

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**AVALIAÇÃO DO ACOPLAMENTO ENTRE OS RITMOS ATIVIDADE-
REPOUSO E TEMPERATURA CUTÂNEA EM UMA AMOSTRA DE
PACIENTES DEPRIMIDAS**

CLÁUDIA ÁVILA MORAES

ORIENTADORA

PROF. DRa. MARIA PAZ LOAYZA HIDALGO

Porto Alegre

JULHO/2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**AVALIAÇÃO DO ACOPLAMENTO ENTRE OS RITMOS ATIVIDADE-
REPOUSO E TEMPERATURA CUTÂNEA EM UMA AMOSTRA DE
PACIENTES DEPRIMIDAS**

CLÁUDIA ÁVILA MORAES

ORIENTADORA

PROF. DRa. MARIA PAZ LOAYZA HIDALGO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre

Julho/2011

**“Tudo tem o seu tempo determinado e há tempo para todo propósito
debaixo do céu: há tempo de nascer e tempo de morrer; tempo de
chorar e tempo de rir; tempo de abraçar e tempo de afastar-se; tempo
de amar e tempo de aborrecer; tempo de guerra e tempo de paz.”**

Eclesiastes

**Aos meus queridos filhos, Mariana e Artur, pela alegria e esperança com que
inundam minha vida.**

Ao meu marido Artur, pela dignidade e profundidade.

À minha mãe Marilda, e sogro Anníbal, pelo amor e apoio incondicionais.

Agradecimentos

À minha família nuclear, pelo carinho e presença.

À Dra Maria Paz e equipe do Laboratório de Cronobiologia, em especial à Gio, Regina e Fabi, pelas mil ajudas.

À Dra Keila Ceresér, pela atenção e pela consultoria estatística.

À minha querida Miréia pela sua valiosa amizade.

A todos meus amigos e amigas pelas conversas, trocas e afetos.

E a todos os que se dispuseram a participar desse projeto, ajudando a pesquisa médica a reverter conhecimento científico em real auxílio ao ser humano.

Sumário

1. Lista de Abreviaturas.....	07
2. Lista de Figuras.....	08
3. Resumo.....	09
4. Abstract.....	11
5. Introdução.....	13
6. Revisão da literatura.....	14
6.1 Cronobiologia.....	14
6.2 Depressão e Ritmos Circadianos.....	18
6.3 Atividade-reposo.....	22
6.4 Temperatura Corporal.....	25
7. Objetivos.....	28
8. Metodologia.....	29
9. Aspectos Éticos.....	33
10. Artigo.....	34
11. Considerações Finais.....	55
12. Referências Bibliográficas.....	57
13. Anexos.....	65

1.Lista de Abreviaturas

BMAL-1 do inglês, *brain and muscle ARNT-like protein 1*

CID-10 Classificação Internacional de Doenças - 10

D deprimidas (incluindo com e sem medicação)

DALYs do inglês, *Disability Adjusted Life Years*

DWM do inglês, *depressive patients without medication*; pacientes deprimidas sem uso de medicação antidepressiva

DWithM do inglês, *depressive patients with medication*; pacientes deprimidas com uso de medicação antidepressiva

Fer-2 do inglês, *proto-oncogene tyrosine-protein kinase -2*

GSK3 β do inglês, *glycogen synthase kinase-3*

HAM-D Escala de Hamilton para Depressão

HHA (eixo) hipotálamo-hipófise-adrenal

HS do inglês, *healthy subject*; controles saudáveis

ISRS inibidor seletivo de recaptção de serotonina

IV do inglês, *interindividual variability*; variabilidade interindividual

MADRS do inglês, *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*

NCS do inglês, *National Comorbidity Surveys*

NE noradrenalina/norepinefrina

NHDM – núcleo hipotalâmico dorsomedial

NPV núcleo paraventricular

NSQ núcleo supraquiasmático

SCID do inglês, *Structured Clinical Interview for DSM-IV*

SPSS v.16 do inglês, *Statistical Package for the Social Sciences version 16*

SRQ-20 do inglês, *Self Report Questionnaire-20*

TC temperatura central

TP temperatura periférica

WHO do inglês, *World Health Organization*, Organização Mundial de Saúde

5HT serotonina

5HTLPR do inglês, *serotonin-transporter-linked polymorphic region*

2. Lista de Tabelas e Figuras

Table 1 - Social-demographic characteristics of the groups

Table 2 - Comparison of scores Depression's scales among groups

Table 3 - Differences of amplitude, acrophase and mesor temperature and activity groups after cosinor analysis

Table 4 - Differences in average power of first harmonic of temperature, activity and exposure to light among the groups

Figure 1 - Graphic of diurnal and nocturnal activity and temperature for groups

Figure 2 - Error bar of the power of first harmonic of exposure to light, temperature and activity among groups

Figure 3 - Comparison of acrophases (rad) by Rayleigh analysis among groups

Figure 4 - Delta among acrophases of light and activity for groups

Figure 5 - Delta among acrophases of light and temperature for groups

3. Resumo

Distúrbios cronobiológicos na Depressão podem ser explicados pela perda do poder ou estabilidade circadiana observados pela diminuição da amplitude dos ritmos e o maior número de frequências ou ritmos ultradianos (ritmos com períodos menores que 20 horas). A perda da sincronização entre os ritmos pode ser decodificada pelos sistemas fisiológicos como um estressor, capaz de iniciar, acelerar, perpetuar e exacerbar sintomas neuropsiquiátricos, visto que há uma integração de redes rítmicas estruturais e funcionais

Métodos Foram avaliadas 10 pacientes com Depressão Maior em seu primeiro episódio, ainda sem uso de medicação antidepressiva, 10 pacientes com Depressão Recorrente em tratamento e 10 controles saudáveis, todas do sexo feminino. O diagnóstico de Transtorno Depressivo foi realizado através do SCID e CID 10. Os sintomas depressivos foram avaliados através das escalas Beck, MADRS e Hamilton. Os ritmos biológicos atividade-reposo e temperatura cutânea foram medidos com o actímetro Act 1.1 durante 7 dias. Também se avaliou a exposição à luz de cada sujeito. Foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para confirmar se as variáveis tinham distribuição normal. Parâmetros de ritmos e diferenças sócio-demográficas foram analisados através de ANOVA/Tukey. O coeficiente de correlação de Rank-Spearman foi utilizado para analisar a correlação entre temperatura e atividade. Para avaliar diferenças nos escores das escalas entre os dois grupos de deprimidas foi utilizado teste t de Student para amostras independentes. Para variáveis categóricas, foi utilizado o teste qui-quadrado.

Resultados O grupo de deprimidas apresentou amplitude de temperatura mais alta e amplitude de atividade mais baixa do que as controles saudáveis. Também, a correlação entre temperatura e atividade nas deprimidas apresentou maior diferença durante o dia e durante a noite do que nas controles saudáveis. Não houve diferença significativa entre deprimidas no seu

primeiro episódio sem medicação e pacientes com Depressão Recorrente com medicação no que se refere à amplitude dos ritmos de temperatura e atividade-reposo. Houve acoplamento dos ritmos estudados nos três grupos **Discussão** Em nosso estudo, as pacientes depressivas apresentaram maior amplitude de temperatura que indivíduos saudáveis, apesar do uso de antidepressivos; as controles saudáveis demonstraram menos diferença entre os ritmos durante o dia e à noite, o que talvez foi causado pela maior atividade em pessoas saudáveis mascarando o ritmo de temperatura. Outra explicação para o aumento da amplitude circadiana em pacientes depressivas é o aumento do arrastamento pelos *zeitgebers* externos, provavelmente para a manutenção dos mais robustos *zeitgebers* -social e biológico - que são essenciais para a vida.

Palavras-chave: depressão, ritmos biológicos, cronobiologia, temperatura cutânea, atividade-reposo

4. Abstract

Changes of circadian rhythms in Depression may be explained by the loss of power or stability circadian observed by decreasing the amplitude of the rhythms and the higher number of frequencies or ultradian rhythms (rhythms with periods less than 20h). The lack of synchronization between the rhythms can be decoded by physiological systems as a stressor capable of starting, accelerating, perpetuate and exacerbate neuropsychiatric symptoms, since there is an integration of rhythmic structural and functional network **Method** Were evaluated 10 patients with Major Depression first episode without antidepressant medication, 10 patients with Recurrent Depression treated and 10 voluntary healthy controls, all female. The diagnosis of Depressive Disorder was conducted through the SCID and CID 10. Depressive symptoms were assessed by the Beck, MADRS and Hamilton Depression Scale. The biological rhythms as temperature and activity-rest were measured with the actímetro Act 1.1 for 7 days. Exposure to light also was evaluated. We used the Kolmogorov-Smirnov test to confirm if the variables were normal distribution. Parameters of rhythms and socio-demographic differences were analyzed by ANOVA/Tukey. The correlation coefficient of Rank-Spearman was used to analyse the correlation between temperature and activity. To evaluate differences in scores of scales between the two groups of depressed was used Student's t test for independent samples. Chi-square was used for categorical variables **Results** Depressive patients presented higher amplitude of temperature, and lower amplitude of activity than healthy subjects. Also, the correlation between temperature and activity in depressive subjects present higher difference during day and night than healthy subjects. There was no significant difference between depressive patient in the first episode without treatment and depressive patient with Recurrent Depression in relation to amplitude of temperature and activity rhythms.

Discussion In our sample depressive patients presented higher temperature amplitude than healthy subjects, in spite of the use of antidepressant; the correlation between temperature and activity, healthy subject demonstrated less difference between day and night, than maybe the higher activity in healthy people can mask the temperature rhythm. Another explanation for increase circadian amplitude in depressive patients is the increase of entrainment to by external zeitgebers, probably for the maintenance of only robust social and biological zeitgebers that are essential for life.

Keywords: depression, biological rhythms, Chronobiology, skin temperature, activity-rest

5. Introdução

Distúrbios dos ritmos biológicos podem ocorrer a todo momento como no jet lag, trabalho de turnos, em transtornos do sono e outros vários transtornos psiquiátricos, incluindo transtornos afetivos. As alterações dos ritmos circadianos na Depressão são frequentemente observadas pelos estudos em Cronobiologia. Com o avanço das aplicações clínicas dessa linha de pesquisa, vem sendo necessário o maior conhecimento sobre fase, amplitude e estabilidade do sistema circadiano. Com o intuito de avaliar o padrão de acoplamento (sincronização) de dois ritmos biológicos - temperatura cutânea e atividade-reposo - durante as fases aguda e crônica da Depressão e ainda observar estes ritmos com o uso de medicação antidepressiva, investigou-se pacientes do sexo feminino com Depressão em seu primeiro episódio e com Depressão Recorrente.

6. Revisão Bibliográfica

6.1 Cronobiologia

Foi Hipócrates quem alertou: “*aquele que deseja estudar seriamente a Medicina, deve primeiro observar o desenrolar das estações*”.

A atribuição de padrões rítmicos à natureza remonta à Antiguidade Clássica. É bastante remota a observação e a interpretação de determinados fenômenos cíclicos da natureza, como a alternância das marés, a migração das aves, os ciclos lunares, a sucessão das estações do ano e o ciclo dia-noite, sincronizado com o movimento de rotação da Terra em torno do seu eixo (Costa e Moniz, 2007). Acreditava-se, portanto, que o meio ambiente impunha sua rotina aos seres vivos.

A primeira objeção a essa teoria apareceu em 1729, com Jean-Jacques d’Ortous de Mairan, astrônomo, médico, geólogo, matemático e botânico observando que os movimentos diários das folhas do heliótropo (*Mimosa pudica*) persistiam ainda que a planta estivesse na escuridão total. A conclusão de Mairan foi de que existia um “relógio interno” que regulava a conduta da planta. Ao final do século XIX apareceram algumas descrições sobre os ritmos diários de temperatura em trabalhadores de turnos ou estudos com soldados que trabalhavam à noite (Costa e Moniz, 2007; Cardinali e Esquifino, 2005). A partir dessa época, iniciam-se inúmeros estudos sobre ritmos biológicos, consolidando a Cronobiologia como uma ciência que estuda os aspectos biológicos da ritmicidade, descrição e quantificação dos ritmos (Cardinali e Esquifino, 2005; Noguera, 1999).

Os ritmos podem ser: a) circadianos (com períodos compreendidos entre 20 e 28 horas - *circa*=cerca, *diem*=dia), exemplos: temperatura corporal, níveis de cortisol, o rendimento mental, ciclo sono-vigília, entre outros; b) ultradianos (períodos inferiores a 20 horas), exemplos: secreção pulsátil de muitos hormônios, frequência cardíaca,

movimentos respiratórios, alternância sono NREM-REM, entre outros; ou c) infradianos (períodos superiores a 28 horas), exemplos: hibernação de alguns animais, ciclo menstrual, entre outros (Noguera, 1999; Dirlich et al., 1987).

A maior parte dos ritmos circadianos está sob o controle de um marcapasso principal localizado no hipotálamo que é o núcleo supraquiasmático (NSQ) (Sarabia e Madrid, 2007; Noguera, 1999; Cornélissen et al., 1989). Juntamente com esse relógio biológico central, relógios circadianos periféricos têm sido identificados em locais como fígado, sistema gastrointestinal, sistema respiratório, tecido adiposo, tireóide e adrenais. Em nível molecular, o sistema oscilador circadiano envolve numerosos feedbacks regulatórios transcricionais e pós-translacionais, incluindo muitas proteínas e seus genes codificadores como o CLOCK (circadian locomotor output cycles kaput), o BMAL-1 (brain and muscle ARNT-like protein 1), o NPAS-2 (period, timeless, cryptochrome, the neuronal PAS domain protein-2) e o recentemente identificado Fer-2 (proto-oncogene tyrosine-protein kinase -2) (Monteleone et al., 2010).

O NSQ, em combinação com os relógios biológicos periféricos, habilita a homeostase relacionada ao tempo, que pode se tornar desorganizada na sua regulação pelos fatores externos (luz, atividades sociais, procura por alimento, por exemplo). Como quase todas as funções fisiológicas e os comportamentos nos humanos ocorrem em uma base rítmica, a possibilidade de que avanços, atrasos ou dessincronizações dos ritmos circadianos participem nos processos dos transtornos neurológicos e psiquiátricos tem gerado interesse no meio científico. Uma diminuição da amplitude de muitos ritmos bem como o avanço e o atraso de fase tem sido descritos nos transtornos afetivos. Estudos de genética molecular tem sugerido o envolvimento de genes clock na fisiopatogenia destes transtornos (Schulz e Steimer, 2009).

Em mamíferos, a retina é responsiva à luz e converge informação luminosa no NSQ através de vias monossinápticas específicas, do trato retino-hipotalâmico que contém o fotopigmento melanopsina e libera glutamato. Em adição à inervação glutamatérgica na retina, o NSQ também recebe uma densa inervação serotoninérgica vinda do núcleo da rafe medial que parece convergir estímulo não-fótico no NSQ. Estas duas importantes entradas parecem agir no NSQ de maneira mutuamente inibitória em que cada um inibe a mudança de fase induzida pelo outro. A entrada mais importante do NSQ é pelo núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo, o qual traduz os sinais supraquiasmáticos para sinais autonômicos e hormonais para órgãos periféricos através de neurônios autonômicos e neurônios secretores de CRH que fazem parte do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) (Monteleone et al., 2010). O núcleo hipotalâmico dorsomedial (NHDM) desempenha um importante papel no ritmo circadiano dos corticosteróides, da atividade locomotora e do sono (Germain e Kupfer, 2008).

Os elementos externos que o organismo utiliza com as referências temporais para poder encarrilhar os seus ritmos são conhecidos pelo termo alemão *zeitgebers* (o que doa ou marca o tempo). O *zeitgeber* mais conhecido até agora é luz, ou melhor, a alternância entre claro-escuro. Outros *zeitgebers* importantes são a disponibilidade de alimento, sinais sociais, atividade motora, temperatura (Monk, 2010; Germain e Kupfer, 2008). Com relação à luz, ela inibe diretamente a produção da melatonina. A secreção de melatonina pela pineal é mínima durante o dia, progressivamente aumentando com o início da escuridão alcançando um pico na segunda fase da noite e, então, gradualmente diminuindo de nível pela manhã. A melatonina é secretada sob comando hierárquico do NSQ e influencia a ritmicidade intrínseca desse mesmo núcleo, através da ação em receptores específicos de melatonina localizados no NSQ (Srinivasan et al., 2010; Germain e Kupfer, 2008). A temperatura corporal e a predisposição ao sono, coincidem

com o início e o final da produção de melatonina, assim como outros ritmos (cortisol, sono-vigília) aparecem de 1 a 3 horas atrás do ritmo da melatonina (Germain e Kupfer, 2008).

Para estudos em Cronobiologia, é necessário dominar uma série de técnicas específicas de análise de ritmos, incluindo instrumental matemático e estatístico. Algumas delas são: cosinor, periodograma, Fourier, Rayleigh. O método de cosinor ajusta os dados a uma função sinoidal e representa os resultados graficamente. Com ele, obtém-se a acrofase (fase mais alta), mesor (mean estimated statistic over rhythm) e amplitude (diferença entre o valor máximo e o mesor). Periodograma permite determinar as periodicidades existentes em uma série de dados. Com a análise de Fourier, pode-se determinar quais são os componentes rítmicos mais importantes (mais potentes) da série de dados analisada. A análise de Rayleigh de estatísticas circulares testa se os dados apresentam recorrência periódica com base no comprimento do vetor médio que corresponde ao intervalo de confiança da acrofase (Noguera, 1999).

Há uma nomenclatura própria utilizada em Cronobiologia, alguns dos termos empregados neste trabalho estão explicados a seguir: **ritmo**: qualquer evento que se repete regularmente; **ciclo**: intervalo de tempo (período) no qual uma seqüência de eventos ocorre, implica em repetição dos eventos; **fase**: momento determinado de um ciclo; **acoplamento entre osciladores**: ligação entre osciladores, resultando no estabelecimento de um ciclo distinto dos ciclos de cada um dos osciladores; **relógio biológico**: rede de estruturas capazes de produzir oscilações regulares que servem como mecanismos temporizadores do organismo, que tenham período relativamente estável sob diversas condições de temperatura e que sejam capazes de sincronizar com ciclos ambientais; **mascaramento**: processo de modificação da expressão de um ritmo biológico (Marques e Menna-Barreto, 1997).

6.2 Depressão e Ritmos Circadianos

Arateus recomenda: “*os letárgicos que se deitem em plena luz expostos aos raios de sol, pois a escuridão leva à doença*”.

A Depressão estava em 4º lugar como causadora de doença (DALYs) em 2000. Para o ano de 2020, está projetada como sendo a 2ª doença mais incapacitante no ranking, calculado para todas as idades e ambos os sexos. É uma doença comum, afetando cerca de 121 milhões de pessoas pelo mundo. Menos de 25 % dos acometidos pela doença tem acesso a tratamento efetivo (WHO). A prevalência de Depressão ao longo da vida estava em 17,1%, segundo dados do NCS de 2002 (Wong, 2007; WHO).

A apresentação sintomatológica desta patologia é bastante variada, levando a observação de que é um diagnóstico muito mais pleomórfico do que se pensava (Judd, 1998). Devido a esta multiplicidade de apresentação, alguns pesquisadores comparam determinados subtipos com outros, encontrando, além de diferenças clínicas, diferenças metabólicas. Em estudo que comparou pacientes deprimidos em seu primeiro episódio com pacientes com Depressão Recorrente, observou-se que estes últimos apresentavam índices mais altos de severidade dos sintomas ($t = -7.85$, $P < .001$) e mais sintomas somáticos ($t = 5.64$, $P < .001$) (Roca et al., 2011).

Quanto a alterações neuropatológicas da Depressão, Portella e colaboradores avaliaram 45 pacientes deprimidos, sendo 10 em primeiro episódio, 16 com Depressão Recorrente em remissão, e 19 com Depressão Recorrente crônica e compararam com 15 sujeitos controle. Observaram que os níveis de glutamato no córtex pré-frontal ventromedial dos sujeitos com Depressão Recorrente –crônica e remida- estavam mais baixos comparando com os de primeiro episódio e controles (mais de 28% de redução, em média; $p < 0.001$). A hipótese é de que quanto mais tempo de doença, mais ocorrem anormalidades metabólicas (Portella et al., 2011).

Em relação à Depressão e alterações dos ritmos biológicos, as mais comumente descritas, além da variação diária do humor, são alterações na atividade cerebral, na temperatura corporal, nas secreções de hormônios, no ciclo sono-vigília e na atividade motora (Monteleone et al., 2010; Germain e Kupfer, 2008; Van den Hoofdakker, 1994; Bonnet, 1985). Além de avanço ou atraso de fase e mudanças na amplitude dos ritmos. O avanço de fase dos ritmos circadianos endógenos parece ser mais consistentemente observado pelo encurtamento da latência do sono REM. Despertar precoce, elevação precoce do ACTH e cortisol pela manhã e elevação noturna da prolactina e hormônio do crescimento em pacientes deprimidos também são observados (Monteleone et al., 2010; Boyce e Barribal, 2010; Mendlewicz et al., 1985).

Quanto à patofisiologia da Depressão, esta não pode ser explicada somente pela simples desregulação na neurotransmissão de serotonina (5-HT) e/ou noradrenalina (NE). Também há influência do relógio molecular desses neurotransmissores e seus receptores. Serotonina, noradrenalina e dopamina tem um ritmo circadiano em seus níveis, na sua liberação e nas enzimas síntese-relacionadas ou na expressão e atividade de muitos dos seus receptores (Germain e Kupfer, 2008). Estudos sobre o ritmo de secreção fisiológica mostram que a acrofase da serotonina (horário de maior probabilidade de ocorrência de níveis altos de sua síntese) ocorre pela manhã e a batifase (maior probabilidade de ocorrência de valores mínimos) à noite. A conversão de serotonina em melatonina envolve duas enzimas características da glândula pineal: a serotonina-N-acetil-transferase que converte a serotonina em N-acetilserotonina, e a 5-hidroxi-indol-O-metil-transferase, enzima responsável pela transferência do grupo metil da S-adenosil-metionina para o grupo 5-hidroxil da N-acetilserotonina, dando como resultado a N-acetil-5-metoxitriptamina ou melatonina. A N-acetiltransferase tem maior atividade à noite, quando ocorre a acrofase da melatonina (Monteleone et al., 2010).

Alguns tratamentos empregados para transtornos do humor alteram o sistema circadiano. Exemplos disso são: privação do sono, terapia com luz brilhante e, ainda, há dados que demonstram que muitos estabilizadores do humor, como lítio e valproato de sódio e os antidepressivos afetam o relógio biológico. Os estabilizadores de humor prolongam o período de muitos ritmos na *Drosophila*, nos roedores, nos primatas e em humanos. Este efeito no ritmo circadiano poderia envolver a inibição da GSK3 β (glicogênio-sintase-quinase 3 beta - um regulador central dos ritmos circadianos e um alvo do lítio) que modifica múltiplos membros do relógio molecular. Os ritmos circadianos são gerados ao nível molecular pelo gene Clock que dimeriza com o Bmal; e o dímero induz a expressão dos genes Per (Period) e Cry (Cryptochrome) a qual reprime a atividade Clock-Bmal. Além disso, Clock-Bmal, Per e Cry regulam a expressão de muitos outros genes, que dirigem as variações circadianas nas células (Germain e Kupfer, 2008, Partonen et al., 2007). Ratos transgênicos com superexpressão do gene da glicogênio-sintase-quinase-3 β (GSK-3 β), mostraram um comportamento depressivo. Ratos que tem uma mutação no gene CLOCK exibem comportamento mania-like bem como uma diminuição da necessidade de sono e uma hiperatividade motora, os quais podem ser revertidos pela administração crônica de lítio (Monteleone et al., 2010, Prickarts et al., 2006, Quiroz et al., 2004,). O valproato influencia a expressão de vários genes circadianos na amígdala (Monteleone et al., 2010; Svestka, 2008; Selvi et al., 2007).

Os antidepressivos tricíclicos geralmente encurtam a latência do início do sono e aumentam a duração do sono e quase todos os tricíclicos compartilham a propriedade de aumentar a latência do sono REM e diminuir a quantidade total de sono REM, o que contribui para normalizar a arquitetura do sono rompida que é característica de um subgrupo de pacientes deprimidos. Já os inibidores seletivos da recaptação de

serotonina (ISRS) tem mostrado modular a atividade do relógio biológico através do avanço de fase do disparo neuronal do NSQ e aumentar a expressão dos genes CLOCK e BMAL1 no hipocampo, depois da sua administração crônica (Monteleone et al., 2010).

A melatonina, o maior produto secretório da pineal e que contribui para a sincronização do ritmo circadiano, tem despertado interesse como possível alvo de tratamento antidepressivo (Berton e Nestler, 2009). Porém, em monoterapia, ela não apresenta efeitos antidepressivos. A agomelatina é um potente agonista dos receptores melatoninérgicos MT1 e MT2 e um antagonista dos receptores 5-HT_{2C}, os quais estão altamente expressos no NSQ. A agomelatina tem demonstrado restaurar o padrão de atividade em modelo animal de síndrome do atraso de fase bem como em modelo animal de estresse induzido (Monteleone et al., 2010).

Os achados de inúmeros estudos feitos por cientistas interessados na questão cronobiológica poderão ter implicações diagnósticas, fisiopatogênicas e terapêuticas, podendo, sobretudo alterar condutas de estudos clínicos sobre a relação de distúrbios dos ritmos e o curso dos transtornos de humor (Glass, 2001). Pode-se supor que a melhora da compreensão sintomatológica e prognóstica da doença auxiliaria também na redução dos custos do tratamento, pois atualmente os pacientes deprimidos classificados como refratários consomem a metade dos recursos governamentais dispensados para o tratamento do transtorno (Malhi, 2005; Greden, 2001).

6.3 Atividade-reposo

Para avaliação do ritmo atividade-reposo utiliza-se a actigrafia ou actimetria, exame realizado através de um equipamento semelhante a um relógio (actígrafo ou actímetro). Através de sua utilização é possível detectar movimentos do punho por meio de um sistema de acelerômetro. Trata-se de um equipamento utilizado para diagnóstico, pesquisa e estudo do ciclo sono-vigília ou do ritmo atividade-reposo, sendo possível traçar um gráfico deste ritmo.

A utilização do actígrafo está cada vez mais consolidada e validada e já sabe-se de suas limitações, principalmente em distinguir microdespertares noturnos de despertares completos. Por causa disso, o actígrafo é mais útil quando faz-se necessária uma visão mais global do problema apresentado pelo paciente, não se limitando a caracterizar somente o ciclo sono-vigília, visto que alguns modelos registram a variação da temperatura do punho e a exposição à luz (Telles et al., 2010).

Relatos publicados de replicação e validade das medidas de actigrafia geralmente indicam escores relacionados ao sono compatíveis com os registrados pela polissonografia em indivíduos normais e em alguns grupos de pacientes. A acurácia dos dados normalmente decresce quando há distúrbios do sono ou rupturas no sono. É útil para investigar diferenças entre grupos, variações no padrão de sono através do tempo, e efeitos de intervenções terapêuticas. O uso de diários de sono é essencial para auxiliar no registro e análise dos dados (Acebo e Le Bourgeois, 2006).

Em artigo que ressalta a utilidade da avaliação do ritmo atividade-reposo como um ótimo marcador da função endógena do relógio biológico, principalmente em estudos em que há isolamento social, em estudos das fases em turnos e estudos na área da psiquiatria, o autor considera que o ritmo atividade-reposo é melhor marcador do sistema circadiano do que cortisol ou atividade leucocitária que tanto interfere como é

afetada por mudanças fisiológicas periféricas (Lewy, 2000). O ritmo circadiano da atividade motora tem sido estudado em pacientes deprimidos tendo em vista o retardo psicomotor se constituir em um dos sintomas essenciais da depressão (Sobin e Sackeim, 1997; Sonenreich et al., 1991), sendo que as principais alterações observadas são a diminuição da amplitude circadiana e a presença de ritmos de diferentes frequências, principalmente um ritmo semicircadiano (12hs) (Aronen et al., 1996; Raoux et al., 1994; Teicher et al., 1993). Em estudo com adolescentes deprimidos observou-se uma correlação negativa entre a potência de 24h do ritmo de atividade e sintomas depressivos; a potência de 24h aumentou significativamente no momento de melhora dos sintomas depressivos (Teicher, 1995).

Uma avaliação por actimetria do ritmo atividade-repouso realizada em crianças e adolescentes com diagnóstico de Depressão Maior, mostrou que os deprimidos apresentavam menor nível de atividade e menor exposição à luz em comparação a controles saudáveis. Nos adolescentes e nas crianças meninas com Depressão houve redução na amplitude circadiana desse ritmo. Possivelmente esses resultados expressam a influência da idade e do sexo nesses parâmetros (Armitage et al., 2004). Outro estudo no qual foi avaliado o padrão de atividade motora em pacientes com Depressão Maior, não medicados, evidenciou-se menor nível de atividade motora e reduzida fragmentação da atividade durante o dia nos deprimidos, e ainda maior imobilidade durante o sono (Volkers et al., 2003) comparados com controles normais. Além disso, estudo que mediu a atividade motora e a variação diária na intensidade dos sintomas em pacientes deprimidos mostrou que o ritmo da atividade motora mensurada pela actimetria refletiu a variação diurna dos sintomas depressivos (Lemke, 1997). Portanto, a actimetria tem aspectos favoráveis como monitor preciso de atividade locomotora, parâmetro que pode ser sinal cardinal da gravidade dos transtornos psiquiátricos (Teicher, 1995). Há

evidências de que um baixo nível de atividade diária está diretamente relacionado à gravidade da Depressão, e a mudança nesse parâmetro pode mostrar o nível de melhora dos sintomas. Portanto, esse monitor simples e não invasivo pode ser útil para pesquisa em psiquiatria, com potencial aplicação no diagnóstico e mensuração da resposta terapêutica (Teicher, 1995).

A actigrafia não é apropriada para o diagnóstico de distúrbios do sono de causa respiratória ou de síndrome das pernas inquietas, mas pode ser adequada para examinar a variabilidade do sono de pacientes com insônia. Porém, vários estudos puderam correlacionar os registros de actigrafia com medidas de ritmo de melatonina e temperatura corporal. Este método pode ser útil para o diagnóstico da síndrome de avanço ou atraso de fase e distúrbios do sono em trabalhadores de turno. Porém, deve-se ter cuidado pois o ritmo atividade-repouso é suscetível ao efeito mascarador, portanto, nem sempre se acessa o marcapasso circadiano endógeno (Ancoli et al., 2003).

6.4 Temperatura corporal

A temperatura corporal é considerada um marcador robusto da ritmicidade circadiana pois apresenta oscilações conhecidas e estáveis, com período próximo a 24h. O ciclo sono-vigília, por exemplo, tende a ocorrer de forma sincronizada com as oscilações da temperatura. Assim, a elevação matinal da temperatura coincide com o início da vigília e a queda noturna acompanha o início do sono. Ela é predominantemente modulada pelo marcapasso circadiano e por atividades chamadas de mascaradoras, como sono, atividade física, mudanças posturais, temperatura do ambiente, refeições, e ciclo claro-escuro ambiental que mascaram as características do ciclo de temperatura endógena. Metade da amplitude da forma de onda observada na temperatura é atribuída ao efeito mascarador do ciclo atividade-reposo (Hiddinga, 1997; Wever, 1985). A anormalidade circadiana mais comumente observada é a elevação da média noturna da temperatura corporal, diminuindo a amplitude do período e avançando de fase, entretanto, essas alterações são confirmadas somente por alguns estudos (Monteleone, 2010; Germain e Kupfer, 2008). Pacientes deprimidos além de apresentarem temperatura maior à noite, também apresentam atraso na elevação da temperatura pela manhã em torno do despertar (Duncam et al., 1996; Nagayama et al., 1992). Uma normalização da temperatura corporal noturna anteriormente elevada tem sido vista em pacientes que melhoram do humor. Há também estudos mostrando que menores oscilações diurnas de humor estiveram associadas a maiores variações de temperatura (Barbini, 1998).

Em sujeitos experienciando episódio depressivo, mudanças noturnas de temperatura corporal tem sido inversamente correlacionadas a mudanças noturnas dos níveis de TSH (Monteleone et al., 2010).

O padrão gráfico da temperatura central (TC) e da temperatura do punho (TP) é como imagens num espelho, entretanto, as mudanças da TP precedem as da TC em aproximadamente uma hora. Perda de calor nas extremidades pode conduzir o ritmo circadiano da TC.

Confirmando os achados acima citados, Daimon e colaboradores comparam o ritmo de temperatura entre pacientes deprimidos e voluntários normais, e observaram amplitude diminuída e presença de componentes rítmicos ultradianos do ritmo de temperatura nos deprimidos (Daimon, 1992).

Em um outro estudo com deprimidos chamados “endógenos”, encontrou-se diminuição na robustez da periodicidade de 24h na temperatura corporal destes pacientes quando comparados a controles normais. Esta periodicidade de 24h enfraquecida do ritmo de temperatura apresentou correlação significativa com retardo psicomotor e aumento da atividade motora durante o sono (Van Londen et al, 2001).

Rausch e colaboradores avaliaram o aumento no meio extracelular de 5-HT, e observaram que houve aumento da temperatura corporal associado (Rausch et al, 2003). Os autores avaliaram a temperatura oral de 125 sujeitos (46 controles normais e 79 pacientes com Depressão Maior, não internados). Nenhum dos pesquisados utilizava medicações psicotrópicas. Oitenta e um sujeitos (68 deprimidos e 13 controles normais) tinham polimorfismo da 5-HTTLPR. Os pacientes deprimidos apresentaram aumento da temperatura corporal diária. Estes resultados podem corroborar a idéia de que haja um componente inflamatório no processo da depressão. Também há a sugestão de uma ligação entre alterações genéticas no transporte de 5-HT e a temperatura corporal.

Ao investigarem 41 pacientes com Depressão Maior e 25 sujeitos controles normais para avaliarem os níveis de vasopressina, atividade motora circadiana e a temperatura corporal durante 5 dias consecutivos, os autores deste outro artigo

encontraram que 22 % dos pacientes perderam a periodicidade de 24 horas da temperatura corporal, dado não encontrado nos controles (Van Londen et al., 2001).

Em um estudo para avaliar fase dos ritmos circadianos nos pacientes deprimidos foi detectado que a amplitude da temperatura corporal foi significativamente menor e o mesor foi mais alto nos pacientes deprimidos comparados aos sujeitos controles normais (Monk et al., 1994).

No ano de 1992, os autores de um estudo avaliaram o ritmo da temperatura de 9 pacientes com transtorno afetivo livres de medicação. Mediram esse ritmo durante o episódio depressivo e depois da melhora e compararam com 12 controles normais. Os pacientes com episódio depressivo tiveram temperaturas noturnas mais altas e diminuição na amplitude de 24 horas comparados com o período de melhora e comparados com os controles. Não houve evidência de que o mínimo da temperatura ocorreu mais cedo à noite nos deprimidos comparados com os controles. Entretanto, em 4 dos 7 pacientes, o mínimo da temperatura ocorreu mais cedo à noite durante o episódio depressivo comparado com o período de melhora (Avery et al., 1982).

7. Objetivos

7.1 Geral

Estudar o acoplamento entre os ritmos de atividade-reposo e temperatura cutânea em pacientes com diagnóstico de Depressão Recorrente em tratamento e pacientes em seu primeiro episódio de Depressão ainda sem tratamento e comparar com um grupo de controles saudáveis com o intuito de avaliar se a doença crônica altera ritmos biológicos diferentemente do episódio agudo e se o uso de medicação antidepressiva altera o padrão dos dois ritmos biológicos.

7.2 Específicos

1. Análise dos ritmos atividade-reposo e temperatura cutânea nos três grupos, através das seguintes variáveis: amplitude, acrofase, mesor, análise espectral.
2. Análise da relação e acoplamento entre os ritmos de atividade-reposo e temperatura cutânea em cada um dos grupos;

8. Metodologia

O estudo seguiu um desenho transversal e foi realizado na cidade de Porto Alegre. Vinte pacientes do sexo feminino, deprimidas, com idades entre 18 e 60 anos foram selecionadas na unidade básica de saúde (UBS)- bairro Santa Cecília. As voluntárias deprimidas não-medicadas primeiramente passavam pela triagem com um clínico e as que apresentavam quadro depressivo eram encaminhadas para atendimento psiquiátrico na rede pública e para avaliação por psiquiatras do Laboratório de Cronobiologia para a inclusão na pesquisa, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), caso apresentassem os critérios de inclusão (sem prejuízo do tratamento na rede pública). As 10 pacientes com Depressão Recorrente foram selecionadas na mesma unidade quando vinham realizar consulta clínica, estas estavam utilizando medicação antidepressiva. Para a seleção das controles saudáveis, realizada entre funcionárias do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, utilizou-se o Self Report Questionnaire-20 (SRQ-20) nas voluntárias. Esse instrumento é utilizado para rastreamento de participantes potencialmente saudáveis em nível de comunidade. A versão brasileira do SRQ-20 é utilizada como screening para transtornos psiquiátricos menores, tais como somatização, humor depressivo/ansioso e pensamentos depressivos (Mari et al., 1986). Consta de 20 perguntas do tipo sim ou não. Escores mais elevados indicam maior probabilidade de transtorno mental. Os pontos de corte para a população brasileira foram de 7 ou 8 para as mulheres. A sensibilidade encontrada foi de 83%, e a especificidade de 80%. Todas as voluntárias incluídas eram do sexo feminino.

O diagnóstico de Depressão foi realizado através do SCID e CID10. Os sintomas depressivos foram acessados através das escalas Beck, MADRS e Hamilton. A escala de HAM-D (Hamilton, 1960) é baseada em 21 perguntas, com a pontuação

final, variando de 0 a 62. Os doentes com contagens de HAM-D de 11 — 17 foram classificados como tendo depressão leve, de 18 a 24, depressão moderada e aqueles com uma pontuação superior a 25 como um episódio depressivo grave (Paykel, 1999. Okuda et al., 2010). O Inventário de Depressão de Beck (BDI) (Beck et al., 1996) é uma escala de auto-relato que pode ser usada como um questionário de triagem para avaliar os sintomas cognitivos, afetivos e somáticos de depressão (Lasa et al., 2000). A escala BDI inclui 21 itens. A cada pergunta é atribuída uma pontuação variando de 0 (nenhum sintoma de Depressão) a 3 (graves sintomas de Depressão). A pontuação total varia de 0 a 63. O ponto de corte para rastreio de Depressão é de 0 a 9 pontos para quem não tem a patologia ou apresenta sintomas mínimos. De 10 a 16 para sintomas depressivos leves. De 17 a 29 para sintomas depressivos moderados; e de 30 a 63 para sintomas depressivos graves, como descrito na literatura (Lasa et al., 2000). A Escala de Montgomery e Åsberg (MADRS) contém 10 perguntas que variam de 0 a 6 pontos, cada uma. A pontuação final varia de 0 até 60 pontos. O quartil mais alto, 8, foi utilizado como ponto de corte para classificar pacientes em termos de intensidade de sintomas depressivos. Indivíduos com um escore ≥ 8 foram classificados como tendo sintomas depressivos de moderado a intensos, e aqueles com escore ≤ 8 foram classificados como tendo sintomas depressivos leves ou ausentes.

A décima paciente selecionada do grupo de deprimidas no seu primeiro episódio não entregou o actímetro em tempo hábil de seus dados serem analisados.

Os ritmos de temperatura e atividade-reposo foram avaliados pelo actímetro. O modelo utilizado neste trabalho foi um tempatilume[®] ou Act 1.1 (Cebrasil, Inc.), que mede a atividade, temperatura cutânea e exposição à luz ambiente (que também foi avaliada nas participantes da pesquisa). Ele contém um acelerômetro que é capaz de registrar movimentos com uma força resultante mínima de 0,01 g, e sensores de

temperatura e luminosidade. Toda a comunicação com o actímetro é feita usando um leitor do tempatilume ® (Cebrasil, Inc.) que é conectado a um computador através de uma porta usb. O software utilizado foi específico do Tempatilume ® (Cebrasil, Inc.). Os dados foram registrados de 1 em 1 minuto. Depois, foram descarregados no computador no formato txt e então foram processados pelo programa El Temps. O actímetro foi usado no pulso não-dominante durante 7 dias.

As variáveis numéricas foram analisadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar se tinham distribuição normal. As comparações dos dados sócio-demográficos e os parâmetros de ritmos foram analisados através da ANOVA/Tukey com Post hoc. O coeficiente de correlação de Rank-Spearman foi utilizado para analisar a correlação entre temperatura e atividade, pois esses dados não apresentaram distribuição normal. As diferenças entre os dois grupos de deprimidas foram analisadas pelos teste t de Student para amostras independentes. Com relação às variáveis categóricas, o teste qui-quadrado foi aplicado para comparação dos três grupos, porém, não houve significância nos resultados.

Crítérios de exclusão foram a utilização de benzodiazepínicos, diuréticos, comorbilidade psiquiátrica, gravidez, desordem clínica crônica descompensada e abuso ou dependência de álcool ou drogas ilícitas. Houve pareamento para idade entre os grupos de deprimidas e o grupo controle. Os dados foram coletados por assistentes treinados. As pesquisadas completaram as avaliações individualmente, seguindo instruções padronizadas.

Tratamento dos dados

Para analisar o componente rítmico foram plotados actogramas para cada fase de temperatura e atividade. Também os dados foram analisados pelo teste de Cosinor para obter a amplitude, acrofase e mesor. Análise de Fourier foi utilizada para avaliar a potência do primeiro harmônico. Foi calculado o ritmo circadiano de cada variável e para cada grupo, ajustando os dados para uma curva sinusoidal de período de 24 horas, obtendo sua amplitude, acrofase e mesor. Além disso, o periodograma de Sokolove & Bushell (1978) também foi calculado. Este teste fornece informações sobre os ritmos significativos e a porcentagem de variação (PV) explicada por eles. O PV pode ser considerado como um indicador de estabilidade do ritmo. Para estudar as diferenças de acrofases entre os grupos, foi utilizada a análise de Rayleigh que quantifica também a existência de uma tendência no grupo. O agrupamento de acrofases para cada grupo e cada variável foi calculado por meio de teste z de Rayleigh para estatísticas circulares.

Para estudar a relação entre temperatura e atividade em cada indivíduo, os dados foram avaliados durante o dia e a noite separadamente.

Para todas as análises, o significado estatístico foi fixado a $P = 0,05$. Os dados foram analisados usando a versão 16.0 do SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA).

9. Aspectos Éticos

O estudo seguiu as condições estabelecidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e foi submetido à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do HCPA, abrangendo os princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não-maleficência, veracidade e confidencialidade, sob o protocolo de número 08-482.

Este estudo envolveu somente riscos associados ao questionamento, obtenção de informações e uso do actímetro.

Todos as pacientes assinaram o termo de consentimento informado (ANEXO) previamente ao estudo. Foi assegurada a ausência de desvinculação da concordância em participar do estudo com a continuidade do atendimento na unidade pública de saúde.

10. Artigo

Temperature and Activity Rhythm in Depression

Trinitat Cambras Riu¹, Antoni Diez-Noguera¹, Cláudia Ávila Moraes², Regina Schimitt², Giovana Dantas de Araujo³, Maria Paz Loayza Hidalgo⁴

1-Laboratório de cronobiologia do departamento de fisiologia. da faculdade de Farmácia, da Universidade de Barcelona

2-Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas UFRGS- Laboratório de Cronobiologia do HCPA

3- Pós-doutora em Medicina: Psiquiatria –Laboratório de Cronobiologia do HCPA

4- Professora do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Coordenadora do Laboratório de Cronobiologia do HCPA

e-mail para contato: clauamoraes@gmail.com

ABSTRACT

Individuals differ in their preferences as to the time to allocate periods of sleep and activity. These interindividual differences are due partly to the biological clock which controls functions related to gene expression, hormone secretion, body temperature, behavioral and cognitive functions such as sleep-wake cycle. Changes of circadian rhythms in Depression may be explained by the loss of power or stability circadian observed by decreasing the amplitude of the rhythms and the higher number of frequencies or ultradian rhythms (rhythms with periods less than 20h). Furthermore, harmonization of organic rhythms with the environmental cycles shows that the behavioral and physiological rhythms are linked to environmental cycles to the survival of the species. However, the lack of synchronization between the cycles can be decoded by physiological systems as a stressor capable of starting, accelerating, perpetuate and exacerbate neuropsychiatric symptoms, since the rhythms are integrated into cellular endocrine basic rhythms, by building networks rhythmic structural and functional.

Method Were evaluated 10 patients with Major Depression first episode, 10 patients with Recurrent Depression, 10 healthy controls, all women. The diagnosis of Depressive Disorder was conducted through the SCID and CID 10. The biological

rhythms as temperature, activity-rest were measure with the actímetro Act 1.1 for 7 days. Exposure to light also was evaluated. Socio-demographic data and parameters of rhythms were analyzed by ANOVA/Tukey's test. Spearman Rank was used to analyze the correlation between temperature and activity. The differences on scales scores between the two group of depressed patients were analyzed by Student's t test for independent samples. Chi-square was used to analysed categorical variables. Depressive symptoms were assessed by the Beck, MADRS and Hamilton Depression Scale

Results A significant difference in activity and temperature amplitude was found. Depressive patients presented higher amplitude temperature, and lower amplitude of activity than healthy subjects. Also, the correlation between temperature and activity in depressive subjects present higher difference during day and night than healthy subjects. There was no significant difference between depressive patient in the first episode and depressive patient with Recurrent Depression in analyses of rhythms

Discussion This study had the following limitation: the sample heterogenicity, a cross sectional design that reduces external validity, therefore no causal relation can be establish between circadian rhythm and Depression. Our results reinforce the hypothesis that circadian rhythm may be factor that underline mood disorder. Therefore, the study of coupling between the rhythm activity-rest and temperature can be useful for diagnosis and therapy, for depressive disorder may be associated with a situation of uncoupling (desynchronization) of biological rhythms such as temperature and activity-rest. This could be predictive of diagnosis, and treatment response.

Key words: depression, temperature, activity, light, circadian rhythm

1.INTRODUCTION

In public health, mood disorders are among the most important mental disorders. Among clinically diagnosed disorders depression is a prevalent condition. In urban samples, the lifetime prevalence of Depression was estimated to be as high as 25.1% (18.5% for man and 31.5% for women (1). The prevalence of Depression reported at a certain time point for different countries are similar, in Canada 8.2%, in United States 8.7%, in Europe 8.6%, and in south of Brazil 10% (2). Depression is debilitating and potentially fatal. This disorder is multifactorial and most likely reflects an adaption to changes in monoaminergic neurotransmission.

The pathophysiology of Depression is a complex process involving chronic changes in monoaminergic (noradrenaline, serotonin and dopamine) neurotransmission (3). The pharmacological effects of most antidepressants are associated with increased availability of serotonin and/or noradrenaline within the synaptic cleft, occurring within a short time interval and consequent to blockade of neurotransmitter uptake. Since pineal melatonin synthesis is a direct result of sympathetic output, pineal gland production of melatonin is, in various ways, well suited to understand how the depressive symptoms can be related to circadian mechanism. Darkness sequentially stimulates the hypothalamic suprachiasmatic and paraventricular nuclei, which, via a polysynaptic pathway, activate the intermediolateral column of the medulla. This region projects to the superior cervical ganglia, triggering sympathetic output (4) Melatonin output is a direct function of β -adrenergic stimulation, which triggers the cyclic AMP-protein kinase A (PKA) pathway, and in humans this phosphorylates the key enzyme in melatonin synthesis (aryl-alkyl N-acetyltransferase; AA-NAT), impairing its degradation by the proteasome (4). AA-NAT converts serotonin into N-acetylserotonin, which is methylated by the constitutively expressed enzyme, hydroxy-

indole-O-methyltransferase (HIOMT), to melatonin. Also, the clinical benefit of exogenous melatonin appears to be substantial in experimental model of Depression (5) and in patients with SAD or Delayed Sleep Phase Syndrome (DSPS) (6,7).

One of the first circadian theories for Major Depressive Disorder posited that the endogenous circadian pacemaker is set abnormally early (misaligned) with respect to the timing of sleep (8,9). Likewise, altered sleep-wake-time patterns are associated with seasonal affective disorders (SAD) and Major Depression (10,11,12). SAD is also associated with internal circadian misalignment between those rhythms related to the sleep-wake cycle and those that are more tightly coupled to the endogenous circadian pacemaker located in the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus (13). Lewy et al. have been tested the circadian phase shift hypothesis for patients with winter depression and concluded that the prototypical SAD patient is phase delayed, whereas a less well defined subgroup may be phase advanced¹³. In accordance with it, bright light exposure showed efficacy in the seasonal depression treatment (14).

Moreover, since patients with depressive episodes present daytime mood variation, alteration of the sleep-wake pattern, and of the circadian secretion of cortisol, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), and temperature (10), besides nocturnal changes of body temperature has been inversely correlated to changes nightly TSH levels (15).

Another hypothesis that was raised related to the association between Depression and circadian system is the desynchronization in mood disorders that may be underlined by the disruption of the circadian clock output from gene expression, hormone secretion, body temperature, to disturbed cognitive and behavioural functions. This disruption is also reflected in response to external environmental cues for the synchronization of the clock, resulting in altered sleep-wake pattern (16).

Therefore, three variables are important to be studied in depressed patient (i) light exposure (ii) activity rhythm and (iii) temperature rhythm for this reason we design a study to compare the rhythm of these three variables among healthy subjects, depressive patient in their first episode and depressive patient who are used antidepressant drugs.

2.METHODS

Sample characteristics

The investigation followed a cross-sectional design, and was performed in the city of Porto Alegre, which is located in the extreme south of Brazil (30° 05' South and 51° 10' West). The study followed the conditions laid down in Resolution 196/96 of the National Health Council (CNS) and was submitted to the National Commission of Ethics in research of HCPA, with protocol 08-482, covering the bioethical principles of autonomy, beneficence, non-maleficence, veracity and confidentiality, and all participants signed an informed consent form.

Twenty patients aged between 18 and 60 years were selected by clinical physicians at the municipal primary health care units. The volunteers were referred psychiatric treatment in health public service and for psychiatrists belonging to Chronobiologia Lab at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Ten patients meet criteria to depressive episode and first episode so they not used antidepressant previously. Ten patients were diagnostic as Major Recurrent Depression, and were using antidepressant.

None of the patients performed shift work or traveled transmeridionally during the month preceding the study. Exclusion criteria were the use of beta-blockers,

diuretics, severe psychiatric co-morbidity, pregnancy, chronic clinical disorder, and alcohol or illicit drug abuse. A patient not submitted timely actímetro be parsed.

The subject in control group were matched with depression group in age and exclusion criteria were also diagnose of mood disorders and used of psychopharmacological drugs, besides serious psychiatric pathologies. All voluntaries were woman. The data were collected by trained research assistants. Respondents completed the assessments individually, following standardized instructions.

Instruments

Included voluntary employees of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre as healthy controls. They were sorted with Self Report Questionnaire-20 (SRQ-20). This instrument is used for tracking potentially healthy participants at the community level. The Brazilian version of SRQ-20 is used as a screening for psychiatric disorders, such as somatization, depressive/anxious mood and depressive thoughts (2). It consists of 20 questions yes or no. Higher scores indicate a higher probability of mental disorder. The cut-off points for the Brazilian population were 7 or 8 for women. The sensibility found was 83%, and the specificity of 80%.

Assessment of depression

Structured Clinical Interviews for SCID and CID -10 were conducted by trained interviewers to confirm the diagnosis of Depression. Depressive symptoms was assessed using the Hamilton Depression Scale (HAM-D), Beck Depression Inventory and Montgomery and Åsberg Scale. The HAM-D scale (17) is based upon 21 questions, with the final score ranging from 0 to 62. Patients with HAM-D scores of 11–

17 were classified as having mild depression, 18–25 as moderate depression, and those with a score higher than 25 as in a severe depressive episode (18).

The Beck Depression Inventory (BDI)(19) is a self-report scale that can be used as a screening questionnaire to assess the cognitive, affective, and somatic symptoms of depression (20). The BDI scale includes 21 items; each question is assigned to a score ranging from 0 (no symptom of depression) to 3 (severe symptoms of depression), which was validated in Brazil (20). Total score ranged from 0 to 63. The Depression screening cut off was 0 to 9 points for non- or minimal depressive symptoms; 10 to 16 for mild depressive symptoms; 17 to 29 for moderate depressive symptoms; and 30 to 63 for severe depressive symptoms, as described on the literature (20).

Montgomery and Åsberg (MADRS) scale contains 10 questions ranging from zero to 6 points. The final score ranges from zero to 60 points. An intraclass correlation of 0.96 was observed for the agreement between different evaluators. The highest quartile, which was 8, was used as the cut-off point to classify patients in terms of moderate–intense or absence/mild depressive symptoms. Individuals with a score >8 were classified as having moderate–intense depressive symptoms, and those with a score ≤ 8 were classified as having absence or mild depressive symptoms.

Assessment of temperature and activity-rest rhythm

The rhythm variables were assessed by actimetro. The actimetro model used in this work was a tempatilume® (Cebrasil, Inc.) or Act 1.1, which measures activity, temperature and ambient light exposure. Tempatilume® is an activity monitor designed for long term monitoring of gross motor activity in human subjects. It contains an accelerometer that is capable of sensing any motion with a minimal resultant force of 0.01g. All communication with the actimetro is accomplished using a tempatilume

reader® (Cebrasil, Inc.) that is connected to a computer via an usb port. The epoch length was 1 min. The software used was the Tempatilume Rhythm Analysis® (Cebrasil, Inc.). The data were converted into a .txt format that could be processed by the El Temps Program. The subjects wore wrist actimetro with a light sensor for 7 days.

Data treatment

To analyzed the rhythmic component were plotted actogramas for each stage the of temperature and activity. Also the data were analysed by cosinor test in order to obtain the amplitude, acrophase and mesor. Fourier analysis was used to analyse the potency of the first harmonic. To examine the oscillations of the rhythms we used the periodogram of Sokolove & Bushell (1978)(24). These tests also obtained information on the periods of different rhythms, and the percentage of variance explained by it. To study the relationship between temperature and activity rhythm the data were analysed during the day and night separately.

Statistical analysis

Data were expressed as means \pm SEM or SD. The data and the parameters calculated were tested by One-way ANOVA/Tukey's test in order to identify differences among groups. For all analyses, statistical significance was set at $P = 0.05$, with a two-tailed hypothesis. To compare two depressive groups, data were tested by Student's t tests for independent samples. Data were analyzed using SPSS version 16.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

3.RESULTS

Comparison socio-demographic among groups are presented in Table 1. The acronyms mean HS=healthy subjects, DWM=depressive patients without medication and DWithM=depressive patients with medication. There was no significant difference among groups in variables age ($p=0.30$) and income (in Reais)($p=0.08$). Regarding schooling (years of study), there was significant difference between the healthy controls and the depressed patients with medication ($p = 0.001$). The temperature amplitude was significantly higher in depressive patient ($p=0.005$) (Table 3), but the activity amplitude was lower comparing with healthy subjects ($p<0.0001$)(Table 3). Comparing the potency of the first harmonic of temperature, activity and light exposure among groups, the depressive patients who are used antidepressant showed the higher temperature potency ($p=0.004$) compared with healthy subjects (Table 4 and figure 2).

As expected, the peripheral temperature was highest during the night (figure 1) and highest values of peripheral temperature are correlated with lower intensity of light (figure 5). Moreover, the highest intensity of activity was during the day (figure 1) showed an positive correlation with the intensity of light (figure 4). Comparing the mean value of diurnal and nocturnal temperature among groups we can observed that depressive individual present greater fall than healthy people (figure 1). Comparing the mean value of diurnal and nocturnal activity, the healthy subjects showed greater fall than depressive. Also patients without use of antidepressant presented a higher variability (SE) than patients with use of antidepressant (figure 1).

The comparison of acrophases (rad) by Rayleigh analysis demonstrated no differences in temperature, activity and light achrophase among groups (figure 3).

Table 1 – Social-demographic characteristics of the groups – mean \pm SD of age, schooling and income

Groups n=10	Age		Schooling (in years of study)		Income (Reais)	
HS	37.70 \pm 7.83		17.30 \pm 5.07*		8,070 \pm 11,641	
DWM	44.00 \pm 12.44		13.50 \pm 5.29		1,876 \pm 1,210	
DWithM	43.80 \pm 10.02		8.70 \pm 5.01*		1,850 \pm 1,201	
	p=0.28		p=0.002*		P=0.08	
	F=1.30		F=7.05		F=2.78	
Groups n=10	Work		Smoke		Clinical Disease	
	n	%	n	%	n	%
HS	10	100	0	0	6	60
DWM	6	60	0	0	6	60
DWithM	5	50	3	30	8	80

*significant difference ANOVA/Tukey

For categorical variables: Chi-square without significant difference in clinical disease

HS-healthy subjects DWM-depressive patients without medication DWithM-depressive patients with medication

Table 2- Comparison of scores Depression's scale among groups of depressive patients without and with medication respectively (DWM and DWithM)

	DWM	DWithM	<i>T</i>	<i>p</i>
	Mean ± SD	Mean ± SD		
BDI	17.90±2.8	32.27±4.3	-2.78	0.013*
Hamilton	17.40±4.8	25.18±9.27	-2.45	0.027*
Montgomery Asberg	21.50±5.08	23.00±9.76	-0.5	0.66

*significant difference– Student's t test for independent samples

Table 3 - Differences of amplitude, acrophase and mesor of temperature, activity and exposure to light among groups after cosinor analysis

	DWM	DWithM	HS	<i>f</i>	<i>p</i>
	Média ± SE	Média ± SE	Média ± SE		
Amplitude of temperature	2.86 ± 0.51 ^b	2.10 ± 0.30 ^b	1.15 ± 0.13 ^a	6.47	0.005*
Mesor of temperature	29.85±0.54	29.81±0.49	30.34±0.54	0.32	0.73
Acrophase of temperature	1.3 0.26	1.4 0.47	2.61 0.75	1.9	0.3
Amplitude of activity	93.82 ± 19.31 ^b	53.06 ± 4.17 ^b	150.42 ± 8.78 ^a	18.54	<0.0001*
Mesor of activity	98.04±19.17 ^b	59.57±5.10832 ^b	180.52±12.31 ^a	23.31	<0.0001*
Acrophase of activity	4.31 0.21	4.08 0.12	3.64 0.36	1.77	0.19
Amplitude of exposure to light	49.06 ± 20.41	21.97 ± 3.82	60.21 ± 19.15	1.56	0.23
Mesor of exposure to light	32.48±13.92	14.14±2.31	37.05±10.74	1.11	0.9
Acrophase of exposure to light	3.4 0.36	3.38 0.076	3.32 0.34	0.02	0.98

*statistic significative - Post hoc Tukey's test, a≠*b

HS-healthy subjects DWM-depressive patients without medication DWithM-depressive patients with medication

Table 4 - Differences of average power of first harmonic of temperature, activity and exposure to light among the groups

	DWM	DWithM	HS	<i>f</i>	<i>p</i>
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD		
TempP	12.30±2.15	16.12±2.51*	5.82±1.26*	6.74	0.004*
ActiviP	51.33±4.82	48.47±3.99	43.42±3.45	0.96	0.40
Expos.LightP	14.47±4.32	9.70±2.18	13.25±2.9	0.62	0.55

*significant difference

HS-healthy subjects DWM-depressive patients without medication DWithM-depressive patients with medication

Figure 1-Graphic of diurnal and nocturnal temperature and activity for groups

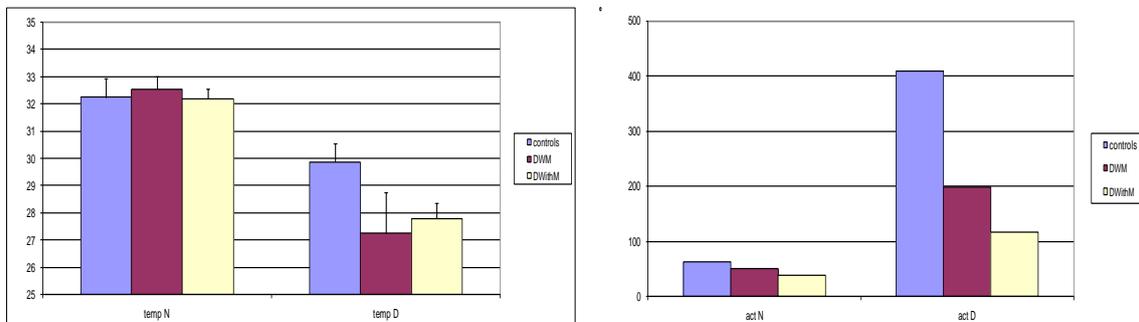
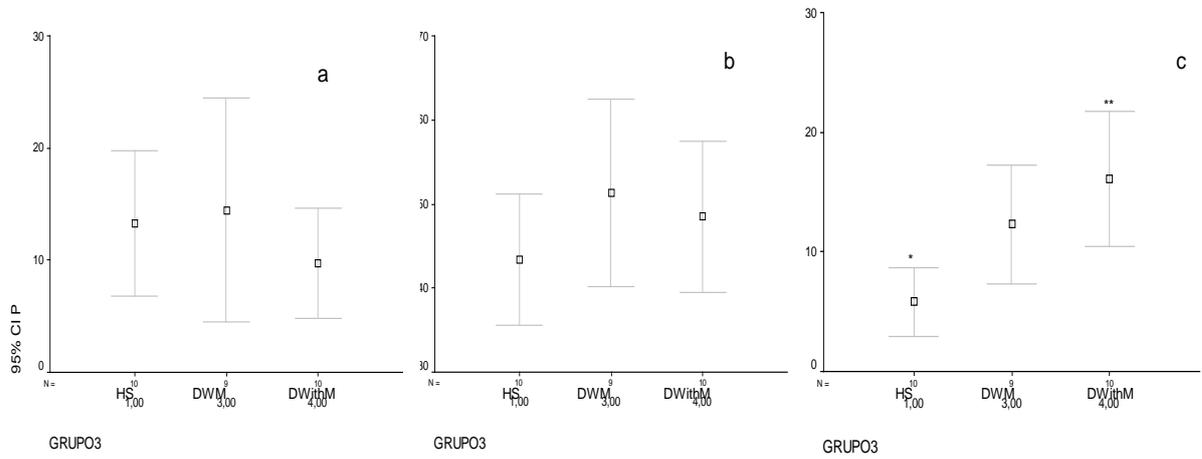


Figure 2-Error Bar of the power of first harmonic of exposure to light, temperature and activity among groups



a = light exposure

b = activity

c = temperature

HS=healthy subjects DWM=depressive patients without medication DWithM=depressive patients with medication

*/** significant difference among groups

Figure 3: Comparison of acrophases (rad) by Rayleigh analysis

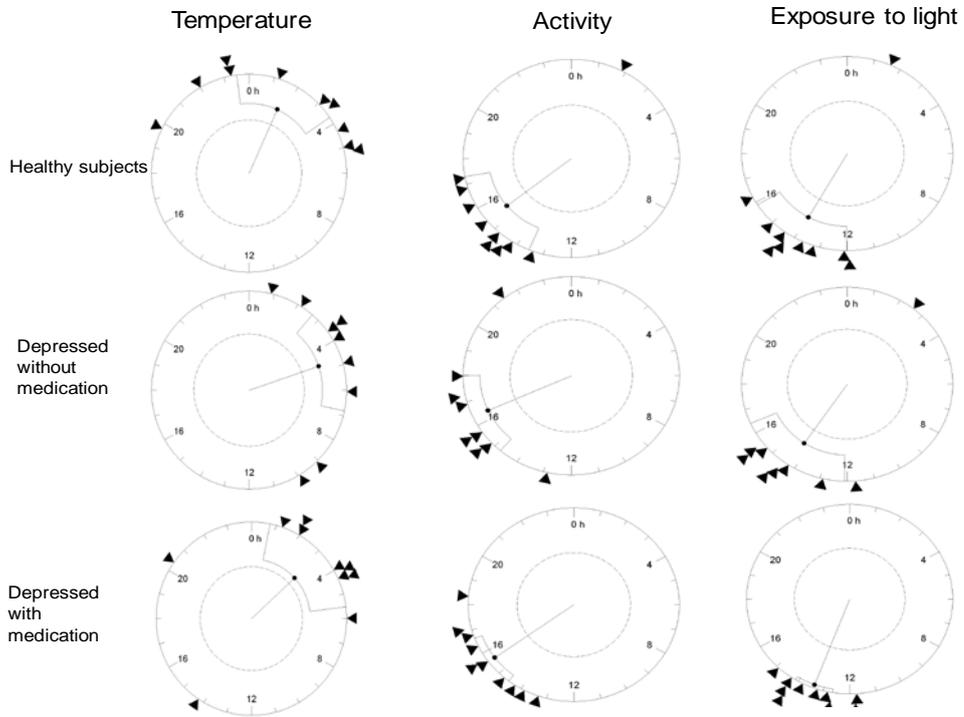


Figure 4-Delta among acrophases of light and activity

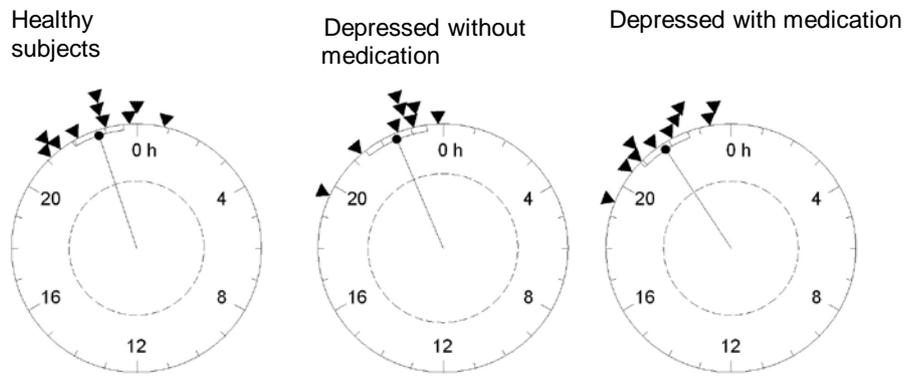
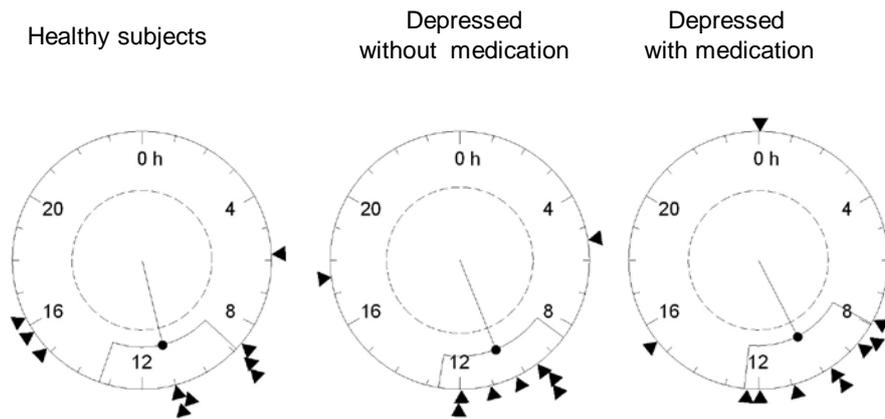


Figure 5 – Delta among acrophases of light and temperature



4.DISCUSSION

The depressed patients in the first episode showed lower scores on scales Beck and Hamilton ($p = 0.013$; 0.027 respectively). This is according to the literature studies note that patients with chronic depression have more severe symptoms than patients in the first episode²². In our sample depressive patients presented higher temperature amplitude than healthy subjects, in spite of the use of antidepressant ($p=0,006$) and lower activity amplitude and mesor ($p<0,0001$) than healthy subjects. But analysed the correlation between temperature and activity, healthy subject demonstrated less difference between day and night, than maybe the higher activity in healthy people can mask the temperature rhythm. An explanation for increase circadian amplitude in depressive patients is the increase of entrainment to by external *zeitgebers*, probably for the maintenance of only robust social and biological *zeitgebers* that are essential for life (22). Thus elevated nocturnal temperature is reported by some authors, whereas blunting of or no changes in temperature rhythm is noted by others.

The difference in the moment that depressed patients are assessed may be another reason for the difference in results. Probably, health subjects that showed a predisposition to present some minor disorder psychiatric, can present a relatively low-amplitude, would expect such rhythms to be more vulnerable to perturbation by internal or external influences, since the stability of circadian system may be positively correlated with amplitude. And this may trigger the mood alteration, for example. Once installed the episode, as adaptability, the patients decrease their activity and temperature increase, keeping only essential routine to survive.

In this study we evaluate the effect of the use of antidepressant because some cross-sectional study was demonstrated a variety of treatment including tricyclic antidepressant, ECT, bright, light, sleep deprivation, and phase-advance treatment, have been reported to increase circadian amplitude of temperature, cortisol, or THS in patients.

We raised the hypothesis that psychopharmacological drug can provoke a decrease in rhythm interindividual variability (SE), than probably the less SE founding in patients is related to the use of antidepressant or to the chronicity of the disorder. A second hypothesis to be test in longitudinal studies is that there is a balance in circadian rhythm to adapt the sick subjects in order to maintain the energy to survival.

The findings of research on amplitude of the temperature rhythm in depressed patients are inconsistent, perhaps reflecting differences in the population of depressed patients studied.

5.CONFLICT OF INTEREST

The study's authors declare no conflict of interest.

6. BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

1. Patten SB. Re: Effectiveness of antidepressants. *Can J Psychiatry*. 2007 Nov;52(11):750.

2. Mari JJ, Williams P. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of Sao Paulo. *Br J Psychiatry*. 1986 Jan;148:23-6.

3. Lucki I, O'Leary OF. Distinguishing roles for norepinephrine and serotonin in the behavioral effects of antidepressant drugs. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 4:11-24. Review.

4. Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev*. 2003 Jun;55(2):325-95. Review.

5. Detanico BC, Piato AL, Freitas JJ, Lhullier FL, Hidalgo MP, Caumo W, Elisabetsky E. Antidepressant-like effects of melatonin in the mouse chronic mild stress model. *Eur J Pharmacol*. 2009 Apr 1;607(1-3):121-5. Epub 2009 Feb 26.

6. Rahman SA, Kayumov L, Shapiro CM. Antidepressant action of melatonin in the treatment of Delayed Sleep Phase Syndrome. *Sleep Med*. 2010 Feb;11(2):131-6. Epub 2009 Dec 30.

7. Germain A., Kupfer D.J. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol.* 2008 Oct; 23(7): 571-585.
8. Wehr T, Goodwin FK. Tricyclics modulate frequency of mood cycles. *Chronobiologia.* 1979 Oct-Dec;6(4):377-85.
9. Kripke DF, Mullaney DJ, Messin S, Wyborney VG. Wrist actigraphic measures of sleep and rhythms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1978 May;44(5):674-6.
10. Soria V, Urretavizcaya M. [Circadian rhythms and depression]. *Actas Esp Psiquiatr.* 2009 Jul-Aug;37(4):222-32. Review.
11. McClung CA. Role for the Clock gene in bipolar disorder. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2007;72:637-44. Review.
12. Lewy AJ, Sack RL, Miller LS, Hoban TM. Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science.* 1987 Jan 16;235(4786):352-4.
13. Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS, Bauer VK. The circadian basis of winter depression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 May 9;103(19):7414-9. Epub 2006 Apr 28.
14. Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectr.* 2005 Aug;10(8):647-63; quiz 672. Review.

15. Monteleone P, Martiadis V, Maj M. Circadian rhythms and treatment implications in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Aug 5.
16. Roenneberg T, Merrow M. The network of time: understanding the molecular circadian system. *Curr Biol*. 2003 Mar 4;13(5):R198-207. Review.
17. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:56-62.
18. Blanco C, Okuda M, Markowitz JC, Liu SM, Grant BF, Hasin DS. The epidemiology of chronic major depressive disorder and dysthymic disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2010 Dec;71(12):1645-56.
19. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*. 1996 Dec;67(3):588-97.
20. Lasa L, Ayuso-Mateos JL, Vázquez-Barquero JL, Díez-Manrique FJ, Dowrick CF. The use of the Beck Depression Inventory to screen for depression in the general population: a preliminary analysis. *J Affect Disord*. 2000 Jan-Mar;57(1-3):261-5.
21. Gorenstein C, Moreno RA, Bernik MA, Carvalho SC, Nicastri S, Cordás T, Camargo APP, Artes R, Andrade L. Validation of portuguese version of social adjustment scale on brazilian sample. *Journal of Affective Disorder* 2002;69:167-175.

22. Aschoff J. On the perception of time during prolonged temporal isolation. H. Neurobiology 1985;4:41-52.

23. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – CID 10.

24. Sokolove PG, Bushell WN. The chi square periodogram its utility for analysis of circadian rhythms. J Theor Biol 1978. 131-160.

11. Considerações Finais

Neste estudo a amostra foi constituída de 20 pacientes deprimidas, sendo 10 em primeiro episódio de Depressão ainda sem tratamento antidepressivo e 10 com Depressão Recorrente, em tratamento. Como grupo controle, foram selecionadas 10 voluntárias saudáveis, trabalhadoras do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todas as participantes eram mulheres. Os três grupos tiveram pareamento para idade. As pacientes deprimidas em primeiro episódio apresentaram escores mais baixos nas escalas Beck e Hamilton ($p=0,013$ e $0,027$), comparando com as pacientes com Depressão Recorrente, em conformidade com estudos que observam que pacientes em Depressão Recorrente apresentam sintomatologia mais severa do que pacientes em primeiro episódio (Roca et al., 2011).

Considerando a amostra, a amplitude de temperatura apresentou-se mais alta nas pacientes deprimidas, independente do uso ou não de medicação antidepressiva ($p=0,006$). Comparando a amplitude da atividade, as controles saudáveis apresentaram maiores índices ($p<0,0001$) do que as deprimidas; porém, analisando temperatura e atividade durante o dia e à noite, as controles saudáveis demonstraram maior queda da atividade à noite. O dado de que as controles obtiveram menor amplitude de temperatura pode ser pela atividade maior deste grupo, mascarando o ritmo da temperatura. Também podemos pensar que as controles saudáveis podem apresentar sintomas subclínicos de estresse ou outra desordem psiquiátrica menor, e com isso, poderiam alterar seu ritmo de temperatura.

Com relação ao objetivo geral do estudo, os três grupos apresentaram acoplamento dos ritmos temperatura cutânea e atividade-reposo.

Neste estudo, nós verificamos o efeito do uso do antidepressivo porque estudos demonstram um aumento da amplitude circadiana da temperatura, do cortisol, ou do TSH em pacientes tratados. Na nossa amostra, não houve diferença significativa nos ritmos entre os dois grupos de deprimidas. Houve uma tendência das deprimidas recorrentes em apresentar maior potência do primeiro harmônico da temperatura comparando com as de primeiro episódio, mas não significativamente diferente. Já comparando com as sujeitos saudáveis, as deprimidas tratadas apresentaram diferença significativa. Esse dado nos faz pensar que a medicação antidepressiva pode funcionar como um estabilizador de ritmos biológicos, ou este achado deve-se à cronicidade da doença. Pode haver um balanço no ritmo circadiano para adaptar os sujeitos doentes com o intuito de manter a energia para a sobrevivência.

Os achados desta pesquisa em termos de amplitude da temperatura e atividade em pacientes deprimidas são inconsistentes, talvez refletindo as diferenças (tipo de atividade, anos de escolaridade) nos grupos de deprimidas estudadas. Além disso, *zeitgebers* sociais também não foram controlados; e estes são importantes mascaradores ou arrastadores de ritmos como atividade.

Sugerimos que estudos longitudinais com maior controle de variáveis sejam realizados na avaliação de ritmos biológicos.

Uma outra questão importante que pudemos observar com este estudo, é que alguns modelos de actímetros apresentam deficiências de medição dos ritmos, manuais pouco esclarecedores e manutenção deficiente, ficando a sugestão de aperfeiçoamento de um aparelho que é tão útil no campo das pesquisas em Cronobiologia.

12. Referências Bibliográficas

1. Acebo C, Le Bourgeois MK. Actigraphy. *Respir Care Clin N Am*. 2006 Mar;12(1):23-30, viii.
2. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep*. 2003 May 1;26(3):342-92. Comment in: *Sleep*. 2005 Aug 1;28(8):1017-8.
3. Armitage R, Hoffmann R, Emslie G, Rintelman J, Moore J, Lewis K. Rest-activity cycles in childhood and adolescents depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:761-9.
4. Avery DH, Wildschjødtz G, Rafaelsen OJ. Nocturnal temperature in affective disorder. *J Affect Disord*. 1982 Mar;4(1):61-71.
5. Barbini B, Benedetti F, Colombo C, Guglielmo E, Campori E, Smeraldi E. Perceived mood and skin body temperature rhythm in depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248:157-60.
6. Berton O., Nestler E.J. Novel Targets for Antidepressant Treatments. Cap. 34, pg 530-543. Apud: Charney D.S.; Nestler E.J. Oxford University Press, Inc. 2009.
7. Bonnet M.H. Effect of Sleep Disruption on Sleep, Performance and Mood. *Sleep*. 1985; 8(1):11-19.

8. Cardinali D.P., Esquifino A.I. Ritmos Biológicos em Neuroendocrinologia *In* Neuroendocrinologia Básica e Aplicada. 2005. Rodrigues J.A. e cols. Cap 14, pg 192-209. Ed. Guanabara Koogan.
9. Cornélissen G, Halberg E, Halberg F, Halberg J, Sampson M, Hillman D, Nelson W, Sánchez de la Peña S, Wu JY, Delmore P, et al. Chronobiology: a frontier in biology and medicine. *Chronobiologia*. 1989 Oct-Dec;16(4):383-408.
10. Costa A, Moniz A.M.G.C., Depressão e factores cronobiológicos. Tese de doutorado. Universidade do Minho. Portugal. 2007.
11. Daimon K, Yamada N, Tsujimoto T, Takahashi S. Circadian rhythm abnormalities of deep body temperature in depressive disorders. *J Affect Disord*. 1992 Nov;26(3):191-8.
12. Dirlich G, Barthelmes H, Lindern L, Lund R, Zerssen DA. Chronobiologic Study of depression:discussion from a methodologic perspective. In Halaris A. *Chronobiology and psychiatric disorders*. Elsevier science Publishing 1987, New York, USA.
13. Dractu L, Ribeiro C, Cal HM. Depression assessment in Brazil – the first application of the Montgomery-Åsberg depression rating scale. *British Journal of Psychiatry* 1987;150:797-800.

14. Germain A., Kupfer D.J. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol.* 2008 Oct; 23(7): 571-585.
15. Glass L. Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature* 2001;410:277-284.
16. GMDRB. Grupo Multidisciplinar de Desenvolvimento e Ritmos Biológicos da USP. www.crono.icb.usp.br
17. Greden JF. The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62:26-31.
18. Hiddinga AE, Beersma DG, Van den Hoofdakker RH. Endogenous and exogenous components in the circadian variation of core body temperature in humans. *J Sleep Res.* 1997 Sep;6(3):156-63.
19. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – CID 10.
20. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:694-700.

21. Lasa L, Ayuso-Mateos JL, Vázquez-Barquero JL, Díez-Manrique FJ, Dowrick CF. The use of the Beck Depression Inventory to screen for depression in the general population: a preliminary analysis. *J Affect Disord.* 2000 Jan-Mar;57(1-3):261-5.
22. Lemke M.R., Broderick A., Hartmann W. Motor activity and subjective findings in depressive patients. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1998 Jan;66(1):43-8.
23. Malhi G.S., Parker G.B., Crawford J., Wilhelm K., Mitchell P.B. Treatment-resistant depression: resistant to definition? *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:302-9.
24. Marques N., Menna-Barreto L. *Cronobiologia: Princípios e Aplicações* Ed Editora da Universidade de São Paulo e Fio Cruz 1997. São Paulo, Brasil.
25. Mendlewicz J., Linkowski P., Kerkhofs M., Desmedt D., Golstein J., Copinschi G., et al. Diurnal hypersecretion of growth hormone in depression. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:505-12.
26. Mesquita ME, Finazzi ME, Lopes JR, Fu LI, Oliveira MG, Del Porto JA. Motor activity and depression severity in adolescent outpatients. *Neuropsychobiology.* 2010;61(1):33-40. Epub 2009 Nov 26.
27. Monk T.H, Buysse D.J, Frank E, Kupfer D.J., Dettling J., Ritenour A.M. Nocturnal and circadian body temperatures of depressed outpatients during symptomatic and recovered states. *Psychiatry Res* 1994 Mar;51(3):297-311. Erratum in: *Psychiatry Res* 1994 Dec;54(3):309.

28. Monk T.H. Enhancing Circadian Zeitbebers. *Sleep* 2010; 33:509-514.
29. Monteleone P., Maj M. The circadian basis of mood disorders: recent developments and treatment implications. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008 Oct;18(10):701-11. Epub 2008 Jul 26.
30. Monteleone P., Martiadis V., Maj M. Circadian rhythms and treatment implications in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2010.
31. Noguera A.D., Riu T.C., Hortensi JV, Cucurella NC. *Cronobiologia*. Ed Universitat de Barcelona, Barcelona, España, 1999.
32. Nurnberger JI Jr, Adkins S, Lahiri DK, Mayeda A, Hu K, Lewy A, Miller A, Bowman ES, Miller MJ, Rau L, Smiley C, Davis-Singh D. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Jun;57(6):572-9.
33. Partonen T., Treutlein J., Alpmann A., Frank J., Johansson C., Depner M., et al. Three circadian clock genes *Per2*, *Arntl*, and *NPAS2* contribute to winter depression. *Ann Med* 2007; 39:229-38.
34. Portella MJ, de Diego-Adeliño J, Gómez-Ansón B, Morgan-Ferrando R, Vives Y, Puigdemont D, Pérez-Egea R, Rusalleda J, Enric Álvarez, Pérez V. Ventromedial prefrontal spectroscopic abnormalities over the course of depression: a comparison

among first episode, remitted recurrent and chronic patients. *J Psychiatr Res.* 2011 Apr;45(4):427-34. Epub 2010 Sep 27.

35. Prickaerts J., Moechars D., Cryns K., Lenaerts I., van Craenendonck H., Goris I., et al. Transgenic mice overexpressing glycogen synthase kinase 3 beta: a putative model of hyperactivity and mania. *J Neurosci* 2006; 26:9022-9.

36. Quiroz J.A., Gould T.D., Manji H.K. Molecular effects of lithium. *Mol Interv* 2004; 4:259-72.

37. Rausch JL, Johnson ME, Corley KM, Hobby HM, Shendarkar N, Fei Y, Ganapathy V, Leibach FH. Depressed patients have higher body temperature: 5-HT transporter long promoter region effects. *Neuropsychobiology* 2003;47(3):120-7.

38. Raoux N, Benoit O, Dantchev N, Denise P, Franc B, Allilaire JF, Widlöcher D. Circadian pattern of motor activity in major depressed patients undergoing antidepressant therapy: relationship between actigraphic measures and clinical course. *Psychiatry Res.* 1994. Apr;52(1):85-98.

39. Refinetti R.; Cornélissen G.; Halberg F. Procedures for numerical analysis of circadian rhythms. *Biological Rhythm Research* 2008.

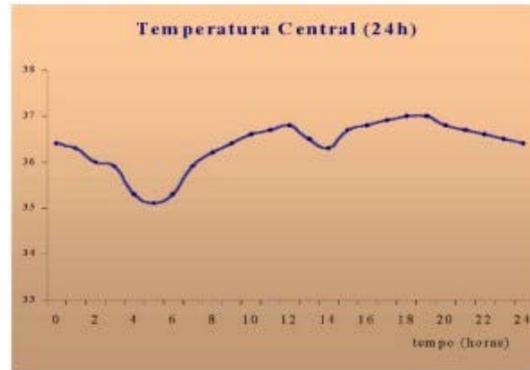
40. Roca M, Armengol S, García-García M, Rodríguez-Bayón A, Ballesta I, Serrano MJ, Comas A, Gili M. Clinical differences between first and recurrent episodes in depressive patients. *Compr Psychiatry.* 2011 Jan-Feb;52(1):26-32. Epub 2010 Jun 26.

41. Sarabia J.A, Rol M.A, Mendiola P., Madrid J.A. Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects: A candidate of new index of the circadian system. *Physiology & Behavior* 2008; 95:570–580.
42. Schulz P., Steimer T. Neurobiology of circadian systems. *CNS Drugs* 2009;23 Suppl 2:3-13.
43. Selvi Y., Gulec M., Agargun M.Y., Besiroglu L. Mood changes after sleep deprivation in morningness-eveningness chronotypes in healthy individuals. *J Sleep Res* 2007; 16:241-4.
44. Sobin C, Sackeim HA. Psychomotor symptoms of depression. *Am J Psychiatry*. 1997 Jan;154(1):4-17. Review.
45. Sokolove P.G., Bushell W.N. The chi square periodogram: its utility for analysis of circadian rhythms. *J Theor Biol*. 1978; 131-160.
46. Teicher M.H. Actigraphy and motion analysis: new tools for psychiatry. *Har Rev Psychiatry* 1995;3:18-35.
47. Teicher M.H., Glod C.A., Magnus E., Harper D., Benson G., Krueger K., McGreenery C.E. Circadian rest-activity disturbances in seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997 Feb;54(2):124-30.

48. Van Den Hoofdakker R.H. Chronobiological theories of nonseasonal affective. *Journal of biological rhythms* 1994;9(2):157-83.
49. Van Londen L., Goekoop J.G., Kerkhof G.A., Zwinderman K.H., Wiegant V.M., De Wied D. Weak 24-h periodicity of body temperature and increased plasma vasopressin in melancholic depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001 Feb;11(1):7-14.
50. Volkers AC, Tullen JH, Vanden Broek WW, Bruijn JA, Passchier J, Pepplinkhuizen LJ. *Affect Disord* 2003;76:23-30.
51. Wever R.A. Internal interactions within the human circadian system: the masking effect. *Experientia* 1985, 41:332-342.
52. Wong SY, Cheung AK, Lee A, Cheung N, Leung A, Wong W, Chan K. Improving general practitioners' interviewing skills in managing patients with depression and anxiety: a randomized controlled clinical trial. *Med Teach.* 2007 Sep;29(6):e175-83.
53. WHO – site World Healthy Organization

13. Anexos

Gráfico da variação da temperatura central. Imagem retirada do site www.crono.icb.usp.br

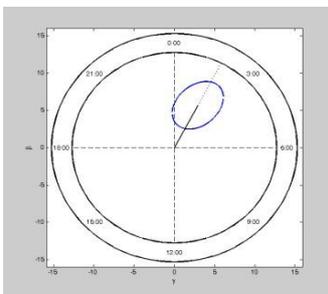


Actímetro



Cosinor

O período de ajuste é de 24 horas. O comprimento do vetor indica a amplitude da oscilação. A direção do vetor indica a hora do ciclo da acrofase do ritmo. A elipse representa o intervalo de confiança do cosinor.



13.1 SRQ

SELF REPORTING QUESTIONNAIRE (SRQ)		
1. Você tem dores de cabeça com frequência?	() SIM	() NÃO
2. Tem falta de apetite?	() SIM	() NÃO
3. Dorme mal?	() SIM	() NÃO
4. Fica com medo com facilidade?	() SIM	() NÃO
5. Suas mãos tremem?	() SIM	() NÃO
6. Se sente nervoso, tenso ou preocupado	() SIM	() NÃO
7. Tem problema digestivo?	() SIM	() NÃO
8. NÃO consegue pensar com clareza?	() SIM (concorda)	() NÃO (discorda)
9. Sente-se infeliz?	() SIM	() NÃO
10. Chora mais que o comum?	() SIM	() NÃO
11. Acha difícil gostar de suas atividades diárias?	() SIM	() NÃO
12. Acha difícil tomar decisões?	() SIM	() NÃO
13. Seu trabalho diário é um sofrimento? (tormento)	() SIM	() NÃO
14. NÃO é capaz de ter um papel útil na vida?	() SIM (concorda)	() NÃO (discorda)
15. Perdeu o interesse pelas coisas?	() SIM	() NÃO
16. Acha que é uma pessoa que não vale nada?	() SIM	() NÃO
17. O pensamento de acabar com a vida já passou por sua cabeça?	() SIM	() NÃO
18. Se sente cansado o tempo todo?	() SIM	() NÃO
19. Tem sensações desagradáveis no estômago?	() SIM	() NÃO
20. Fica cansado com facilidade?	() SIM	() NÃO
Soma total _____		

13.2 MADRS

ESCALA DE MONTGOMERY-ÄSBERG PARA SINTOMAS DEPRESSIVOS

1. TRISTEZA APARENTE

- * Ele parece abatido? (**para o entrevistador**)
- * Se anima com alguma coisa? (**para o entrevistador**)
- 0 - Ele não aparenta tristeza.
- 2 - Parece abatido.
- 4 - Parece triste e infeliz o tempo todo.
- 6 - Parece triste e desanimado de forma persistente e extrema.

2. TRISTEZA RELATADA

- * Você tem se sentido triste?
- * Quando?
- 0 - Acontece só de vez em quando?
- 2 - Acontece seguido? Em alguma vez se anima?
- 4 - É muito comum? Algo de fora modifica sua tristeza? (**se modifica : 3 ; se não modifica: 4**)
- 6 - É muito comum? É um desânimo forte demais?

3. TENSÃO INTERIOR

- * Você tem se sentido nervoso?
- * Como é seu nervosismo?
- 0 - Você se sente tranqüilo? (**ou**)
- 2 - É uma irritação, um desconforto?
- 4 - É uma tensão por dentro (**ou**) chega a ser uma sensação de desespero?
- 6 - É uma angústia que não tem melhora (**ou**) um desespero sem controle?

4. ALTERAÇÃO DE SONO

- * Como você dorme?
- * Como é seu problema com o sono?
- 0 - Dorme como sempre?
- 2 - Você dorme com alguma dificuldade ou seu sono está um pouco diminuído ou atrapalhado?
- 4 - Você está com seu sono diminuído ou atrapalhado por pelo menos 2 horas?
- 6 - Você tem tido menos de 2 ou 3 horas de sono?

5. DIMINUIÇÃO DO APETITE

* Como está seu apetite?

0 - Seu apetite está normal ou aumentado?

2 - Seu apetite está um pouco diminuído?

4 - Você está sem apetite? A comida não tem gosto? Precisa fazer força para comer?

6 - Você precisa ser forçado a comer? Não aceita comer?

6. DIFICULDADE DE CONCENTRAÇÃO

* Você tem sentido dificuldade de se concentrar / prestar atenção ou organizar seu pensamento?

0 - Não

2 - As suas dificuldades de organizar o próprio pensamento são pouco comuns?

4 - As suas dificuldades de concentração e de pensamento dificultam a sua leitura ou a conversa com as pessoas?

6 - Você acha que sua falta de concentração não deixa você fazer nada?

7. INIBIÇÃO MOTORA

* Você vem se sentindo lento /meio devagar para começar ou fazer suas atividades diárias?

(ex.: escovar dentes, pentear os cabelos,..)

0 - Daria para dizer que é raro você ter problemas para começar e não é lento?

2 - Tem problemas para começar as atividades?

4 - Tem problemas para começar as atividades e suas tarefas comuns exigem muito esforço?

6 - Não consegue sair do lugar? Não é capaz de começar qualquer atividade sem ajuda?

8. INCAPACIDADE DE SENTIR

* Como está o seu interesse e as suas reações em relação ao que está a sua volta?

0 - O seu interesse é normal pelo que está a sua volta e pelas pessoas? (**ao seu redor?**)

2 - Você tem gostado menos do que sempre lhe interessava? A sua capacidade de ter sentimentos (**raiva, alegria**) diminuiu?

4 - O seu interesse pelo que estava a sua volta diminuiu? Perdeu os seus sentimentos pelos amigos ou conhecidos?

6 - Sente-se emocionalmente paralisado? Não é capaz de sentir raiva ou tristeza e tem falta de sentimentos por parentes próximos e amigos?

9. PENSAMENTOS PESSIMISTAS

* Você tem tido pensamentos pessimistas / negativos / ruins?

* **(Ler):** culpa, inferioridade, pecado, auto-reprovação, remorso

0 - Não

2 - Você tem tido idéias de que falhou? Tem acusado ou reprovado a si mesmo?

4 - Você tem acusado a si mesmo com muita freqüência? Tem idéias de culpa ou pecado (ainda racionais?)

para o entrevistador (se racional: 3; se irracional 4)_____

6 - Você tem idéias de que tudo está acabado, que não tem conserto (**delírio de ruína**)? Sente remorso e pecado que não têm solução? Fica se auto-acusando de forma absurda ? (**para o entrevistador**)._____

10. PENSAMENTOS SUICIDAS

0 - Você tem gostado da vida como ela é?

2 - Você se sente cansado da vida? Alguma vez lhe apareceu a idéia de se matar?

4 - Você acha que seria melhor que você morresse? Tem pensado com freqüência em se matar? Você acha que se matar seria uma solução? (**sem planos específicos**)

6 - Você fez um plano para se matar para quando houver o momento certo? Você prepara ou organiza seu suicídio?

OBS.: Os escores variam de 0 a 6 em cada questão. Os escores 1, 3 e 5 são atribuídos quando os sintomas ou sinais encontram-se entre as opções apresentadas

SOMA FINAL=

13.3 INVENTÁRIO BECK DE DEPRESSÃO

Instruções: Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido. Tome o cuidado de ler todas as afirmações antes de fazer a sua escolha.

1 - 0 Não me sinto triste.

- 1 Sinto-me melancólico(a) ou triste.
- 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.
- 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2 - 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.

- 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
- 2 Acho que nada tenho a esperar.
- 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

3 - 0 Não me sinto um fracasso.

- 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
- 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
- 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

4 - 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.

- 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
- 2 Não encontro um prazer real em mais nada.
- 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

5 - 0 Não me sinto especialmente culpado.

- 1 Eu me sinto culpado às vezes.
- 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
- 3 Eu me sinto sempre culpado.

6 - 0 Não acho que esteja sendo punido.

- 1 Acho que posso ser punido.
- 2 Creio que vou ser punido.
- 3 Acho que estou sendo punido.

7 - 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.

- 1 Estou decepcionado comigo mesmo.
 - 2 Estou enojado de mim.
 - 3 Eu me odeio.
- 8 - 0** Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
- 1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
 - 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
 - 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
- 9 - 0** Não tenho quaisquer idéias de me matar.
- 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
 - 2 Gostaria de me matar.
 - 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.
- 10 - 0** Não choro mais do que habitual.
- 1 Choro mais agora do que costumava.
 - 2 Agora, choro o tempo todo.
 - 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
- 11 - 0** Não sou mais irritado agora do que já fui.
- 1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
 - 2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
 - 3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
- 12 - 0** Não perdi o interesse nas outras pessoas.
- 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
 - 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
 - 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
- 13 - 0** Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
- 1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
 - 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
 - 3 Não consigo mais tomar decisões.
- 14 - 0** Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
- 1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
 - 2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
 - 3 Considero-me feio.
- 15 - 0** Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
- 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.

- 2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
- 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
- 16 - 0** Durmo tão bem quanto de hábito.
- 1 Não durmo tão bem quanto costumava.
- 2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
- 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
- 17 - 0** Não fico mais cansado que de hábito.
- 1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
- 2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
- 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
- 18 - 0** Meu apetite não está pior do que de hábito.
- 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser
- 2 Meu apetite está muito pior agora.
- 3 Não tenho mais nenhum apetite.
- 19 - 0** Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente
- 1 Perdi mais do que 2,5 quilos.
- 2 Perdi mais do que 5 quilos.
- 3 Perdi mais do que 7,5 quilos.
- Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: () SIM; () NÃO
- 20 - 0** Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.
- 1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
- 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
- 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
- 21 - 0** Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
- 1 Estou menos interessado por sexo que costumava.
- 2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
- 3 Perdi completamente o interesse por sexo.

13.4 ESCALA DE DEPRESSÃO DE HAMILTON

Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número apropriado.

1. Humor Deprimido (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade).

0. Ausente

1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.

2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.

3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.

4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

2. Sentimentos de Culpa

0. Ausente

1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.

2. Idéias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más ações.

3. A doença atual é um castigo.

4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3. Suicídio

0. Ausente.

1. Sente que a vida não vale a pena.

2. Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.

3. Idéias ou gestos suicidas.

4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marcar 4).

4. Insônia Inicial

0. Sem dificuldades para conciliar o sono.

1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.

2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

5. Insônia Intermediária

0. Sem dificuldades.

1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.

2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para urinar).

6. Insônia Tardia

- 0. Sem dificuldades.
- 1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir
- 2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

7. Trabalho e Atividades

- 0. Sem dificuldades.
- 1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.
- 2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).
- 3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).
- 4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

8. Retardo (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)

- 0. Pensamento e fala normais.
- 1. Leve retardo à entrevista.
- 2. Retardo óbvio à entrevista.
- 3. Entrevista difícil.
- 4. Estupor completo.

9. Agitação

- 0. Nenhuma.
- 1. Inquietude.
- 2. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.
- 3. Mexe-se, não consegue sentar quieto.
- 4. Torce as mãos, róí as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

10. Ansiedade Psíquica

- 0. Sem dificuldade.
- 1. Tensão e irritabilidade subjetivas.
- 2. Preocupação com trivialidades.
- 3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.

4. Medos expressos sem serem inquiridos.

11. Ansiedade Somática

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:

Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;

Cardiovasculares: palpitações, cefaléia;

Respiratórios: hiperventilação, suspiros;

Frequência urinária;

Sudorese 0. Ausente 1. Leve 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante

12. Sintomas Somáticos Gastrintestinais

0. Nenhum

1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdomen

2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

13. Sintomas Somáticos em geral

0. Nenhum

1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço.

2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

14. Sintomas Genitais

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

0. Ausentes

1. Leves

2. Intensos

15. Hipocondria

0. Ausente

1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)

2. Preocupação com a saúde

3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.

4. Idéias delirantes hipocondríacas.

16. Perda de peso (marcar a ou b)

A. Quando avaliada pela história clínica

0. Sem perda de peso.

1. Provável perda de peso associada à moléstia atual.

2. Perda de peso definida (de acordo com o paciente)

3. Não avaliada.

B..Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

0. Menos de 0,5 Kg de perda por semana.

1. Mais de 0,5 Kg de perda por semana.

2. Mais de 1 Kg de perda por semana.

3. Não avaliada.

17. Consciência

0. Reconhece que está deprimido e doente.

1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.

2. Nega estar doente.

18. Variação Diurna

A. Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marcar "nenhuma".

0. Nenhuma

1. Pior de manhã.

2. Pior à tarde.

B. Quando presente, marcar a gravidade da variação. Marcar "nenhuma" caso NÃO haja variação.

0. Nenhuma.

1. Leve

2. Grave

NOTA: Caso haja variação diurna, só a contagem referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no ítem 18B) é que deve ser incluída na contagem final. O ítem 18 A não deve ser computado.

19. Despersonalização e Perda de Noção de Realidade

Tais como: sensações de irrealidade, idéias niilistas

0. Ausente

1. Leve.

2. Moderadas.

3. Graves.

4. Incapacitantes.

20. Sintomas Paranóides

0. Nenhum.

1. Desconfiança.

2. Idéias de referência.

3. Delírio de referência e perseguição.

21. Sintomas obsessivos e compulsivos

0. Nenhum. 1. Leves. 2. Graves.

SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ÍTENS: CONTAGEM TOTAL ____ (0-62)

13.5.QUESTIONÁRIO PARA AVALIAR HÁBITOS DE VIDA E DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS

Nº do prontuário: _____

Iniciais do Nome: _____

1. Data de Nascimento: _____ 2. Idade: _____ 3. Escolaridade: _____

4. Estado Civil: _____

5. Você trabalha? 1 () sim 2 () não

6. Turno em que trabalha: (1) manhã (2) tarde (3) noite (4) outros (especifique): _____

7. Você estuda? 1 () sim 2 () não

8. Turno em que estuda: (1) manhã (2) tarde (3) noite (4) alternados

9. Profissão/atividade laborativa: _____

10. Nº de pessoas que moram na casa: _____

11. Qual a renda familiar (considere todos os membros da família): _____

12. Toma chimarrão? 1 () sim 2 () não 18. Quantas cuias por dia? _____

13. Toma café preto? 1 () sim 2 () não 20. Quantas xícaras por dia? _____

14. Você usa ou usou drogas? (1) não (2) no passado (3) no presente

15. Se sim qual(is)? _____

16. Fuma cigarro? 1 () sim 2 () não

17. Se sim, quantos ao dia? _____

18. Tem alguma doença clínica? 1 () sim 2 () não 27. Se sim, qual(is)? _____

19. Usa algum tipo de remédio? 1 () sim 2 () não Qual? _____

20. Dose do remédio e frequência da ingesta: _____

21. Já teve episódio depressivo anteriormente? 1 () sim 2 () não

22. Se sim,

22.1 Data dos episódios _____ Tratamento realizado _____



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

Projeto: 08-482

Versão do Projeto: 11/09/2009

Versão do TCLE: 28/05/2010

Pesquisadores:

MARIA PAZ LOAYZA HIDALGO

WOLNEI CAUMO

IRACI LUCENA DA SILVA TORRES

TRINITAT CAMBRAS RIU

ANTONI DIEZ-NOGUERA

CLAUDIA AVILA MORAES

LILIANE PINTO VIDOR

Título: AVALIAÇÃO DO ACOPLAMENTO ENTRE OS RITMOS DE ATIVIDADE-REPOUSO E TEMPERATURA CUTÂNEA EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES DEPRIMIDOS

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 31 de maio de 2010.


Profª Nadine Clausell
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA

13.6 CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAR DE UM PROJETO DE PESQUISA – PACIENTE

NOME DO ESTUDO : Avaliação do acoplamento entre os ritmos de atividade-reposo e temperatura cutânea em uma amostra de pacientes deprimidas

Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Pesquisadores responsáveis: Dra. Maria Paz Loayza Hidalgo e Dr. Wolnei Caumo

Telefones: 84273877 ou 99813977 ou 33598083

Nome do paciente: _____

1. OBJETIVOS DESTE ESTUDO

A finalidade deste estudo é buscar novos mecanismos que possam nos auxiliar na compreensão da depressão. Neste contexto, estamos estudando os ritmos biológicos (temperatura e atividade e repouso) e a relação com Depressão.

2. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

A sua participação é voluntária. Se concordar, a senhora virá três vezes ao ambulatório. Na primeira terá que responder 7 questionários durante a consulta no ambulatório de pesquisa do grupo “Cronobiologia Humana” o que levará em torno de 50 minutos e será instruída a usar um aparelho durante 07 dias. Também serão pedidos exames de sangue que serão realizados no Hospital de Clínicas, sem ônus para a senhora e será solicitado que preencha diários de sono durante cada um desses 7 dias. O aparelho parece um relógio e mede seu nível de atividade, sua temperatura e a quanto de luz se expõe. Após esses 7 dias, a senhora retornará ao ambulatório para entregar o aparelho e os diários do sono. Também já irá receber encaminhamento realizado pela equipe do estudo para seguir tratamento psiquiátrico em posto de saúde de sua região de moradia.

3. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

Os possíveis desconfortos do presente estudo são as perguntas realizadas durante a consulta, o uso do aparelho durante 7 dias, possíveis ocorrências referentes à punção da veia para realização dos exames.

4. POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DESTE ESTUDO

A Depressão é muito comum no nosso meio. Portanto, é fundamental conhecer fatores que podem estar associados a esta. Assim, este estudo poderá trazer informações importantes para auxiliar no tratamento de causas e conseqüências associadas à Depressão. Além disso, todas as consultas serão realizadas por psiquiatra formado. Portanto, como benefício direto, a senhora terá realizada a avaliação psiquiátrica completa e estabelecido o plano terapêutico para (re)encaminhamento a seu médico do posto de saúde, encaminhamento, este, que será feito pela avaliadora.

5. DIREITO DE DESISTÊNCIA

O estudo poderá ser interrompido caso sejam identificados fatores que possam gerar algum tipo de prejuízo para você, ou seja, alguma situação imprevista ou o não cumprimento das recomendações estabelecidas no projeto. A senhora também poderá desistir de participar da pesquisa a qualquer momento sem que isso afete no encaminhamento e no atendimento médico posteriores.

6. CONFIDENCIALIDADE

Em todas as publicações dos dados, a sua identificação pessoal será preservada, ou seja os dados serão publicados sem qualquer identificação das participantes da pesquisa. Os seus dados de identificação serão colocados em folha separada dos questionários, sendo que estes (os questionários) terão somente suas iniciais. Somente o avaliador e o pesquisador responsável pela pesquisa terão acesso a todos os seus dados de identificação que, conforme citado anteriormente, permanecerão em sigilo. Os dados da pesquisa não poderão ser usados para outros fins que não os previstos no protocolo e/ou consentimento.

7. DIREITO DE NÃO-RESPOSTA

A senhora tem o direito de não responder qualquer pergunta que ocasione constrangimento de alguma natureza, não prejudicando a continuidade no estudo ou o posterior encaminhamento para seguir tratamento psiquiátrico em posto de saúde de sua região de moradia.

8. ENCAMINHAMENTO DE SITUAÇÕES DE RISCO DE SUICÍDIO

Caso a senhora apresente risco de suicídio, a avaliadora e a pesquisadora responsável pelo estudo lhe encaminharão, com acompanhamento de um familiar responsável, para atendimento psiquiátrico de emergência, permanecendo à disposição até que seu caso seja encaminhado de maneira segura para a senhora.

9. CONSENTIMENTO

Caso você necessite de maiores informações os pesquisadores responsáveis Maria Paz Loayza Hidalgo ou Wolnei Caumo (84273877 ou 99813977 ou 33598083) e o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (33598304) podem ser consultados.

Declaro ter lido – ou me foram lidas – as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, tomo parte, voluntariamente, do presente estudo.

Assinatura do paciente

Assinatura da testemunha

Assinatura do pesquisador responsável

Porto Alegre, _____ de _____ de _____.

13.7 CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAR DE UM PROJETO DE PESQUISA – CONTROLE

NOME DO ESTUDO Avaliação do acoplamento entre os ritmos de atividade-reposo e

temperatura cutânea em uma amostra de pacientes deprimidas

Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Pesquisadores responsáveis: Dra. Maria Paz Loayza Hidalgo

Telefone: 84273877 ou 33598083

Nome da funcionária: _____

1. OBJETIVOS DESTE ESTUDO

A finalidade deste estudo é buscar novos mecanismos que possam nos auxiliar na compreensão da Depressão. Neste contexto, estamos estudando os ritmos biológicos (temperatura e atividade e repouso) e a relação com Depressão.

2. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

A sua participação é voluntária. Se concordar, a senhora terá que responder a questionários durante 50 minutos. Deverá realizar uma consulta no ambulatório de pesquisa do grupo Cronobiologia Humana que levará em torno de 30 minutos para revisar seu estado de saúde geral. Também levará para casa um aparelho em forma e tamanho de um relógio de pulso (actígrafo) que medirá sua atividade, temperatura e a quanto de luz se expõe. Este aparelho deve ser usado durante 7 dias de forma contínua e após será devolvido para os pesquisadores. Provavelmente não haverá interferência nas suas atividades diárias pois o aparelho é pequeno e dispensa maiores cuidados, exceto que não pode ser molhado.

3. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

Os possíveis desconfortos do presente estudo são as perguntas realizadas durante a entrevista e algum possível desconforto com o uso do actígrafo durante o período de 7 dias.

4. POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DESTE ESTUDO

A Depressão é muito comum no nosso meio. Portanto, é fundamental conhecer fatores que podem estar associados a esta. Assim, este estudo poderá trazer informações importantes para auxiliar no tratamento de causas e conseqüências associadas à depressão. Além disso, todas as consultas serão realizadas por psiquiatra formado. Como benefício direto, a senhora terá realizada a avaliação psiquiátrica completa e encaminhamento médico se detectarmos algum sintoma que deva ser melhor investigado.

5. INTERRUPÇÃO DO ESTUDO

O estudo poderá ser interrompido caso sejam identificados fatores que possam gerar algum tipo de prejuízo para a senhora, ou seja, alguma situação imprevista ou o não cumprimento das recomendações estabelecidas no projeto.

6. DIREITO DE DESISTÊNCIA

A senhora pode desistir de participar a qualquer momento. Sua decisão de não participar ou de deixar a pesquisa depois de iniciada não acarretará nenhum prejuízo no seu trabalho.

7. CONFIDENCIALIDADE

Em todas as publicações os dados de identificação pessoal serão preservados, ou seja, os dados serão publicados sem qualquer identificação das participantes da pesquisa. Os seus dados de identificação serão colocados em folha separada dos questionários, sendo que estes (os questionários) terão somente suas iniciais e um número de prontuário. Somente o avaliador e o pesquisador responsável pela pesquisa terão acesso a todos os seus dados de identificação que, conforme citado anteriormente, permanecerão em sigilo. Os dados da pesquisa não poderão ser usados para outros fins que não os previstos no protocolo e/ou consentimento.

8. DIREITO DE NÃO-RESPOSTA

A senhora tem o direito de não responder qualquer pergunta que ocasione constrangimento de alguma natureza, não prejudicando a continuidade no estudo.

9. CONSENTIMENTO

Caso você necessite de maiores informações os pesquisadores responsáveis Maria Paz Loayza Hidalgo (84273877) e o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (33598304) podem ser consultados. Declaro ter lido – ou me foi lido – as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, tomo parte, voluntariamente, do presente estudo.

Assinatura do paciente

Assinatura da testemunha

Assinatura do pesquisador responsável

Porto Alegre, ____ de _____ de _____