

Modulação da Dor na Síndrome Fibromiálgica: um Distúrbio Termorregulatório?

Marcos Leal Brioschi¹, Lin Tchia Yeng², Joaci Oliveira de Araujo³, Maristela Zoboli Pezzucchi³, Manoel Jacobsen Teixeira⁴,

1. *Co-coordenador Especialização em Termologia Clínica e Termografia,- FMUSP, São Paulo-SP, Brasil.*

2. *Professora doutora.responsável pelo Grupo de Dor do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HC-FMUP, São Paulo-SP, Brasil.*

3. *Especialização em Termologia Clínica e Termografia,- FMUSP, São Paulo-SP, Brasil.*

4. *Professor titular em Neurocirurgia, Responsável pelo Centro de Dor, Coordenador Especialização em Termologia Clínica e Termografia - HC-FMUSP, São Paulo-SP, Brasil.*

e-mail: infrared@infraredmed.org

Resumo — Várias características da síndrome fibromiálgica (FM) sugerem alterações na atividade termorregulatória. Há uma sobreposição entre a termorregulação e a modulação nociceptiva que é consistente com os sintomas da síndrome. Diversos estudos que serão abordados nesta revisão descrevem aspectos comuns entre a regulação da dor e da temperatura que podem contribuir para a dor generalizada e persistente da FM. Foram evidenciadas diversas constatações na literatura que suportam esta ideia, como: a distribuição da gordura marrom (BAT) se assemelha a dos tender points; estresse e frio provocam hiperatividade simpática por estímulo de fibras C aferentes que inervam a BAT e os tecidos adjacentes e, estimulam a termogênese da BAT que agrava a hiperalgesia da FM, nas regiões correspondentes aos tender points; a atividade física atua de forma antagônica impedindo o recrutamento da BAT e alivia os sintomas; mulheres podem ser mais suscetíveis a FM, porque elas são menos capazes de iniciar a termogênese adaptativa do que os homens; a ativação da BAT tem uma ação vasoconstritiva periférica, mas aumenta a temperatura supraclavicular; a termografia infravermelha pode registrar a ativação da BAT na FM por meio do sinal do manto; teste de imersão das mãos ou pés em água a 20°C avaliam a referida ativação. Embora não seja um diagnóstico definitivo, o fenômeno do manto juntamente com a vasoconstrição periférica podem apoiar o diagnóstico clínico e desempenhar função importante no seguimento dos pacientes com FM como marcadores da disfunção neurovegetativa presente nesta doença.

Palavras-chave: termorregulação, nocicepção, termogêneses, termografia, adrenérgico, simpático, temperatura, fibromialgia.

Abstract — Several characteristics from Fibromyalgia Syndrome (FMS) suggest alterations in the thermoregulatory activity. There is an overlap between thermoregulation and nociceptive modulation, consistent with the symptoms of the syndrome. Several studies, addressed in this review, describe common aspects between the regulation of pain and temperature, what may contribute to the generalized and persistent pain of FMS. Several findings, evidenced in the literature, support this idea: the distribution of Brown Fat (BAT) resembles the tender points; stress and cold cause sympathetic hyperactivity stimulating afferent fibers C, innervating BAT and adjacent tissues. They stimulate thermogenesis of BAT, which exacerbates hyperalgesia of FMS in regions corresponding to the tender points; physical activity acts in an antagonistic way, avoiding the BAT recruitment and alleviating the symptoms; women may be more susceptible to FMS, because they are less capable of initiating adaptive thermogenesis than men. The activation of the BAT has a peripheral vasoconstriction action, but it increases the supraclavicular temperature. Infrared thermography may record the activation of BAT in the FMS through the mantle signal. Hands or feet immersion in water at 20°C test evaluates the aforementioned activation. Although not a definitive diagnosis, the phenomenon of the mantle and peripheral vasoconstriction may support the clinical diagnosis, having an important role in monitoring patients with FMS, as markers of autonomic dysfunction, present in this disease.

Keywords: thermoregulation, thermogenesis, nociception, adrenergic, sympathetic, temperature, thermography, fibromyalgia.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome fibromiálgica (FM) é uma condição crônica caracterizada por dor musculoesquelética que persiste por anos e não responde a anti-inflamatórios e analgésicos (1). Nos pacientes com FM, pequenos estresses do dia a dia, particularmente ao frio, exacerbam seus sintomas (2). A FM e distúrbios da termorregulação têm íntima correlação clínica. Várias características da FM estão fortemente relacionadas às alterações da termorregulação como, intolerância ao frio (3;4), diminuição da

temperatura corporal (5) e melhora clínica com atividade física.

Recentemente uma revisão publicada na The Clinical Journal of Pain (6) assinalou para mais outras como, baixa taxa metabólica com maior prevalência de obesidade (7; 8), vasoconstrição e temperatura cutânea diminuída sobre os pontos dolorosos (tender points) (5), resposta às medidas simpatolíticas com piora após injeção de norepinefrina (9) e polimorfismos da catecol-o-metil transferase que impedem adequada degradação de catecolaminas relacionados à FM (10). Quadro 1.

Quadro 1. Resumo das alterações termorregulatórias que ocorrem em pacientes com síndrome fibromiálgica (FM).

<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição da temperatura corporal 	<p><i>Baixa taxa metabólica.</i></p> <p><i>Baixa temperatura corporal.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Distribuição da gordura marrom (BAT) se assemelha à dos <i>tender points</i> (5) 	<p><i>A gordura marrom pode ficar sensibilizada e provocar dor nas regiões dos clássicos tender points. Esta relação é semelhante ao que ocorre na dor torácica referida muscular e na dor torácica referida da angina.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • A atividade da BAT em repouso e a incidência de FM são relativamente maiores em mulheres do que em homens 	<p><i>A termogênese adaptativa é menor e mulheres do que em homens (11;12).</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Estresse e frio estimulam a termogênese e agravam os sintomas da FM 	<p><i>Intolerância ao frio.</i></p> <p><i>Enquanto que o aquecimento suspende a termogênese e temporariamente alivia os sintomas da FM (3; 13).</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • A regulação da termogênese e dor compartilham várias áreas do cérebro onde podem influenciar-se mutuamente 	
<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueio anestésico do gânglio estrelado (projeções simpáticas da BAT supraclavicular) reduz a dor em pacientes com FM (14) 	<p><i>Resposta às medidas simpatolíticas.</i></p> <p><i>Piora após injeção de norepinefrina (9).</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Polimorfismos da catecol-o-metil transferase foram relacionados à FM 	<p><i>A degradação defeituosa de catecolaminas está relacionada com aumento do risco de desenvolvimento de FM (15).</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Programas periódicos de exercício aliviam os sintomas da FM 	<p><i>Exercícios melhoram a termorregulação, diminuem a atividade adrenérgica e inibem o recrutamento da BAT. O calor suspende a termogênese e alivia temporariamente os sintomas da FM.</i></p>

BAT = gordura marrom

Muitas características da FM sugerem uma alteração na atividade termorregulatória. Há, portanto, uma sobreposição entre termorregulação e modulação nociceptiva que é

consistente com os sintomas da (FM) e que serão abordadas nesta revisão.

2. SOBREPOSIÇÃO DA GORDURA MARROM (BAT) E *TENDER POINTS*

A FM definida como uma síndrome de sensibilização do sistema nervoso central apresenta-se com dor de distribuição característica e única, com hipersensibilidade periférica proximal em tronco, tipo mecânica. Esta dor pode ser caracterizada clinicamente pela presença de sensibilidade dolorosa a palpação de determinados sítios anatômicos denominados de *tender points*. Estes pontos, classicamente categorizados pelo ACR em 18 locais, estão distribuídos simetricamente na região proximal do tronco e membros, ao contrário de áreas mais sensíveis à estimulação tátil em indivíduos

saudáveis como mãos, pés, genitais e boca (1). Larson et al (6) apontaram para uma interessante correspondência entre *tender points* e os locais de projeção anatômica da gordura marrom (BAT) em adultos. A gordura marrom, abundante em recém-nascidos e mamíferos hibernantes que não tremem, tem como principal função manter neles o calor corporal quando expostos ao frio (16; 17). Cypess et al demonstraram que ela permanece na vida adulta, apesar de menos ativa. Estudos com PET scan a identificaram em região supraclavicular, supra-axial, paraespinal, perirenais, em cima de gânglios simpáticos e entre estrias dos músculos esqueléticos e a pele subjacente (Figura 1).

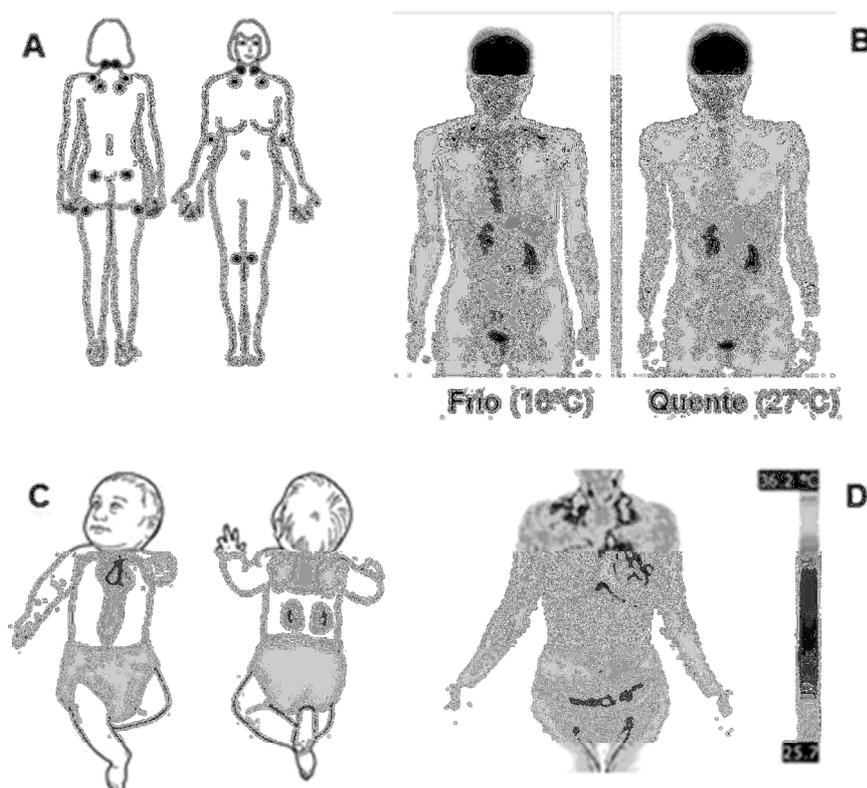


Figura 1. Comparação entre a localização dos *tender points* e depósitos de BAT em seres humanos. A, localização dos 18 *tender points* simétricos utilizados para caracterizar a FM. B, PET scan mostrando a BAT de um indivíduo exposto ao frio (esquerda), e depois em ambiente temo neutro (direita) (de Saito, 2013). C, ilustração da localização da BAT no recém-nascido. D, Imagem térmica infravermelha mostrando hipertermia supraclavicular em paciente com FM.

BAT = gordura marrom ; FM = síndrome fibromiálgica ; PET = tomografia por emissão de pósitrons

3. ATIVAÇÃO CONJUNTA DA BAT E FM.

A atividade termogênica da BAT é aumentada pelas mesmas condições que agravam os sintomas da FM, ou seja, frio e estresse diário leve. A BAT é ativada em resposta à exposição repetitiva ao frio e ao estresse, bem como por dietas hipercalóricas consumidas regularmente, como comumente ocorre nos pacientes com FM. Com estes estímulos periódicos há aumento da sua atividade termogênica por indução da expressão de proteínas de desacoplamento (UCP), maior recrutamento da BAT e aumento de sua massa. De forma contrária, a atividade física gera calor no músculo esquelético e inibe a termogênese pela BAT. O exercício atua de forma antagônica impedindo o recrutamento da BAT e alivia os sintomas da FM.

Isto é muito evidente em mulheres, em que tanto a atividade termogênica de repouso quanto a predisposição para FM é maior do que em homens. Pois, além da influência hormonal do estrogênio, que também aumenta o volume da BAT e sua ativação pelo maior consumo de oxigênio, na FM há maior proporção de receptores noradrenérgicos beta-3 para alfa-2. Conseqüentemente há maior capacidade termogênica de repouso e de expressão de UCP-1 em mulheres (6). Entretanto, esta ativação da BAT não é suficiente para perda de peso, ao contrário, a obesidade que é frequente, pode se apresentar devido a outros fenômenos que prevalecem em conjunto como, um mau condicionamento físico, a apnéia do sono, depressão, hipotireoidismo, deficiência no eixo do cortisol e níveis altos de citocinas.

4. ATIVAÇÃO DA BAT AUMENTA A TEMPERATURA SUPRACLAVICULAR (SINAL DO MANTO)

A atividade do tecido adiposo marrom parece estar ligada à dor da FM, uma vez que o mesmo frio que provoca dor inicia a termogênese na BAT por meio da atividade adrenérgica, enquanto o calor suspende a termogênese e reduz a dor. A inervação aferente simpática e sensitiva primária da BAT se projeta entre os músculos e a pele adjacente aos tender points. Nervos se projetando da BAT estão localizados perto de regiões vizinhas aos tender points, principalmente na região supraclavicular e paraespinal, e também nas zonas supra-axiais, perirrenais e subcutâneas. Esta sobreposição

anatômica fornece inervação colateral ao tecido adjacente a BAT.

Quando o tecido adiposo marrom é ativado por administração endovenosa de adrenalina, os músculos que cercam a BAT interescapular têm maior fluxo de sangue que o dos membros, o que indica que os tecidos adjacentes operam em sinergia com a BAT (18). Modelo experimental de FM realizado pelo nosso grupo demonstrou por termografia infravermelha a ativação da BAT em camundongos geneticamente sensíveis a noradrenalina em região interescapular (sinal do manto) (Figura 2).

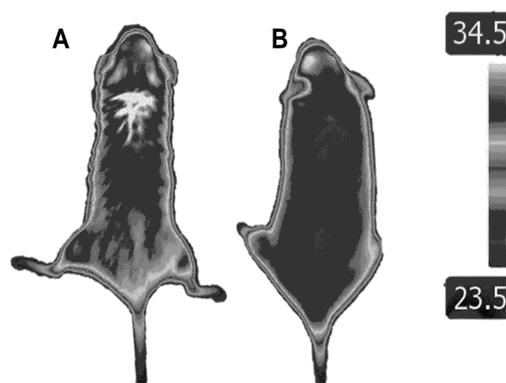


Figura 2. Avaliação da ativação da gordura marrom em camundongos “knockout” geneticamente modificados. **A**, ativação da gordura marrom interescapular (“sinal do manto”) em camundongos sensibilizados a noradrenalina, observa-se diminuição da temperatura nas patas posteriores. **B**, camundongo controle normal.

5. HIPERALGESIA E TERMOGÊNESE DA BAT PROVOCADA PELA HIPERATIVIDADE SIMPÁTICA

Uma hiperatividade adrenérgica simpática pode induzir maior termogênese do tecido adiposo marrom e provocar hiperalgesia em tecidos circunvizinhos a BAT por mecanismo de dor referida. Esta hiperalgesia mantida simpaticamente pode ser o que contribui para dor na FM. Isto foi evidenciado pela capacidade da norepinefrina provocar dor nestes pacientes. Bengtsson et al (14) demonstraram que anestésicos locais quando aplicados para bloqueio de gânglio simpático estrelado, que também inervam a BAT, produzem analgesia na FM.

As fibras C aferentes que se projetam da BAT podem ser ativadas a temperaturas mais

baixas e determinar hiperalgesia cutânea e de músculos adjacentes (19). Portanto, a dor da FM pode resultar de estímulo de fibras C aferentes primárias sensibilizadas que inervam a BAT e tecidos adjacentes determinando dor referida nas regiões correspondentes aos *tender points*. A FM responde de forma anormal ao frio e estresse, condições frequentes nestes pacientes e que inibem a termogênese adaptativa.

A sensibilização destas fibras C aferentes nociceptivas e de temperatura pode ocorrer devido à ativação de receptores capsaicina-sensível e receptores transitórios vanilóide potencial (TRPV1). Metabólitos oxidados do ácido linoleico (OLAMs) ativam nociceptores TRPV1 causando hiperalgesia podendo inclusive provocar sensação de calor, mas a temperatura geral do corpo diminui como observado nos pacientes com FM, onde as extremidades são mais frias e a taxa metabólica é mais baixa. A inflamação crônica também aumenta a expressão destes receptores TRPV1, isto pode explicar tanto, a diminuição de temperatura corporal quanto hiperalgesia mecânica na FM que ocorre em várias condições inflamatórias também frequentes na FM.

6. VASODILATAÇÃO PROVOCADA PELA LIBERAÇÃO DE SUBSTÂNCIA P PELAS FIBRAS C AFERENTES PRIMÁRIAS DA BAT ATIVADA

Periféricamente, a substância P liberada pelas fibras C aferentes primárias que transmitem sensação de dor e temperatura, provoca vasodilatação cutânea com dissipação de calor e hiperalgesia nas regiões de projeção da BAT, isto é, nos locais onde se encontram os *tender points*. Centralmente, a substância P sensibiliza vias nociceptivas e inicia comportamentos de proteção contra o frio. A concentração elevada de substância P no fluído cérebro-espinhal de pacientes com FM pode se originar também de fibras sensíveis à temperatura, isto é, não-nociceptivas. A substância P elevada pode ser responsável não só pela hiperalgesia em pacientes com FM, mas também por temperaturas mais baixas no corpo.

Modelos de FM em roedores com base em exposições repetidas ao frio dependem da atividade da substância P espinal para causar hiperalgesia. A substância P diminui a temperatura corporal abaixo da atividade termogênica normal, mesmo aumentando a

atividade simpática da BAT. Assim, a dor pode resultar tanto do efeito combinado da substância P ao longo das vias nociceptivas quanto juntamente com a hiperalgesia simpaticamente mediada na pele e nos músculos circunvizinhos a BAT. Esta hiperalgesia muscular é semelhante à dor da angina, isto é, por mecanismo de dor referida (20).

O aumento da substância P também é provocado pelo aumento do fator de crescimento de nervo (NGF). O NGF pode contribuir para a hiperalgesia na FM devido aumento de substância P, receptores TRPV1 e por promover o tônus simpático em extremidades (21).

7. TERMOGRAFIA PODE REGISTRAR ATIVAÇÃO DA BAT NA FM (SINAL DO MANTO)

Há dois meios de mensurar o calor produzido pela BAT. O mais comum é mensurar por calorimetria a resposta metabólica a uma dose específica de noradrenalina, que é o mediador primário da termogênese sem tremor (NST) na BAT (22). A segunda maneira é mensurar os metabólitos relacionados à NST na BAT como atividade das UCP 1, receptores acoplados a proteína G e citocromo C oxidase (23).

A BAT interescapular pode ser facilmente observada por meio de termografia infravermelha em ratos jovens durante exposição ao frio (24), em morcegos durante vôo (25), em recém-nascidos (26) e adultos humanos (27). A temperatura da superfície dos animais pode ser naturalmente medida utilizando-se termografia infravermelha (IRT), que é um tipo de calorimetria direta (28). A principal vantagem do método é que não é invasivo, i.e., sem contato, ao contrário de outros métodos de medição da temperatura da superfície, como os termopares de contato (29). Todos os corpos emitem radiação eletromagnética se a temperatura estiver acima do zero absoluto (-273°C). A intensidade da radiação é dependente da temperatura da superfície e emissividade do corpo. Assim, se a emissividade é conhecida, a temperatura de uma superfície pode ser medida a partir da intensidade de radiação emitida. No caso dos ratos e humanos, esta emissividade é de mais de 98%.

Recentemente, a IRT tem sido utilizada em vários estudos de termorregulação, para medir e quantificar a NST da BAT. Oya et al. mediram a NST em recém-nascidos humanos para investigar a rapidez com que a NST é iniciada pós

nascimento. Trabalho anterior (27) descreveu mudanças de temperatura cutânea pós-injeção de adrenalina em adultos utilizando IRT. Vários outros estudos com IRT indicam que o aumento da temperatura da pele pode se seguir à estimulação de catecolamina (30, 31).

A IRT pode ser empregada para distinguir as zonas da superfície da pele que recobre a BAT das áreas que não possuem BAT de acordo com estudos em ratos (24), morcegos (25) e recém-nascidos (26).

O fluxo sanguíneo para o BAT aumenta significativamente após injeção de noradrenalina (NA) (32), devido ao calor produzido pela BAT que é desviado para fora pelo aumento do fluxo de sangue iniciado pela injeção de NA. A capacidade de NST da BAT aumenta após aclimação ao frio (31; 33; 34).

Em um ambiente controlado, Brioschi et al (37) descreveram em pacientes com FM um padrão consistente chamado "sinal do manto", um padrão que corresponde às áreas musculares dolorosas clássicas, devido à hipertonia muscular local. Os autores também relacionaram uma direta correspondência clínica com estes achados com a analogia visual em escala de dor durante o estudo de corpo inteiro por termografia infravermelho de 226 pacientes e depois validados com mais 542 avaliações. Na maioria das vezes, este achado foi relacionado com simétrica das mãos frias e hiper-radiação periocular.

Brioschi et al (37) avaliaram com IRT 236 pacientes com FM e identificaram em 94% um padrão termográfico característico denominado pelos autores de "sinal do manto". Este sinal foi observado por Biasi et al como uma hiper-radiação ampla e difusa, não específica, sobre a região supraclavicular se estendendo do pescoço ao tronco e correspondente a zonas musculares dolorosas. No estudo de Brioschi et al (37) houve diferença significativa do padrão de distribuição térmica cutânea entre os doentes com FM de acordo com os critérios da ACR 1990 e controles normais ($p < 0,001$). Os resultados foram reproduzíveis em 542 pacientes seguintes. Com base na contagem de hot spots, 74,2% dos 252 indivíduos com FM foram diagnosticados corretamente por Ammer et al, que descreveram uma elevada consistência dos pontos quentes correlacionados com a tender points na parte superior do tronco.

8. TESTE DE IMERSÃO DAS MÃOS PARA AVALIAR ATIVAÇÃO DA BAT

Symonds et al (44) demonstraram por meio de IRT um aumento localizado e consistente da temperatura da região supraclavicular que corresponde diretamente ao BAT, previamente estabelecido a partir de exames de PET/CT e estudos com biópsia (35). Isso é compatível com a rápida ativação do sistema nervoso simpático simultaneamente à exposição dos sítios de ligação da guanosina difosfato (GDP) sem desacoplamento de proteína e ao efeito estimulatório das catecolaminas na produção de calor, tanto em recém-nascidos quanto em adultos. Apenas uma modesta exposição ao frio (por meio da imersão de pés ou mãos em água a 20°C) é necessária para causar um aumento da temperatura local dentro desta região supraclavicular.

O teste de imersão total do braço é uma forma de averiguar a hipersensibilidade característica da FM. Indivíduos saudáveis sentem dor mais em porção proximal à medida que maiores áreas dos membros superiores são mergulhadas em água, e de modo contrário, vai sentindo menos dor quando todo o braço já começa todo imerso e, em seguida, é retirado aos poucos. O que ocorre é um recrutamento de sistemas inibitórios centrais devido à imersão de todo o braço. Portanto, em indivíduos normais enquanto se tem dor para um determinado nível de imersão do membro, quando todo o membro já está submerso e é retirado, não se tem dor para este mesmo nível. Já na FM não se consegue perceber esta diferença entre os dois tipos de exposição, devido a um déficit da atividade inibitória da dor endógena. Há dor tanto durante quanto na retirada do membro para o mesmo nível. Além disso, depois da retirada do braço, a dor induzida pela água fria persiste por mais tempo nos FM do que nos controles.

Brioschi et al. (37) documentaram com IRT o aumento da temperatura da região supraclavicular e face em um paciente com FM submetido ao teste de estímulo ao frio após 5 minutos de imersão das mãos em água, inferindo respectiva ativação da BAT (figura 3). Os autores salientam que o tempo de equalização de 15 minutos mandatório para estudo termográfico já consiste em um tipo teste de ativação da BAT similar à imersão das mãos em água fria, uma vez que o paciente fica despido todo o corpo durante

este período em temperatura ambiente fixa de 23°C.

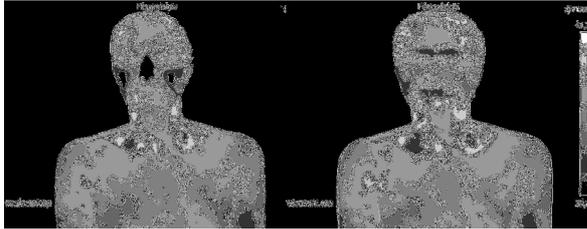


Figura 3. Termografia infravermelha por adição contínua de imagens térmicas em paciente com fibromialgia após estímulo frio. Aumento de temperatura em região supra clavicular bilateral e face 5 minutos após imersão de mãos em água.

9. RESPOSTA VASOCONSTRITIVA PERIFÉRICA EM RAZÃO DA ATIVAÇÃO DA BAT

Enquanto há um aumento da temperatura axial (“sinal do manto”) na FM, na periferia há mudanças vasomotoras distais que se manifestam por vasoconstrição cutânea semelhante ao fenômeno de Raynaud, como em mãos, pés, nariz e orelhas. A incidência de fenômeno de Raynaud clinicamente documentado na FM é em torno de 45% dos pacientes (36). Com a avaliação termográfica esta documentação chegou a 55,7% (37). A alta prevalência de vasoconstrição periférica e fenômeno de Raynaud sugere um marcador clínico que pode também ser de importância para o diagnóstico complementar da FM.

Tanto a liberação de noradrenalina nos receptores alfa-2-adrenérgicos e beta-3-adrenérgicos quanto de fator de liberação de corticotropina (ACTH) estão diretamente relacionados com maior tônus simpático periférico. O exercício diminui este tônus simpático enquanto o frio acentua (38). O aumento paralelo na migração antidrômica de SP (resposta axonal) pode em parte ser responsável pela fase de hiperemia vasodilatadora como a que é observada no fenômeno de Raynaud. Outra manifestação microvascular frequentemente observada é o livedo reticular, esta resposta vasoespástica pode estar associada à síndrome de Sneddon.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos estudos descrevem aspectos comuns entre a regulação da dor e da temperatura que

podem contribuir para a dor generalizada da FM. Muitas características da FM sugerem uma alteração na atividade termorregulatória. Há, portanto, uma sobreposição entre termorregulação e modulação nociceptiva que é consistente com os sintomas da (FM). Tanto a FM quanto a termorregulação são extremamente sensíveis ao estresse. O tônus simpático cronicamente elevado aumenta a síntese de UCP1, aumentando o volume de BAT (termogênese adaptativa) para proteger contra o estresse persistente. O tônus simpático elevado na FM agrava a dor e ativa a termogênese adaptativa, que pode ser documentada pela termografia (“sinal do manto”), mas a temperatura corporal é mais baixa do que em indivíduos saudáveis, pois, a produção de calor é insuficiente para manter um padrão fisiológico adequado. Existem vários pontos ao longo das vias de dor e termorregulação onde podem influenciar-se mutuamente. Na periferia, frio e dor são ambos detectados por fibras C aferentes primárias que liberam substância P na medula espinal, causando hiperalgesia, comportamento de aquecimento e inibição da atividade da BAT. No cérebro, a dor e temperatura são reguladas por vias sobrepostas em áreas corticais e subcorticais.

A termorregulação e nociceção além de compartilharem vias periféricas, também apresentam conexões centrais em comum. Três núcleos estão envolvidos na termorregulação e nociceção: parabraquial, pálido da rafe e hipotálamo dorsomedial. As vias de termorregulação e nociceção convergem para o núcleo parabraquial recebendo sinais somatossensoriais dos neurônios da lâmina I do trato espinotalâmico e trigeminotalâmico. O núcleo parabraquial também é um grande receptor de impulsos nociceptivos de disfunções viscerais abdominais, tais como da síndrome do intestino irritável e cistite intersticial, comuns na FM. As áreas corticais envolvidas na FM incluem a ínsula, amígdala, córtex pré-frontal ventromedial e o córtex cingulado anterior. Estas regiões estão envolvidas no processamento tanto da informação nociceptiva quanto térmica.

Por exemplo, a ínsula é ativada em resposta à dor visceral, e infartos insulares podem até mesmo causar grave hipotermia. As mulheres podem ser mais suscetíveis a FM, porque elas são menos capazes de iniciar a termogênese adaptativa do que os homens. A ativação insuficiente da BAT pode levar a maior tônus simpático, aumentando a possibilidade de dor

referida por meio de nervos colaterais projetado para áreas circunvizinhas a BAT. O exercício pode aliviar os sintomas da FM e melhorar a regulação térmica, diminuindo gradualmente a atividade adrenérgica e proporcionando uma fonte alternativa de calor ao corpo.

E finalmente, a hiper-radiação supraclavicular, denominada "sinal do manto", documentada pela termografia infravermelha pode estar relacionada com a convecção vascular produzida pela superestimulação da BAT adjacente a órgãos vitais da região toracocervical, medula espinal e coração. Embora não seja um diagnóstico definitivo, o fenômeno do manto juntamente com a vasoconstrição periférica podem apoiar o diagnóstico clínico e desempenhar função importante no seguimento dos pacientes com FM como marcadores da disfunção neurovegetativa presente nesta doença.

REFERÊNCIAS

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160–172.
2. Buskila D, Neumann L. Musculoskeletal injury as a trigger for fibromyalgia/posttraumatic fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep.* 2000;2:104–108.
3. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, et al. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain.* 2005;114:295–302.
4. Skuse D, Albanese A, Stanhope R, et al. A new stress-related syndrome of growth failure and hyperphagia in children, associated with reversibility of growth-hormone insufficiency. *Lancet.* 1996;348:353–358.
5. Jeschonnek M et al. Abnormal microcirculation and temperature in skin above tender points in patients with fibromyalgia. *Rheumatology.* 2000; 39:917–921.
6. Larson AA, Pardo JV, Pasley JD. Review of overlap between thermoregulation and pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain.* 2014 Jun;30(6):544-55.
7. Elert J, Kendall SA, Larsson B, et al. Chronic pain and difficulty in relaxing postural muscles in patients with fibromyalgia and chronic whiplash associated disorders. *J Rheumatol.* 2001;28:1361–1368.
8. Okifuji A, Donaldson GW, Barck L, et al. Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep. *J Pain.* 2010;11:1329–1337.
9. Martinez-Lavin M et al. Norepinephrine-evoked pain in fibromyalgia. A randomized pilot study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2002;3:2–8.
10. Cohen H, Neumann L, Glazer Y, et al. The relationship between a common catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism val(158) met and fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:S51–S56
11. Rodriguez E, Monjo M, Rodriguez-Cuenca S, et al. Sexual dimorphism in the adrenergic control of rat brown adipose tissue response to overfeeding. *Pflugers Arch.* 2001;442:396–403.
12. Rodriguez-Cuenca S, Pujol E, Justo R, et al. Sex-dependent thermogenesis, differences in mitochondrial morphology and function, and adrenergic response in brown adipose tissue. *J Biol Chem.* 2002;277:42958–42963.
13. Kuroshima A, Habara Y, Uehara A, et al. Cross adaptation between stress and cold in rats. *Pflugers Arch.* 1984;402:402–408.
14. Bengtsson A, Bengtsson M. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain.* 1988; 33:161–167.
15. Martinez-Jauand M et al. Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyl transferase (COMT) gene. *Eur J Pain.* 2013;17:16–27.
16. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004;84:277–359.
17. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E444–E452.
18. Sbarbati A, Cavallini I, Marzola P, et al. Contrast-enhanced MRI of brown adipose tissue after pharmacological stimulation. *Magn Reson Med.* 2006;55:715–718.

19. Osaka T, Kobayashi A, Namba Y, et al. Temperature and capsaicin-sensitive nerve fibers in brown adipose tissue attenuate thermogenesis in the rat. *Pflugers Arch.* 1998; 437:36–42.
20. Nishiyori M, Ueda H. Prolonged gabapentin analgesia in an experimental mouse model of fibromyalgia. *Mol Pain.* 2008;4:52–58.
21. Vaeroy H, Helle R, Forre O, et al. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain.* 1988;32:21–26.
22. Mory, G., Bouillaud, F., Combes-George, M., Ricquier, D., 1984. Noradrenaline controls the concentration of uncoupling protein in brown adipose tissue. *FEBS Lett.* 166, 393±396.
23. Trayhurn P, Milner RE. A commentary on the interpretation of in vitro biochemical measures of brown adipose tissue thermogenesis. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 67, 811±819, 1989.
24. Vaeroy H, Helle R, Forre O, et al. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain.* 1988;32:21–26.
25. Bickel, H., Radermacher, H., 1994. Thermographie einer erwachenden Fledermaus. *Biol. unserer Z.* 24 (3), 129±130.
26. Oya, A., Asakura, H., Koshino, T., Araki, T., 1997. Thermographic demonstration of non-shivering thermogenesis in human new-borns after birth: its relation to umbilical gases. *J. Perinatal Med.* 25 (5), 447±454.
27. Rothwell, N.J., Stock, M.J., 1979. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature* 281, 31±35.
28. Rothwell, N.J., Stock, M.J., 1979. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature* 281, 31±35.
29. Krattenmacher, R., Rubsamen, K., 1987. Thermoregulatory significance of non-evaporative heat loss from the tail of the coypu (*Myocastor coypus*) and the tammer-wallaby (*Macropus eugenii*). *J. Therm. Biol.* (22), 109±116.
30. Astrup, A., 1986. Thermogenesis in human brown adipose tissue and skeletal muscle induced by sympathomimetic stimulation. *Acta Endocrinol.* 278, 112±132.
31. Contaldo, F., E. Presta, G. Di biase, L. Scalfi, M. Mancini, G. Maddalena, O. Di Divitiis, P. Rwco, 1981. Preliminary evidence for brown fat defect in human obesity. pp. 143-146. In: *The Body Weight Regulatory System: Normal and Disturbed Mechanisms*, Ed. L.A. Cioffi, W.P.T. James, T.B. Van Itallie. Raven Press, New York
- Jansky, L., 1973. Non-shivering thermogenesis and its thermoregulatory significance. *Biol. Rev.* 48, 85±132.
32. Puchalski, W., Bockler, H., Heldmaier, G., Langefeld, M., 1987. Organ blood flow and brown adipose tissue oxygen consumption during Noradrenaline induced non-shivering thermogenesis in the Djungarian hamster. *J. Exp. Zool.* 242, 263±271.
33. Feist, D.D., Rosenmann, M., 1976. Norepinephrine thermogenesis in seasonally acclimitized and cold acclimated red-backed voles in Alaska. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 54,146±153.
34. Rafael, J., Vsiansky, P., Heldmaier, G., 1985. Increased contribution of brown adipose tissue to non-shivering thermogenesis in Djungarian hamster during cold-adaptation. *J. Comp. Physiol. B* 155, 717±722.
35. Lee P, Ho KK, Greenfield JR. Hot fat in a cool man: infrared thermography and brown adipose tissue. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:92-3.
36. Vaeroy H, Qiao Z, Morkrid L, Forre O. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1989;16:1460–1465.
37. Brioschi ML. Índice termográfico infravermelho no diagnóstico complementar da fibromialgia. São Paulo, 2008. Tese (Pós-Doutorado) – Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia FMUSP, Universidade de São Paulo. 152 p.
38. Saito M. Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes Metab J.* 2013 Feb;37(1):22-9.
39. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med.* 2009 Apr 9;360(15):1509-17.

40. Blumberg, M.S., Deaver, K., Kirby, R.F., 1999. Leptin disinhibits non-shivering thermogenesis in infants after maternal separation. *Am. J. Physiol.* 276 (45), R606±R610.
41. Speakman, J.R., Ward, S., 1998. Infrared thermography: principles and applications. *Zoology-Anal. Complex Systems* 101 (3), 224±232.
42. Mueller PJ. Exercise training and sympathetic nervous system activity: evidence for physical activity dependent neural plasticity. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34:377–384.
43. Brioschi ML. Metodologia de normalização de análise do campo de temperaturas em imagem infravermelha humana. Curitiba, 2011. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Departamento de Engenharia Mecânica UFPR, Universidade Federal do Paraná. Curitiba. 115 p.
44. Symonds ME, Henderson K, Elvidge L, Bosman C et al. Thermal imaging to assess age-related changes of skin temperature within the supraclavicular region co-locating with brown adipose tissue in healthy children. *J Pediatr.* 2012 Nov;161(5):892-8.
45. Brioschi ML, Yeng LT, Pastor EMH, Colman D, Silva FMRM, Teixeira MJ. Documentation of myofascial pain syndrome with infrared imaging. *Acta Fisiatr* 2007; 14(1): 41–8.
46. Brioschi ML, Yeng LT, Pastor EMH, Teixeira MJ. Infrared imaging use in rheumatology. *Rev Bras Reumatol* 47:42-51, 2007.
47. Biasi G, Fioravanti A, Franci A, Marcolongo R. The role computerized telethermography in the diagnosis of fibromyalgia syndrome. *Minerva Med* 85:451-4, 1994.
48. Ammer, K., Engelbert, B., and Kern, E. Reproducibility of the hot spot count in patients with fibromyalgia, an intra- and inter-observer comparison. *Thermol. Int.*, 11, 143, 2001.