well as an interaction between PBT (18:00-24:00h) and use of antidepressant. Magnitude of effect of factors and covariates for all GEE models were described using β -values, standard error of the mean (SEM) and 95% confidence intervals (CI). Inferential analysis considered $\alpha = 0.05$, bicaudal, and the software used was IBM SPSS 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

RESULTS

Patient characteristics

The demographic characteristics, depressive symptoms and peripheral body temperature (PBT) data are presented in Table 1. The analysis showed that subjects with moderate to severe symptoms present a worst outcome in ACR diagnosis criteria score and worst sleep quality compared to patients with mild depressive symptoms.

Related to circadian assessments (Table 2), a higher PB temperature was found between in moderate to severe depressive symptoms group ($p=0.013$) and considering the 4 period of a 24h cycle, the same group showed a higher temperature just at evening ($p=0.002$). Temperature amplitude did not show any difference between the groups ($p=0.07$).

-----**Insert table 1**-----

Univariate analysis - primary outcome

Table 2: Assessment of circadian parameters to evaluate the difference between mild and moderate to severe depressive symptoms groups.

-----**Insert table 2**-----

Assessment of peripheral body temperature (PBT) rhythm according to the severity of depressive symptoms in FM

The GEE found a difference in PBT considering separately the 4 periods of the 24h cycle ($\chi^2= 292.14$, $DF=3$; $p<0.001$) and this difference persisted even when we examined the relationship between the periods across the 24h cycle by group of depressive symptoms (mild or moderate to severe) ($\chi^2= 337.79$, $DF=7$; $p<0.001$). The interaction analysis between the periods across the 24 hours cycle and the severity of depression showed a statistically significant difference ($\chi^2= 19.56$, $DF=3$; $P<0.01$).

Patients with moderate to severe depressive symptoms showed higher PBT in the evening period ($p=0.02$). Also, the GEE model showed that PBT over the 24h cycle was positively associated with a diagnosis of MDD and opioid analgesic use. In contrast,

antidepressant use and non-opioid analgesic use were conversely correlated with PBT (see table 2).

Table 3 - Generalized Equation Model to examine the relationship between the peripheral body temperature with the severity of depressive symptoms (mild and moderate to severe), diagnosis of MDD, use of antidepressants, opioid analgesic use, and non-opioid analgesic use in different periods across 24 hours cycle and their interactions (n=56).

-----**Insert table 3**-----

Figure 2: Curve of peripheral body temperature. Results presented in mean + SEM

-----**Insert Figure 2**-----

We firstly assessed if PBT over 24 hours is related to specific symptoms of FM according to four periods. A higher PBT at evening is correlated to higher depressive symptoms (see Table 3).

Analysis of the association between the peripheral body temperature according to depressive symptoms' severity on disability due to pain, central sensitization, and sleep quality

The dependents variables related to disability due to pain, sleep quality and central sensitization symptoms were correlated with PBT at the time point evening (18:00–24:00h). After adjusting for multiple comparisons using the Bonferroni Test, it was found that moderate to severe depressive symptoms were associated with higher disability due to pain, a higher level of central sensitization, and worse sleep quality. Patients who did use antidepressants showed a lower level of disability due to pain. When we analyze the interaction between the PBT at the time point evening with antidepressant use, we found that the antidepressant use was conversely correlated with disability due to pain. It indicates that those who were using antidepressants had better functional capability and lower level in the central sensitization scores. In contrast, the interaction analysis between the PBT at the time point evening with antidepressant use suggests that PBT was positively correlated with a

higher disability and higher central sensitization.

Table 4. Generalized Linear Models to examine the relationship between the severity of depressive symptoms (mild and moderate to severe) and peripheral body temperature at the time point evening on the following outcomes: disability due to pain, central sensitization, and sleep quality (n=58).

-----Insert Table 4-----

DISCUSSION

Our study confirmed the hypothesis that there is a rupture in peripheral temperature rhythm in women with FM with moderate to severe depressive symptoms compared to those with mild depressive symptoms. PBT was higher in patients with moderate to severe depressive symptoms and the group showed a higher peripheral temperature in the evening period (18:00- 24:00). The temperature at this time point was associated with higher severity of depressive symptoms and with the disability due to pain.

These findings indicate that FM individuals with higher peripheral body temperature in the evening have more depressive symptoms, higher disability due to pain, higher scores in the Central Sensitization Inventory, and worse sleep quality. The current findings highlighted that desynchronization of PBT rhythm, established by the evening period (18:00-24:00), might be a marker of that the disruption in the endogenous circadian may be a factor related to the severity of symptoms in the FM. This is particularly relevant when considering that the temperature curve across the day is closely related to endogenous hormones related to circadian rhythms, such as cortisol and melatonin. Thus, the relationship between the PBT with the severity of clinical symptoms might be a way to assess the treatment effects in the synchronization of biological rhythms and how this effect can be related to clinical, functional measures. The biological mechanism that connects the PBT disruption with cardinal symptoms related to FM (i.e., humor, sleep, central sensitization, and disability due to pain) may be the autonomic system (KALSBECK *et al.*, 2011). The PBT is regulated from the balance between sympathetic (vasoconstriction) and parasympathetic (vasodilatation) systems on the peripheral skin vessels (LACK *et al.*, 2008). The balance between these two autonomic systems is mediated by the action of the master clock, the suprachiasmatic nucleus (SCN).

From a physiological perspective, the action of the SCN prepares our bodies for the

sleep-wake cycle through connections with the hypothalamic pre-autonomic neurons. This way, it controls the daily setting of the sympathetic – parasympathetic balance of autonomic inputs to the body organs (KALSBECK *et al.*, 2011). Thus, it is expected to increase the evening's peripheral temperature since it reflects central heat dissipation. However, FM with moderate to severe depressive symptoms showed a flattened curve, supporting the idea that there are abnormalities in circadian system regulation related to a possible autonomic dysfunction. Hence, the PBT might be a useful marker to assess the disruption of the endogenous circadian system and the effect of therapeutic intervention in this system that is involved in the physiological adjustment of the body.

In this study, we found that the 24h PBT mean is positively associated with the self-related diagnosis of MDD and the use of opioid analgesics. In contrast, a lower PBT is related to antidepressant use and non-opioid analgesic use. Still, the use of antidepressants was linked to better functional capacity and lower levels of central sensitization. These findings corroborate previous data related to PBT desynchronization in depression, in which was observed changes in amplitude of temperature rhythms in depressive patients compared to healthy subjects (AVERY, D H *et al.*, 1999; MORAES *et al.*, 2013; SOUËTRE *et al.*, 1989). Besides, the use of antidepressants may play an essential role in PBT rhythm synchronization in depression. Lorenz *et al.* (2019) found a reduced 24h amplitude in PBT of depressive patients compared to the non-depressed group when they excluded individuals taking antidepressants (LORENZ *et al.*, 2019). Thus, this data suggests that the depressions' pathophysiology is codetermined by chronobiological processes taking into account that this kind of treatment, including tricyclic medications, is capable of increasing the circadian amplitude of temperature (GOETZE; TÖLLE, 1987). In the current study, we found an inverse relationship between the use of antidepressants with 24h mean PBT. In contrast, this connection was in the opposite direction in those with MDD diagnosis without antidepressant medication use. Thus, our findings suggest that the rupture of PBT rhythm is related to the worsening of FM symptoms, which maybe is underpinning helps maintain the severity of symptoms.

As far as we are concerned, this is the first study to assess the association between PBT and the severity of depressive symptoms in women with FM. This issue was explored in an earlier study that compared the core body temperature between FM women with to healthy controls. The study did not find a difference between groups in the PBT. However, it is important to realize that the mentioned study compared the PBT between FM and healthy subjects. Our is a distinct question since we compared patients with fibromyalgia

with different levels of depressive symptoms. Similar findings were reported with melatonin and cortisol rhythms when comparing FM with healthy subjects (KLERMAN *et al.*, 2001). These incongruences might be related to distinct characteristics of the sample since they compared patients with FM with healthy subjects, while we compared patients with FM with different severity of depressive symptoms. Additional factors to explain these mixed results might be related to small samples, and the fact that the distinct periods across the day were not analyzed. As we are discussing circadian rhythms, it is fundamental to evaluate the differences in circadian parameters within a 24h cycle.

Some limitations need to be addressed. First, PBT is an indirect measure of endogenous rhythm related to cortisol and melatonin circadian system. Second, we evaluated only females since earlier studies found robust differences across sexes related to pain. Third, psychiatric disorders are a potential confounding factor in fibromyalgia, the prevalence of depressive disorders was observed in 65%, (LØGE-HAGEN *et al.*, 2019) and they cannot have been adequately controlled. Fourth, the relationship between PBT according to severity of depressive symptoms in fibromyalgia had not yet been explored. Hence, we could not estimate a sample size a priori. However, an error type II is improbable. We found differences between patients with moderate to severe depressive symptoms and mild depressive symptoms in both primary outcomes in an adjusted analysis by multiple comparisons on the multivariate analysis models. Despite these limitations, we believe that our findings are consistent and collaborate to comprehend the PBT role as a potential marker related to the severity of symptoms in FM and it may be an important tool to be used in clinical settings aiming at a better therapeutic strategy of interventions to improve circadian dysfunction.

These findings indicate that PBT in fibromyalgia can be considered a marker of circadian disruption, and this rupture in PBT be related with the severity of cardinal symptoms of FM. Thus, it can be a useful instrument to identify the endogenous dysfunction of this system as well the effect of therapeutic interventions in their possible resynchronization.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank to Fundo de Incentivo à Pesquisa e Evntos (FIPE) by Hospital de Clínicas de Porto Alegre, to Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and to Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) for

the funding.

REFERENCES

EVERY, D H *et al.* Nocturnal sweating and temperature in depression. **Acta psychiatrica Scandinavica**, United States, v. 100, n. 4, p. 295–301, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb10864.x>.

BERTOLAZI, Alessandra Naimaier *et al.* Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 70–75, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.020>.

CAUMO, Wolnei *et al.* Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Profile of Chronic Pain: Screen for a Brazilian Population. **Pain Medicine (United States)**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 52–61, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01528.x>. Acesso em: 9 dez. 2020.

CAUMO, Wolnei *et al.* Melatonin is a biomarker of circadian dysregulation and is correlated with major depression and fibromyalgia symptom severity. **Journal of pain research**, [s. l.], v. 12, p. 545–556, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/JPR.S176857>

CAUMO, Wolnei *et al.* The central sensitization inventory validated and adapted for a Brazilian population: Psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. **Journal of Pain Research**, [s. l.], v. 10, p. 2109–2122, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/JPR.S131479>. Acesso em: 17 nov. 2020.

CHANG, Meng-Han *et al.* Bidirectional Association Between Depression and Fibromyalgia Syndrome: A Nationwide Longitudinal Study. **The journal of pain : official journal of the American Pain Society**, United States, v. 16, n. 9, p. 895–902, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.06.004>

DURUTURK, Neslihan; TUZUN, Emine Handan; CULHAOGLU, Belde. Is balance exercise training as effective as aerobic exercise training in fibromyalgia syndrome? **Rheumatology International**, [s. l.], v. 35, n. 5, p. 845–854, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3159-z>. Acesso em: 17 nov. 2020.

FIETTA, Pierluigi; FIETTA, Pieranna; MANGANELLI, Paolo. **Fibromyalgia and psychiatric disorders**. [S. l.]: L'Ateneo Parmense, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00130561-199605000-00018>. Acesso em: 10 dez. 2020.

FREIRE, Manoela Ávila *et al.* Escala hamilton: Estudo das características psicométricas

em uma amostra do sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, [s. l.], v. 63, n. 4, p. 281–289, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000036>

GOETZE, U.; TÖLLE, R. Circadian rhythm of free urinary cortisol, temperature and heart rate in endogenous depressives and under antidepressant therapy. **Neuropsychobiology**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 175–184, 1987. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000118414>. Acesso em: 5 dez. 2020.

GUPTA, Neelu Jain. Lifestyle and Circadian Health: Where the Challenges Lie? **Nutrition and Metabolic Insights**, [s. l.], v. 12, p. 117863881986902, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1178638819869024>. Acesso em: 10 dez. 2020.

HAMILTON, Max. **A RATING SCALE FOR DEPRESSION**. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.** [S. l.: s. n.], 1960.

KALSBECK, Andries *et al.* **Circadian disruption and SCN control of energy metabolism**. [S. l.]: No longer published by Elsevier, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.03.021>

KLERMAN, Elizabeth B. *et al.* Circadian Rhythms of Women with Fibromyalgia. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 86, n. 3, p. 1034–1039, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7293>. Acesso em: 24 nov. 2020.

LACK, Leon C. *et al.* **The relationship between insomnia and body temperatures**. [S. l.]: W.B. Saunders, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2008.02.003>.

LØGE-HAGEN, J S *et al.* Prevalence of depressive disorder among patients with fibromyalgia: Systematic review and meta-analysis. **Journal of affective disorders**, Netherlands, v. 245, p. 1098–1105, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.001>

LORENZ, Noah *et al.* Circadian skin temperature rhythms, circadian activity rhythms and sleep in individuals with self-reported depressive symptoms. **Journal of psychiatric research**, England, v. 117, p. 38–44, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.06.022>

MORAES, Cláudia T. *et al.* A new chronobiological approach to discriminate between acute and chronic depression using peripheral temperature, rest-activity, and light exposure parameters. **BMC Psychiatry**, [s. l.], v. 13, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-77>. Acesso em: 13 nov. 2020.

NEBLETT, Randy *et al.* The central sensitization inventory (CSI): Establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. **Journal of Pain**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 438–445, 2013. Disponível em:

- <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.11.012>. Acesso em: 7 dez. 2020.
- NEWTON, Julia L. *et al.* Symptoms of autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome. **QJM**, [s. l.], v. 100, n. 8, p. 519–526, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm057>. Acesso em: 26 nov. 2020.
- OSTER, H. **The genetic basis of circadian behavior**. [S. l.]: Genes Brain Behav, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2006.00226.x>. Acesso em: 26 nov. 2020.
- RACCIATTI, D. *et al.* Chronic fatigue syndrome: Circadian rhythm and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis impairment. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 11–15, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/039463200101400103>. Acesso em: 26 nov. 2020.
- REID, Kathryn J. Assessment of Circadian Rhythms. **Neurologic clinics**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 505–526, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.05.001>
- SARABIA, J A *et al.* Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects A candidate of new index of the circadian system. **Physiology & behavior**, United States, v. 95, n. 4, p. 570–580, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.08.005>
- SHEEHAN, David V. *et al.* The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *In:* , 1998. **Journal of Clinical Psychiatry**. [S. l.]: J Clin Psychiatry, 1998. p. 22–33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9881538/>. Acesso em: 9 dez. 2020.
- SOUËTRE, E *et al.* Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. **Psychiatry research**, Ireland, v. 28, n. 3, p. 263–278, 1989. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90207-2](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90207-2)
- THONG, Ivan S.K. *et al.* The validity of pain intensity measures: What do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? **Scandinavian Journal of Pain**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 99–107, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/sjpain-2018-0012>. Acesso em: 9 dez. 2020.
- TOUITOU, Yvan; REINBERG, Alain; TOUITOU, David. **Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption**. [S. l.]: Elsevier Inc., 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.02.008>. Acesso em: 10 dez. 2020.
- VERBUNT, Jeanine A.; PERNOT, Dia H.F.M.; SMEETS, Rob J.E.M. Disability and quality of life in patients with fibromyalgia. **Health and Quality of Life Outcomes**, [s. l.], v. 6, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-8>. Acesso em: 17 nov. 2020.

VITIELLO, M V *et al.* Circadian temperature rhythms in young adult and aged men. **Neurobiology of aging**, United States, v. 7, n. 2, p. 97–100, 1986. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(86\)90146-6](https://doi.org/10.1016/0197-4580(86)90146-6)

WALKER, William H. *et al.* **Circadian rhythm disruption and mental health**. [S. l.]: Springer Nature, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0694-0>. Acesso em: 13 nov. 2020.

WEIR, Peter T *et al.* The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. **Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases**, United States, v. 12, n. 3, p. 124–128, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000221817.46231.18>

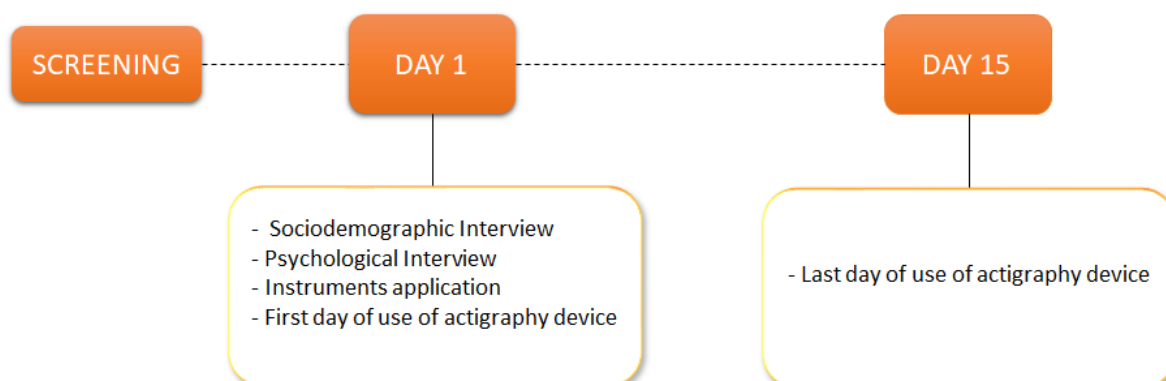
Figure 1 - Timeline

Table 1 – Sample characteristics.

Sociodemographic and health characteristics	Mild depressive symptoms group		Moderate to severe depressive symptoms group		p-value
	Total n = 23		Total n = 35		
	Mean or Count Yes/No	SD or % Yes	Mean or Count Yes/No	SD or % Yes	
Age (years) #	47.30	10.95	48.74	8.35	0.57
Education (years) #	12.67	4.43	11.49	4.35	0.31
American College of Rheumatology (ACR) diagnosis criteria score #	21.52	3.60	24.29	3.21	<0.01
Alcohol Yes/No	8/15	34.80	15 / 19	42.90	0.58
Smoking Yes/No	3/20	13.00	10/24	28.60	0.20
Clinical Comorbidity Yes/No					
Hypertension (Yes)	7/16	30.40	11/24	31.40	1.00
Diabetes (Yes)	0 / 23	0	4/31	88.60	0.14
Hypothyroidism (Yes)	3/20	13.00	8/27	22.90	0.49
Clinical symptoms					
Visual-Analogue Scale (0 - 10) for Pain (cm)†	8.13	1.52	8.76	1.08	0.11
Beck Depression Inventory II (BDI-II)†	21.17	10.12	29.89	10.11	<0.01
Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)†	11.13	3.28	14.82	3.20	<0.00
PSQI Category (Yes = bad quality of sleep)‡	22/1	95.70	34 / 0	97.10	0.40
Medication use daily					
Non-opioid analgesics	2/20	8.70	33 / 1	94.30	0.29
Opioid analgesics	4/19	17.40	13 / 22	37.10	0.14
Antidepressant use	15/8	65.22	25 / 20	71.43	0.77
Antidepressant tricyclic or dual (Yes)	6/17	26.10	7/28	20.00	0.74
Antidepressant dual (Yes)	6/17	26.10	11/24	31.40	0.77
Antidepressants selective serotonin reuptake inhibitors (Yes)	6/17	26.10	10/25	28.60	1.00
Psychiatric disorder according to the MINI (Yes/No) *					
Major depressive episode	10/13	43.50	22/11	62.90	0.10
Major depression (recurrent episodes) ‡	8/15	34.80	14 / 18	40.00	0.32
Dysthymia (Yes) ‡	1/22	4.30	1/26	2.90	0.02
Maniac current episode ‡	1/22	4.30	5/28	14.30	0.47
Hypomanic current episode ‡	0 / 23	0	2/28	5.70	0.16

Post-traumatic stress disorder	2/21	8.70	4/29	11.40	1.00
<i>(Yes) ¥</i>					
Generalized anxiety disorder	4/19	17.40	13/19	37.10	0.10
<i>(Yes) ¥</i>					

Notes. Descriptive statistics for continuous data are shown as mean and standard deviation (SD), and for frequency data are presented as count and percentage % of positive responses. P-values for continuous data were based on Student t-tests (#) or Mann-Whitney tests (†). P-values for frequency data were based on Fisher's exact tests (2-sided). Missing values due to incomplete data for frequency (¥) were not considered in the analysis.

Table 2 – Assessment of circadian parameters to evaluate the difference between mild and moderate to severe depressive symptoms groups.

Mild depressive symptoms group	Total n = 23		Moderate to severe depressive symptoms group		p-value	Effect size (r)
	Median	Interquartile Range	Median	Interquartile Range		
Temperature Amplitude	1.95	1.43	1.44	1.54	0.079	0.23
Temperature Mesor (°C)	30.15	1.38	30.91	1.13	0.013	0.32
PBT-Morning (06:00-12:00)	30.16	1.9	30.57	1.89	0.110	0.21
PBT-Afternoon (12:00-18:00)	29.59	2.06	30.63	2.29	0.164	0.18
PBT-Evening (18:00-24:00)	29.57	0.97	30.65	1.38	0.002	0.41
PBT-Night (24:00-06:00)	32.25	1.54	32.19	1.65	0.956	0.01
Light Mesor ($\mu\text{w}/\text{m}^2$)	185.24	116.70	164.86	109.08	0.893	0.02

Notes: Descriptive statistics for continuous data are shown as median and interquartile range. P-values for continuous data were based on Mann-Whitney tests.

Table 3 – GEE model to assess the relationship between the peripheral body temperature with the severity of depressive symptoms.

<i>Dependent variable: Rhythm of peripheral body temperature in the cycle of 24 hours across the 7 days</i>						
	B	SEM	CI 95%	χ^2	df	P
<i>Intercept</i>	36.008	1.675	(32.72 to 38.29)	462.04	1	.000
Mild depressive symptoms in the HDS	.152	.595	(-1.02 to 1.32)	.06	1	.799
Moderate to severe depressive symptom in the HDS	reference					
Morning (06:00-12:00h)	-1.312	.232	(-1.76 to -0.86)	31.70	1	.000
Afternoon (12:00-18:00h)	-2.003	.271	(-2.53 to -1.47)	54.44	1	.000
Evening (18:00-24:00h)	-1.801	.201	(-2.19 to -1.40)	79.67	1	.000
Night (24:00-06:00h)	reference					
<i>Interaction between peripheral body temperature in each period and severity of depressive symptoms</i>						
06:00-12:00h * Mild depressive symptoms	-.495	.422	(-1.32 to 0.33)	1.36	1	.242
06:00-12:00h * Moderate to severe depressive symptoms	reference					
12:00-18:00h * Mild depressive symptoms	-.476	.425	(-1.31 to 0.36)	1.25	1	.263
12:00-18:00h * Moderate to severe depressive symptoms	reference					
18:00-24:00h * Mild depressive symptoms	-.859	.282	(-1.41 to -0.30)	9.21	1	.002
18:00-24:00h * Moderate to severe depressive symptoms	reference					
Self-related Diagnosis of Major Depressive Disorder	1.971	.810	(.38 to 3.56)	5.92	1	.015
Use of antidepressant	-1.655	.756	(-3.14 to -0.17)	4.78	1	.029
Opioid analgesic use	1.875	.702	(.49 to 3.25)	7.12	1	.008
Non-opioid analgesic use	-1.683	.815	(-3.28 to -0.08)	4.25	1	.039

Figure 2 – Curve of peripheral body temperature. Results presented in mean \pm SEM

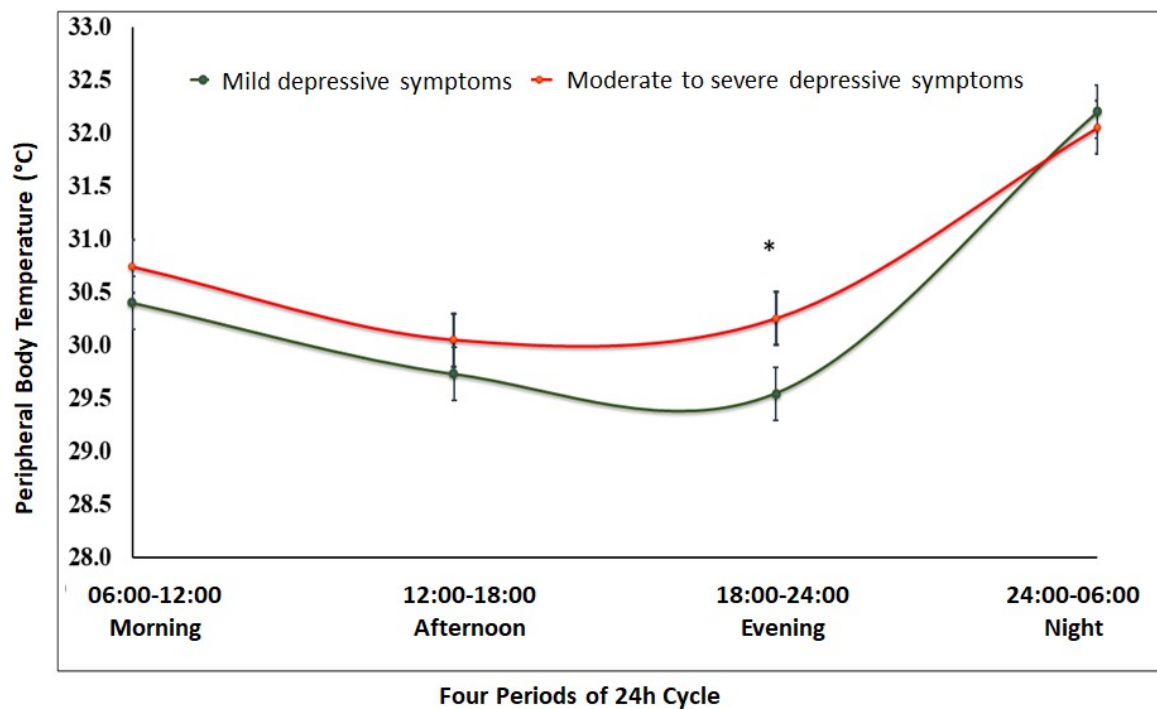


Table 4 – GEE to examine the relationship between the severity of depressive symptoms (and peripheral body temperature at evening on the following outcomes: disability due to pain, central sensitization, and sleep quality

<i>Dependent variable: Disability due to pain related to daily activity, pain intensity, and emotional burden</i>						
	B	SEM	CI 95%	χ^2	df	P
(Intercept)	207.22	57.013	(95.48 to 318.97)	13.21	1	.000
Mild depressive symptoms in the HDS	-6.767	2.9904	(-12.63 to -.90)	5.12	1	.024
Moderate to severe depressive symptom in the HDS	0reference	nce				
Peripheral body temperature (18:00–24:00h)	-4.573	1.9114	(-8.32 to -0.83)	5.72	1	.017
Self-related Diagnosis of Major Depression Disorder	8.201	3.1707	(1.98 to 14.41)	6.69	1	.010
Use of antidepressant	-239.16	67.548	(-371.56 to -106.77)	12.53	1	.000
<i>Interaction between peripheral body temperature in each period with antidepressant use</i>						
Peripheral body temperature (18:01–00:00h)*Antidepressant use	7.953	2.2512	(3.54 to 12.37)	12.48	1	.000
<i>Dependent variable: Central sensitization Inventory</i>						
	B	SEM	CI 95%	χ^2	df	P
(Intercept)	151.52	57.024	(39.75 to 263.29)	7.060	1	.008
Mild depressive symptoms in the HDS	-7.52	2.9910	(-13.38 to -1.60)	6.325	1	.012
Moderate to severe depressive symptom in the HDS	0reference	nce				
Peripheral Body Temperature (18:00–24:00h)	-3.08	1.9118	(-6.84 to 0.66)	2.610	1	.106
Self-related Diagnosis of Major Depression Disorder	9.10	3.1713	(2.89 to 15.32)	8.251	1	.004
Use of antidepressant	-158.11	67.561	(-290.53 to -25.69)	5.477	1	.019
<i>Interaction between peripheral body temperature in each period with antidepressant use</i>						
Peripheral body temperature (18:00–24:00h)*Antidepressant use	5.43	2.2516	(1.02 to 9.94)	5.817	1	.016
<i>Dependent variable: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)</i>						
	B	SEM	CI 95%	χ^2	df	P
(Intercept)	18.00	17.909	(-17.10 to 53.10)	1.010	1	.315
Mild depressive symptoms in the HDS	-3.07	.9394	(-4.91 to -1.23)	10.69	1	.001
Moderate to severe depressive symptom in the HDS	0reference	nce				
Peripheral Body Temperature (18:00–24:00h)	-.15	.6005	(-1.32 to 1.03)	.059	1	.808
Self-related Diagnosis of Major Depression Disorder	.89	.9985	(-1.07 to 2.84)	.796	1	.372
Use of antidepressant	-21.35	21.368	(-63.23 to 20.54)	.998	1	.318
<i>Interaction between peripheral body temperature in each period with antidepressant use</i>						
Peripheral Body temperature (18:00–24:00h)*Antidepressant use	.73	.7124	(-.67 to 2.12)	1.039	1	.308

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, verificou-se a presença de ruptura do ritmo circadiano de TC periférica em mulheres com FM, sendo que essa cronoruptura foi associada à gravidade dos sintomas depressivos. Embora não tenha sido observada diferença na amplitude de 24h da temperatura entre os grupos, encontrou-se diferença no mesor da temperatura de 24h, sendo essa medida maior no grupo de fibromiálgicas com sintomas depressivos moderados a graves. Este resultado se sustenta também no que se refere à análise por período, na qual uma maior temperatura no período da noite (18:00-24:00) foi associada à gravidade dos sintomas depressivos. A ruptura do ritmo da temperatura neste mesmo período foi, ainda, associada a uma maior incapacidade devido à dor e a um maior nível de sensibilização central.

O racional deste estudo foi baseado na compreensão de mecanismos fisiopatológicos envolvidos na produção de sintomas que têm alta prevalência na FM e que são compartilhados pelo TDM. Do ponto de vista clínico e epidemiológico, são amplamente conhecido o comprometimento físico, psíquico e econômico impostos pela fibromialgia, e também é sabido que esse quadro se agrava à medida que os sintomas depressivos aumentam. Portanto, o acesso às alterações nos sistemas temporizadores endógenos por meio de marcadores acessíveis, como a TC periférica, pode ser de grande valor para uma melhor compreensão a respeito da correlação entre a dessincronização desses sistemas e a gravidade dos sintomas clínicos. Isso inclui a desautonomia e a disfunção do eixo-HPA, que parecem permear os processos fisiopatológicos centralmente responsáveis pelo conjunto de sintomas da fibromialgia, incluindo a gravidade dos sintomas depressivos.

Sendo assim, o esclarecimento sobre o processo de cronoruptura permite viabilizar a avaliação do efeito terapêutico tanto de intervenções farmacológicas quanto de tratamentos não farmacológicos. Nesse caso, em particular, é de interesse do laboratório de Dor e Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ao qual esse estudo está vinculado, avaliar se o efeito da estimulação transcraniana de corrente contínua, em ensaio clínico em curso, consegue restabelecer a ressincronização dos sistemas temporizadores e se isso se associa a melhora dos sintomas correlatos da FM.

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

Esse projeto faz parte de uma das linhas de pesquisa multidisciplinares que vêm sendo desenvolvidas pelo Laboratório de Dor & Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – UFRGS, tendo como objetivo a busca por estratégias neuromodulatórias aplicadas ao tratamento da dor e transtornos neuropsiquiátricos. Dentre as perspectivas futuras deste estudo, pretende-se incluir a análise do ritmo de temperatura periférica em indivíduos saudáveis para que seja possível a comparação da ritmicidade dessa variável com a apresentada por indivíduos com FM dentro dos parâmetros escolhidos de gravidade dos sintomas depressivos. Ainda, pode ser importante a investigação de outros biomarcadores circadianos, como a 6-sulfatoximetatonina, para sustentar os achados relacionados à disfunção do sistema circadiano.

A ampliação do estudo com uso técnicas de neuroimagem, como a Ressonância Magnética Funcional (fMRI), pode auxiliar na exploração dos mecanismos neurais envolvidos na FM e na ruptura dos ritmos circadianos, já que esses são modulados por sistemas do sistema nervoso central.

ANEXO – STROBE STATEMENT

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	<p>(a) Indicate the study’s design with a commonly used term in the title or the abstract (pag.45)</p> <p>(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found (pag. 46)</p>
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported (pag.47)
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses (pag.48)
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper (pag.48)
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection (pag.49)
Participants	6	<p>(a) <i>Cohort study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up</p> <p><i>Case-control study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls</p> <p><i>Cross-sectional study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (pag.49)</p> <p>(b) <i>Cohort study</i>—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed</p> <p><i>Case-control study</i>—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case</p>
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable (pag. 49)
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group (pag. 49, 50, 51)
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias (pag. 51)
Study size	10	Explain how the study size was arrived at (pag.52)
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why (pag.51, 52)
Statistical methods	12	<p>(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (pag.51, 52)</p> <p>(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (pag.51, 52)</p> <p>(c) Explain how missing data were addressed (pag.51, 52)</p> <p>(d) <i>Cohort study</i>—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed</p> <p><i>Case-control study</i>—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed</p> <p><i>Cross-sectional study</i>—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (pag.51, 52)</p> <p>(e) Describe any sensitivity analyses (pag.51, 52)</p>

Continued on next page

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (pag.53) (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (pag.53, 54) (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (pag.53, 54) (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures (pag.53, 54)
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (pag, 54, 55) (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (pag, 54, 55) (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period (pag, 54, 55)
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity Analyses (pag, 54, 55)
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives (pag. 55)
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias (pag. 56, 57)
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence (pag. 56, 57)
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results (pag. 56, 57)
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.