

BMJ Best Practice

Síndrome da fadiga crônica/ Encefalomielite miálgica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	5
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	7
Prevenção	11
Diagnóstico	12
Caso clínico	12
Abordagem passo a passo do diagnóstico	13
Fatores de risco	21
Anamnese e exame físico	23
Exames diagnóstico	26
Diagnóstico diferencial	29
Critérios de diagnóstico	36
Tratamento	40
Abordagem passo a passo do tratamento	40
Visão geral do tratamento	46
Opções de tratamento	48
Novidades	54
Acompanhamento	56
Recomendações	56
Complicações	56
Prognóstico	56
Diretrizes	58
Diretrizes de diagnóstico	58
Diretrizes de tratamento	58
Recursos online	60
Nível de evidência	61
Referências	62
Aviso legal	81

Resumo

- ◇ A síndrome da fadiga crônica/encefalomielite (SFC/EM) pode ser diferenciada das condições clínicas e psiquiátricas no diagnóstico diferencial da fadiga pela presença de fadiga debilitante por mais de 6 meses; combinações de disfunção cognitiva, dor em todo o corpo e sono não revigorante, que não restaura a função normal; e mal-estar após exercícios, em que o esforço ou outros estressores levam à exacerbação desses sintomas com início imediato ou protelado por várias horas ou durante a noite

- ◇ A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a SFC/EM como uma doença neurológica.

- ◇ Não existem testes diagnósticos objetivos, biomarcadores verificados, medicamentos curativos ou tratamentos para SFC/EM. Os objetivos primários do tratamento são manejar os sintomas e melhorar a capacidade funcional. O tratamento inicial deve ser individualizado com base nas queixas mais graves do paciente.

- ◇ As incapacidades crônicas, mas flutuantes, exigem mudanças substanciais de estilo de vida, de forma a planejar com cuidado as atividades de cada dia, guardar energia para as tarefas mais importantes, programar períodos de repouso para evitar que os indivíduos fiquem sobrecarregados e melhorar a qualidade do sono.

Definição

Até 30.5% da população tem fadiga crônica.[1] Portanto, é necessário considerar de forma cuidadosa critérios diagnósticos e condições de exclusão na avaliação de um paciente com fadiga persistente e prolongada.

Existem vários critérios diagnósticos para SFC/EM no uso clínico comum. Há também variação e controvérsia no uso dos termos EM, SFC e EM/SFC (com frequência, mas nem sempre, usados de forma intercambiável pelos clínicos). Muitos pacientes consideram o nome "síndrome da fadiga crônica" muito simplista e pejorativo. O termo "encefalomielite miálgica" também é problemático, dada a limitada evidência de inflamação cerebral.

A SFC/EM é caracterizada por um início súbito ou gradual de fadiga incapacitante persistente, mal-estar pós-esforço (PEM, exaustão por esforço), sono não revigorante, disfunção cognitiva e autonômica, mialgia, artralgia, cefaleia, faringite e linfonodos doloridos (sem linfadenopatia palpável), com sintomas que duram pelo menos 6 meses.[2] A fadiga não está relacionada a outras doenças clínicas ou psiquiátricas e os sintomas não melhoram com sono ou repouso.

As definições de SFC/EM evoluíram de um foco na fadiga e no comprometimento, conforme descrito nos critérios dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA,[3] para PEM/exaustão por esforço na EM/SFC como definido pelos Canadian Consensus Criteria,[4] [5] e doença sistêmica de intolerância ao esforço (DSIE), apresentada pelo US National Academy of Medicine em 2015 (então conhecido como US Institute of Medicine [IOM]). A DSIE foi definida com base em uma extensa revisão da literatura e foi apresentada como um termo alternativo para a SFC/EM para enfatizar que a disfunção envolve todo o corpo e que é agravada pelo esforço físico ou cognitivo e outros estressores.[6] [7] O diagnóstico de DSIE requer fadiga incapacitante, PEM e sono não revigorante que são persistentes, moderados ou graves em intensidade e se apresentam pelo menos 50% do tempo, além de intolerância cognitiva ou ortostática com a mesma gravidade e frequência.[6] A dor não foi considerada exclusiva da SFC/EM e, portanto, não foi incluída nos critérios de DSIE. O uso do termo DSIE não é atualmente disseminado, e dentro deste tópico a nomenclatura SFC/EM é usada. Estas 3 definições (CDC, Canadian Consensus Criteria e National Academy of Medicine/IOM) têm critérios compatíveis, que se concentram em mal-estar pós-esforço (PEM), incapacidade, sono, dor e cognição.[8] [9]

O PEM é o aspecto mais característico da SFC/EM, de acordo com os critérios da National Academy of Medicine/IOM.[6] [7] O PEM tem sido descrito como um grupo de sintomas após esforço mental ou físico, com duração de 24 horas ou mais. Os sintomas do PEM incluem fadiga, cefaleias, dores musculares, déficits cognitivos e insônia. Podem ocorrer mesmo após tarefas simples (por exemplo, caminhar ou manter uma conversa) e requer que as pessoas com SFC/EM façam mudanças significativas de estilo de vida, de forma a conservar os recursos físicos e a concentração mental; permanecendo, assim, competentes em ambientes ocupacionais, educacionais e sociais normais.[10] Os pacientes muitas vezes ficam limitados a algumas poucas horas por dia de atividades produtivas; o restante do tempo é passado em repouso, com recuperação lenta e parcial de pensamentos desorganizados, dor no corpo inteiro, mal-estar e outras características do estado de fadiga crônica. A consideração de "fadiga" como cansaço físico ou mental é muito simplista para englobar o escopo de comprometimento em SFC/EM e esconde uma inadequação no vocabulário de fadiga. Existe um forte viés para o vocabulário de doença viral aguda, como gripe (influenza) e poliomielite, pois estes foram considerados precedentes históricos da SFC/EM.[11]

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a SFC/EM como uma doença neurológica.[12]

Epidemiologia

A prevalência da SFC/EM varia de acordo com a população estudada, com a metodologia do levantamento de dados e com os critérios usados para estabelecer o diagnóstico.[29] As estimativas de prevalência em adultos nos EUA varia entre 0.007% e 2.8% na comunidade,[30] [31] [32] e até 3% na atenção primária.[33] De forma semelhante, as taxas de SFC/EM variam entre 0.11% e 2.6% no Reino Unido.[34] [35] A incidência anual mínima estimada no geral foi de 0.015%. Uma metanálise encontrou variabilidade significativa nas taxas de prevalência para SFC/EM ao usar métodos autorrelatados (3.28%) e clinicamente avaliados (0.76%).[36] A prevalência da SFC/EM entre adolescentes ficou entre 0.003% e 0.5%.[37] [38] A SFC/EM foi 2 a 3 vezes mais prevalente entre mulheres do que em homens,[39] com idades de pico para início durante a adolescência e entre 30 e 50 anos.[30] [40] Estudos na comunidade levados a cabo nos EUA revelaram que brancos norte-americanos falantes do inglês tinham um risco menor de SFC/EM que latinos, afro-americanos ou índios norte-americanos.[30] [31] [41] Um estudo realizado na Inglaterra constatou uma prevalência de SFC/EM em pessoas de ascendência paquistanesa de 3.5% (razão de chances 4.1; intervalo de confiança de 95% 1.6 a 10.4), em comparação com 0.8% em pessoas brancas.[42] A análise fatorial sugere que a encefalomielite miálgica, definida pelos critérios de consenso canadense, representa 40% a 60% das pessoas com SFC, conforme definido pelos critérios de "Fukuda" de 1994 dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA.[3] [43]

Etiologia

Infecções virais e bacterianas (por exemplo, vírus Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae*, *Giardia duodenalis*), e fatores imunológicos (por exemplo, deficiências de subclasses de IgG), neuroendócrinos, genéticos, gastrointestinais e psicológicos têm sido investigados como gatilhos iniciais. Nenhuma infecção crônica ativa viral, príon ou outras infecções foram encontradas na grande maioria dos pacientes com SFC/EM.[20] Como resultado, a etiologia da SFC/EM permanece desconhecida.[33] [44]

Casos de famílias com SFC/EM em várias gerações são conhecidos, mas elas não foram testadas sistematicamente quanto à transmissão genética, transmissão materna de mitocôndrias, penetrância em homens e mulheres ou em números grandes o suficiente para gerar estudos úteis de associação genômica ampla. Um estudo em gêmeos idênticos do sexo feminino sugere 38% de herdabilidade (com taxas de concordância de 11% em gêmeos não-idênticos).[45]

Novas evidências sugerem um componente inflamatório à SFC/EM.[43] Um novo progresso foi a demonstração de padrões metabólicos anormais no sangue periférico na SFC/EM.[46] [47] No entanto, como disfunção mitocondrial e desequilíbrio metabólico estão sendo descobertos em várias doenças, e desta forma, será fundamental definir a sensibilidade e a especificidade de padrões na SFC/EM em comparação com outras doenças em seu diagnóstico diferencial.

Pesquisas futuras podem determinar que o diagnóstico atual de SFC/EM é heterogêneo e abrange múltiplas condições com etiologias distintas.

Fisiopatologia

Mecanismos virais, psiquiátricos, inflamatórios, autorreativos e metabólicos têm sido propostos, mas não verificados, para explicar a fisiopatologia da SFC/EM. Esses mecanismos não levaram a um consenso sobre biomarcadores objetivos como características diagnósticas, ou a identificação de fenótipos de

SFC/EM. Até que esses possíveis biomarcadores sejam clinicamente confirmados, a fisiopatologia da SFC/EM permanecerá incerta, e o diagnóstico se baseará inteiramente nos sintomas autorrelatados e comprometimentos funcionais.

O estudo de atletas e pacientes cronicamente imobilizados ofereceu outras hipóteses, e esta pesquisa contribuiu para a prescrição do exercício como terapia. A hipótese central da fadiga propõe que a desregulação primária da função cerebral leva à letargia e à perda da pulsão.[48] A hipótese de falta de condicionamento físico propõe que a SFC/EM é perpetuada por efeitos fisiológicos reversíveis de repouso no leito e falta de atividade, e que o exercício reverterá as consequências da falta de condicionamento físico.[49] [50] [51]

A falta de condicionamento físico é definida como a redução do consumo de oxigênio no esforço máximo durante o teste de exercício cardiopulmonar (VO_2 máx <85% do previsto pelo máximo).[52] [53] A falta de condicionamento físico está presente em pessoas cronicamente acamadas e inativas,[53] e em até 90% dos pacientes com intolerância ortostática, que ocorre com frequência em pacientes com SFC/EM.[52] [53] No entanto, a SFC/EM pode representar um caso especial, pois exercícios em esforço máximo durante 2 dias causa uma diminuição significativa de 10% a 15% no VO_2 máx no segundo dia que não é observada em outras doenças.[54] [55] [56]

Exercícios no nível submáximo são estressores na SFC/EM, que induzem padrões distintos de alteração nos RNAs para proteínas nociceptivas sensoriais, canais iônicos, receptores adrenérgicos e outros receptores nos leucócitos do sangue periférico da maioria (71%) dos pacientes com SFC/EM, mas não nos pacientes-controle nem em pacientes com depressão, câncer de próstata, esclerose múltipla ou fibromialgia.[57] [58] [59] [60] [61] (Os 29% restantes dos pacientes não têm elevação de RNA após o exercício, mas podem ter um aumento na taxa de intolerância ortostática).

A hipótese do estilo de vida ocidental sugere que a atividade aeróbica reduzida e a falta de condicionamento físico estão associadas a muitas condições que vão de síndrome metabólica à depressão e ao envelhecimento acelerado.[62] [63] Foi proposta uma inflamação de baixo grau relacionada à interleucina-6 (IL-6) como um denominador comum.[64] No entanto, essa visão fisiopatológica altamente generalizada e a prescrição de exercícios pode não se aplicar às teorias de disfunção metabólica e mal-estar pós-esforço na SFC/EM.

Sugeriu-se que a síndrome da hipoplasia cardíaca, com tamanho reduzido do ventrículo esquerdo e baixo débito cardíaco, cause baixo vigor físico e situação de fadiga crônica em pacientes com SFC/EM.[65] [66] O baixo débito cardíaco é um achado que se sobrepõe à síndrome da taquicardia ortostática postural.[67] O baixo débito cardíaco postulado também pode contribuir para a redução do desempenho e do VO_2 máx no teste ergométrico máximo.[56]

Os deficits cognitivos na SFC/EM afetam a atenção, memória e tempo de reação.[68] Estudos de neuroimagem sugerem múltiplas regiões de disfunção cerebral.[69] [70] [71] [72] [73] [74] [75] [76] A disfunção autonômica na SFC/EM tem sido correlacionada com volumes reduzidos de núcleos vasomotores de tronco encefálico[77] e núcleos límbicos envolvidos em respostas ao estresse.[78] A ativação da microglia no córtex cingulado, no hipocampo, na amígdala, no tálamo, no mesencéfalo e na ponte sugere neuroinflamação na SFC/EM.[79]

A disfunção do circuito autonômico aferente sensorial (avaliação de ameaça) tem sido postulada, resultando em percepção sensorial aumentada, ansiedade e reflexos simpáticos desregulados.[80] [81] [82] A percepção aferente sensorial desregulada pode contribuir para fotossensibilidade/fotofobia

(enxaqueca), desregulação vestibular (intolerância ortostática), quimiossensibilidade a irritantes e ativação mecanossensitiva do receptor de estiramento (mialgia, artralgia, hiperalgesia sistêmica). Respostas autonômicas podem incluir palpitações, sudorese, hipotensão ortostática, vasodilatação seguida por perda de calor e arrepios, e urgência para defecar ou urinar. Várias dessas experiências de percepção ampliadas ou desinibidas foram incorporadas aos critérios da síndrome da fadiga crônica/encefalomielite miálgica.[3] [4] [83]

A desregulação imunológica tem sido proposta com base em padrões consistentes de disfunção das células B, T e natural killer (NK) na SFC/EM.[84] [85] [86] [87] [88] [89] A disfunção das células natural killer na síndrome da fadiga crônica/encefalomielite miálgica foi interpretada como fator de risco para infecção viral crônica, mas novamente, não foram identificados micro-organismos.[90] [88] [91] [92] [93] A possibilidade de autoimunidade é sugerida por anticorpos contra os receptores adrenérgicos encontrados na SFC/EM e na síndrome da taquicardia ortostática postural.[94] [95] Alterações nas citocinas,[96] microexpressão de RNA,[97] modificação epigenética do DNA[98] e polimorfismos genéticos[99] foram relatados, mas não confirmados. O microbioma intestinal apresenta diversidade reduzida na SFC/EM,[100] e após exercícios, os micro-organismos intestinais parecem entrar no sangue periférico de forma mais imediata do que em pacientes controle.[101]

A disfunção mitocondrial foi demonstrada em pacientes com SFC/EM em estudos metabolômicos.[46] [47] [102] Um inibidor circulante não caracterizado pode interferir na produção de energia mitocondrial. Entretanto, a disfunção metabolômica é encontrada em muitas condições e precisará ser mais bem definida antes que as mudanças possam ser consideradas diagnósticas na SFC/EM.

Evidências sobre as taxas de mortalidade em excesso na SFC/EM ME são limitadas e mistas. Um pequeno estudo (n = 56) descobriu que pacientes com SFC/EM tinham uma idade média mais jovem de morte cardiovascular (mediana = 58.8 anos) em comparação com a população geral dos EUA (mediana = 77.7 anos).[103] Um estudo de coorte retrospectivo maior (n = 2147) não observou um risco aumentado de mortalidade por todas as causas, mas sugeriu um aumento do risco de suicídio.[104]

Classificação

Em 2015, o Institute of Medicine (IOM) dos EUA propôs critérios de diagnóstico para síndrome da fadiga crônica/encefalomielite miálgica[13]

Em 2015, o IOM revisou os critérios de diagnóstico clínico para síndrome da fadiga crônica/encefalomielite miálgica, após uma abrangente análise da literatura e consulta a especialistas. O IOM propôs o termo doença sistêmica de intolerância ao esforço (DSIE) como uma alternativa aos termos síndrome da fadiga crônica/encefalomielite miálgica, de forma a enfatizar que a disfunção envolve o corpo inteiro. Uma melhora significativa nos escores nominais (presentes versus ausentes) foi definir os padrões de severidade (intensidade moderada, substancial ou severa) e a frequência (presente em pelo menos metade do tempo) dos sintomas.

O diagnóstico de síndrome da fadiga crônica/encefalomielite miálgica (SEID) será determinado se os pacientes apresentarem os 3 sintomas a seguir:

- Redução/comprometimento substancial da capacidade de operarem nos níveis de atividades ocupacionais, educacionais, sociais ou pessoais pré-adoecimento, persistindo por mais de 6 meses;

acompanhado de fadiga, muitas vezes profunda; é de início recente ou definido; não é resultado de esforço excessivo contínuo; e não é aliviado substancialmente por repouso

- Mal-estar pós-esforço
- Sono não revigorante.

Os pacientes também devem apresentar pelo menos 1 dos seguintes sintomas:

- Comprometimento cognitivo
- Intolerância ortostática.

Os sintomas devem estar presentes em pelo menos metade do tempo e ser de intensidade moderada, substancial ou intensa.

Os sintomas de dor e a hiperalgesia sistêmica não foram incluídos nos critérios do IOM em razão da quantidade insuficiente de dados publicados sobre pessoas com SFC.

Crítérios de Consenso Canadense para encefalomielite miálgica (ME/SFC)[14] [15]

Esses critérios definem a fadiga crônica persistente ou recorrente como tendo uma duração superior a 6 meses, mas não pela vida toda. O comprometimento envolve reduções substanciais nas atividades ocupacionais, educacionais, sociais e pessoais, em comparação com antes de a fadiga ter começado. Os sintomas clássicos de encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crônica estão listados abaixo e são persistentes ou recorrentes nos 6 meses anteriores à doença. Os sintomas podem anteceder o início reportado da fadiga.

- Mal-estar pós-esforço, fadiga ou exaustão. A atividade ou o esforço físico que estão causando os problemas podem ser relativamente leves, como subir um lance de escadas, usar o computador ou ler um livro. Não precisa ser um exercício vigoroso. Deve haver perda de vigor físico, perda de vigor mental, fadiga muscular rápida ou súbita, fadiga cognitiva, mal-estar e/ou fadiga pós-esforço e tendência de piora dos outros sintomas associados dentro do grupo de sintomas do paciente. A recuperação é lenta, muitas vezes compreendendo de 2 a 24 horas ou mais.
- Sono não revigorante está presente com problemas de quantidade de sono (por exemplo, incapacidade de adormecer, despertar precoce ou sono prolongado) e distúrbios do ritmo (como inversão de dia/noite ou cochilos frequentes).
- Dor (ou desconforto) que seja de natureza disseminada e migratória e se manifeste na forma de músculos doloridos. Dor miofascial, artralgia e rigidez em mais de uma articulação, mas com ausência de eritema, edema ou outros sinais de inflamação. Dor visceral inclui dor torácica não cardíaca (por exemplo, costochondrite, espasmo esofágico), dor epigástrica, periumbilical, pélvica ou outros tipos de dores abdominais. As cefaleias são mais frequentes e graves que antes do início da fadiga. Enxaqueca é comum, com localização atrás dos olhos ou na parte posterior da cabeça, e com associação grave de fotofobia, fonofobia, náuseas ou êmese exacerbada por atividades diárias comuns; entre os comportamentos de evitação está deitar-se em um cômodo escuro e silencioso.

São necessárias duas ou mais manifestações neurológicas/cognitivas:

- Memória de curto prazo comprometida (autorrelatada, ou dificuldade observada para lembrar-se de informações ou eventos).
- Dificuldade para manter a atenção focada. A concentração prejudicada pode comprometer a capacidade de permanecer na tarefa ou de filtrar estímulos externos/excessivos.

- Perda da percepção da profundidade visual.[16]
- Dificuldade para encontrar a palavra certa.
- Esquecimento frequente do que gostaria de dizer.
- Distração.
- Lentidão de pensamento.
- Dificuldade para lembrar-se de uma informação.
- Necessidade de concentrar-se em uma coisa por vez.
- Dificuldade para expressar o que pensa.
- Dificuldade de compreender informações.
- Perda frequente da sequência de pensamentos.
- Sensibilidade a luzes fortes ou barulho.
- Fraqueza muscular/contrações musculares.

Pelo menos um sintoma de duas das seguintes 3 categorias:

- Manifestações ortostáticas e viscerais: queixas de tontura ou desmaio; sensação de instabilidade ao se levantar; distúrbio do equilíbrio; palpitações com ou sem arritmias cardíacas. Teste da mesa inclinável positivo para taquicardia ortostática postural ou hipotensão neuromediada. Dispneia, náuseas, síndrome do intestino irritável ou dor vesical.
- Instabilidade térmica e apetite: sensação recorrente de febre e extremidades frias; episódios de sudorese; intolerância a extremos de calor e frio; e documentação de temperatura corporal abaixo do normal. Pode haver alterações acentuadas no peso e/ou apetite.
- Manifestações interoceptivas: sintomas tipo gripe recorrentes, sensação febril e sudorese repetidas, garganta dolorida ou áspera não exsudativa, linfonodos sensíveis à palpação, mas com edema mínimo ou ausente e sensibilidades a alimentos, odores ou agentes químicos (rinopatia não alérgica).

Quadros clínicos de exclusão:

- Clínicos: qualquer quadro clínico ativo capaz de explicar a fadiga crônica pode ser uma exclusão. Tais quadros clínicos incluem: hipotireoidismo não tratado; apneia do sono não tratada; narcolepsia; neoplasias malignas; hepatite não resolvida; esclerose múltipla; doenças reumáticas autoimunes; HIV/AIDS; obesidade grave desenvolvendo-se após o início da síndrome da fadiga crônica/encefalomielite miálgica (IMC superior a 40); doença celíaca; e doença de Lyme.
- Psiquiátricos: doenças que estejam ativas ou que tenham sido tratadas nos 5 últimos anos e que possam explicar a fadiga crônica. Tais quadros clínicos incluem: esquizofrenia e outros transtornos psicóticos; transtorno bipolar; abuso ativo de álcool ou substâncias nos 6 últimos meses (abuso de substâncias tratado com êxito não deve ser considerado excludente); anorexia nervosa ou bulimia nervosa ativas; e transtornos depressivos com características melancólicas ou psicóticas.

Definição de caso de síndrome da fadiga crônica (SFC) segundo os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA, 1994

O diagnóstico de síndrome da fadiga crônica (SFC) é feito se o paciente satisfizer os critérios de diagnóstico estabelecidos pelo CDC.[17] Caso o paciente não satisfaça os critérios, ele pode ser diagnosticado com fadiga crônica idiopática. A razão de não satisfazer os critérios de diagnóstico para a SFC deve ser especificada.

Os critérios de diagnóstico para a SFC segundo o CDC, de 1994, incluem:[17]

Fadiga clinicamente avaliada, inexplicada, persistente ou recidivante deve estar presente há pelo menos 6 meses. A fadiga não é o resultado de esforço físico contínuo, e o repouso, o sono e a diminuição da atividade não são restauradores. A fadiga provoca prejuízo significativo nos domínios pessoal, social e/ou ocupacional e representa uma redução substancial nos níveis pré-mórbidos de atividade e capacidade funcional. A fraqueza desses critérios é a escala nominal dos sintomas estarem presentes ou ausentes sem gradações adequadas para definir níveis de comprometimento significativos.

Presença concomitante de pelo menos 4 dos seguintes sintomas ao longo de um período de 6 meses:

- Comprometimento da memória de curto prazo
- Faringite
- Linfonodos/glândulas linfáticas sensíveis à palpação
- Dor muscular
- Dor articular em várias áreas
- Novos episódios de cefaleias
- Sono não revigorante
- Mal-estar/fadiga pós-esforço que dura mais de 24 horas.

Critérios de Oxford para fadiga[18]

Os critérios de Oxford definem a SFC pela presença de sintomas leves a graves de fadiga, perturbação do sono e mialgia.[18] Não se deu importância para a presença ou a ausência de outras queixas. Poucos quadros clínicos foram considerados excludentes. Em vez disso, os critérios recomendaram que outros quadros clínicos fossem listados de forma prospectiva nas publicações do estudo. Depressão, ansiedade e fadiga crônica idiopática (FCI) foram aceitas, segundo os critérios de Oxford.

Fadiga crônica idiopática

A fadiga crônica idiopática (FCI) servirá como diagnóstico de exclusão quando existir fadiga sem outros achados que bastem para designar a SFC ou outras afecções clínicas. Até 30.5% da população tem fadiga crônica[19] e se encaixariam nos critérios de Oxford para inclusão no estudo.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma médica e maratonista de 40 anos de idade desenvolve uma doença semelhante à gripe, de início súbito, que não remite ao longo de um período de várias semanas. Os sintomas progridem com fadiga diurna persistente, artralgia sem vermelhidão ou edema articular, sono fragmentado, problemas de memória, enxaqueca de início recente e dificuldades para sustentar níveis baixos de atividade física. Atividades antes bem toleradas, como ir às compras a pé, agora induzem sensação de peso corporal, dificuldade cognitiva e sensação de instabilidade. As tarefas exigem um esforço muito maior para serem executadas e são seguidas por uma redução incapacitante na memória de trabalho, dor no corpo todo e indiferença. O sistema de prontuários eletrônicos que ela usa no trabalho tornou-se incompreensível, reduzindo a capacidade de atender pacientes e fazendo com que o gerente a suspendesse por conta de improdutividade. Repouso entre tarefas, cochilos e sono noturno não são revigorantes e não resolvem os sintomas. Tristeza e frustração são reações previstas do declínio crônico e abrupto da saúde e do vigor, e familiares e ex-colegas mostraram-se descrentes. Os exames físicos repetidos e exames laboratoriais de rotina ao longo dos últimos 6 meses estavam dentro dos limites normais. Hipotireoidismo, HIV, uso indevido de substâncias e outras doenças clínicas e psiquiátricas foram excluídos.

Caso clínico #2

Depois de um inverno trabalhando como instrutor de esqui, um lenhador de 28 anos retoma seu trabalho habitual em março. Em abril, ele observa nova fadiga e mialgia a cada noite depois de comer. Apesar de dormir mais cedo à noite, ele não se sente revigorado de manhã e acorda sentindo dores em todas as regiões do corpo; ele também está levemente desorientado e inseguro de seus planos para o dia. Ele começa a usar óculos de sol para proteger os olhos do brilho do sol e proteção auricular contra o som da motosserra, que ele percebe estar se tornando cada vez mais alto. Apesar de seus melhores esforços, ele é incapaz de cumprir suas cotas para cortar madeira e, em agosto, é transferido para a cozinha do acampamento. Em outubro, ele não consegue descascar batatas por causa da mialgia generalizada e da artralgia, do agravamento da fadiga e da necessidade de se sentar enquanto faz as tarefas. Ele é encaminhado clinicamente para um hospital regional, onde repetidos exames médicos ao longo de 6 semanas não podem identificar uma causa, e exames de sangue para infecções sexualmente transmissíveis, incluindo HIV, função hepática e endócrina e rastreamento de drogas são normais.

Outras apresentações

O início da SFC/EM pode ser súbito, com a síndrome desenvolvida dentro de 30 dias. O início pode ter características semelhantes à gripe ou a outras doenças virais (72% em uma série de casos), mas a evidência definitiva de infecção microbiana aguda é infrequente (7%).^[20] A SFC/EM foi relatada após o vírus Epstein-Barr em adolescentes e após o citomegalovírus, febre Q, enterovírus (por exemplo, vírus Coxsackie), Giardia e outras doenças infecciosas em adultos endêmicas localmente.^{[21] [22]} Foram relatados eventos não infecciosos, como acidentes com veículos automotores ou cirurgias (11%), bem como eventos aparentemente não precipitantes (17%). A imunização não é um precipitante significativo.^[23] Em outros casos, a apresentação começa com fadiga que progride gradualmente com a adição de outros sintomas auxiliares.

A SFC/EM pode se manifestar com vários problemas concomitantes, como dor crônica, fibromialgia, disfunção cognitiva induzida pelo esforço ("brain fog"), enxaqueca, ansiedade, depressão, síndrome do intestino irritável, instabilidade autonômica e intolerância a medicamentos. A avaliação de comorbidades clínicas no diagnóstico diferencial pode complicar e prolongar o processo de diagnóstico.

Entre adolescentes, a síndrome da fadiga crônica/encefalomielite miálgica é a causa mais comum de licença médica escolar prolongada.[24] [25] Além de fadiga, crianças e adolescentes com SFC/EM têm cefaleias, perturbação do sono, dificuldades cognitivas, intolerância ortostática e grande redução da atividade.[26] [27] Dor de estômago é mais comum que em adultos. A idade mais jovem é associada a um equilíbrio de gêneros mais igualitário e a faringites, mas a menos sintomas cognitivos. Os adolescentes têm maior probabilidade de apresentar cefaleias e depressão comórbida. Por comparação, os adultos apresentaram níveis maiores de ansiedade, linfonodos sensíveis à palpação, palpitações, tontura, mal-estar generalizado e dor.[28] Outras características são declínio no desempenho acadêmico, perturbação das rotinas diárias, perda de amigos, desistência de atividades extracurriculares, como esportes, e irritabilidade em resposta à doença.

O viés de memória pode interferir na descrição dos sintomas iniciais, uma vez que a SFC/EM não deve ser diagnosticada em adultos até após 6 meses de sintomas (3 meses para crianças) e avaliação médica negativa.[3] [4] [5] [6]

Achados como linfadenopatia palpável e sensível à palpação no triângulo posterior do pescoço e febre >39 °C (>102.2 °F) não são típicos de SFC/EM e requerem investigações adicionais para descartar outros quadros clínicos.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Introdução

O diagnóstico da SFC/EM se baseia na história característica e autorrelatada de pacientes de fadiga substancial incapacitante com mal-estar pós-esforço (PEM). A fadiga, que pode ser profunda, deve ser de início recente ou definido (ou seja, não ter durado a vida toda), persistir por 6 meses ou mais e acarretar redução ou comprometimento substancial da capacidade de se envolver em atividades ocupacionais, sociais ou pessoais em comparação com os níveis pré-doença. A fadiga e os sintomas associados não são decorrentes de esforço excessivo contínuo e não são aliviados pelo repouso. Mal-estar pós-esforço (PEM) refere-se à fadiga e à disfunção cognitiva que podem se desenvolver imediatamente após esforço de qualquer tipo ou, mais caracteristicamente, após um retardo de até 24 horas. Mal-estar/fadiga pós-esforço não responde a repouso e pode durar vários dias ou mais. Fadiga substancial e mal-estar/fadiga pós-esforço formaram a base de vários critérios de diagnóstico de síndrome da fadiga crônica/encefalomielite miálgica.[3] [4] [5] [6] [83]

SFC/EM:

- É uma doença crônica de produtividade reduzida (fadiga crônica)
- Tem um padrão temporal característico, no qual o mínimo esforço físico, cognitivo ou emocional (um evento na rotina do dia a dia) desencadeia o início imediato ou tardio de comprometimentos físicos, cognitivos, nociceptivos e interoceptivos significativos e prolongados (mal-estar pós-esforço [PEM])

- A pessoa com mal-estar pós-esforço (PEM) não retorna à sua capacidade normal depois do sono, pois os padrões de sono são interrompidos e não revigorantes
- O nível de comprometimento deve ser de moderado a grave e apresentar-se em mais de 50% do tempo por 6 meses ou mais
- O diagnóstico em crianças deve ser considerado após 3 meses de fadiga e outros sintomas inexplicados, pois realizar imediatamente o diagnóstico e treinamento do bem-estar, habilidades de enfrentamento e estratégias para um dia a dia mais eficiente oferecem um prognóstico benéfico[132]
- Outras características incluem intolerância ortostática.

O diagnóstico é baseado em:

- Requisitos positivos e inclusivos de comprometimento funcional prolongado (fadiga), redução significativa na capacidade funcional após esforço físico, cognitivo, emocional ou de outra natureza (mal-estar pós-esforço [PEM]) e características associadas de dor, disfunção interoceptiva e intolerância ortostática;
- Desenvolvimento de uma lista de problemas para facilitar o processo de avaliação clínica; e
- Exclusão adequada de outras doenças médicas e psiquiátricas no diagnóstico diferencial de doenças fatigantes, interoceptivas, nociceptivas e cognitivas.
- Como fadiga e dor são queixas comuns com amplos diagnósticos diferenciais, vale fazer uma reavaliação periódica para identificar outras doenças com sintomas semelhantes aos da SFC/EM
- Um estudo envolvendo uma clínica de referência terciária do Reino Unido revelou que 19% das pessoas inicialmente encaminhadas para avaliação por SFC/EM tinham outras doenças clínicas crônicas, 8% tinham distúrbios primários do sono, 6% tinham doenças psicológicas ou psiquiátricas e 2% tinham doença cardiovascular.[133]

Comprometimentos funcionais significativos são predominantemente baseados em sintomas autorrelatados. O questionário de sintomas DePaul é uma ferramenta de rastreamento validada e pode ser usado como parte do diagnóstico.[134] [DePaul symptom questionnaire] Os sintomas podem ser medidos usando uma escala de classificação como a escala de capacidade funcional (intervalos do escore de 0 [falta total de energia acompanhada de sintomas graves] a 10 [ausência de sintomas]) proposta pela International Association for CFS/ME.[6] [International Association for CFS/ME: Functional capacity scale]

Critérios de diagnóstico e discussão

Os critérios de SFC/EM evoluíram com base no consenso de especialistas, e não nos levantamentos baseados em evidências dos pacientes. O caso de síndrome de fadiga crônica do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) ("Fukuda") de 1994[3] e os Canadian Consensus Criteria para encefalomielite miálgica de 2003[4] são os critérios para SFC/EM de uso mais amplo. Uma nova abordagem foi defendida pelo Institute of Medicine (IOM) em 2015, levando à definição da Doença sistêmica de intolerância ao esforço (DSIE)[6] mas isso não se tornou amplamente adotado na prática clínica. Cada iteração tem como objetivo estreitar o diagnóstico, exigindo fadiga incapacitante, além de uma série de outras queixas, e introduzindo condições excludentes. No entanto, cada conjunto de critérios define diferentes conjuntos clínicos de pacientes.

[\[Comparison of 3 commonly used diagnostic criteria/case definitions\]](#)

A definição de caso "Fukuda" do CDC de 1994 é usada de forma ampla e SFC/EM, e é também usada, com frequência, na avaliação clínica de pacientes, em particular nos EUA.[3] Este conjunto de critérios não tem uma exigência absoluta de PEM[135] e contém algumas ambiguidades, como a elegibilidade de pacientes com transtorno depressivo maior.[6] [135]

A preeminência de PEM é central nos Critérios de consenso canadense ("Carruthers") de 2003[4] [5] [83] e critérios do IOM de 2015.[6] Como resultado, os pacientes identificados com esses critérios apresentam sintomas e comprometimentos mais graves do que aqueles selecionados pelos critérios do CDC.[6] [136] [137] Em 2010, os Canadian Consensus Criteria[4] foram atualizados para especificar a intensidade dos sintomas de moderada a grave, com sintomas presentes pelo menos na metade do tempo.[5] Os Critérios do consenso internacional de 2011[83] tentaram incluir agrupamentos de sintomas, mas estes não são organizados por mecanismos fisiopatológicos, o que diminui o valor dessa versão. Pacientes que atendem aos Critérios do consenso internacional[83] têm comprometimento funcional mais grave e mais problemas físicos, mentais e cognitivos do que aqueles que atendem à definição de "Fukuda" do CDC.[3]

O IOM (atualmente National Academy of Medicine) revisou os critérios de diagnóstico clínico para SFC/EM em 2015, após uma abrangente análise da literatura e consulta a especialistas. Propôs-se DSIE como um termo alternativo para o SFC/EM para enfatizar os sintomas primários da doença: fadiga sustentada, PEM e sono não revigorante.[6] [\[US Institute of Medicine: CFS/ME criteria\]](#) A dor não foi incluída, visto que não é específica para DSIE. Em contraste com os critérios diagnósticos anteriores que incluem sistemas de escore nominais (presente versus ausente), os critérios do IOM estabelecem padrões mais rigorosos para a intensidade (moderada, substancial ou grave) e frequência (presente pelo menos metade do tempo) dos sintomas.

Por outro lado, os critérios de Oxford de 1991[138] e os critérios do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido de 2007[139] focam na fadiga sem requisitos obrigatórios para PEM, queixas cognitivas, de dor ou outras, e sem exclusão de depressão, fadiga idiopática crônica ou outras condições estipuladas pelo CDC e pelos Canadian Consensus Criteria.

A importância prática é que os critérios menos restritivos de Oxford foram usados para recrutar participantes em ensaios clínicos testando a terapia cognitivo-comportamental e o exercício graduado. Esses critérios permitem o recrutamento de participantes com transtornos afetivos para estudos, que são conhecidos por responder a essas terapias, bem como pacientes com fadiga idiopática crônica mais leve.[49] [140] Até 30.5% da população tem fadiga crônica.[1] e uma proporção significativa dessas pessoas se encaixariam nos critérios de Oxford para inclusão no estudo. Como resultado, os critérios de entrada tiveram o potencial de influenciar os desfechos da pesquisa clínica em favor da terapia cognitivo-comportamental e do exercício graduado.[49] [140] [141] [142] Não foi estabelecido se esses desfechos de estudo podem ser extrapolados para pacientes que atendem aos critérios mais restritivos do CDC, canadense ou de DSIE do IOM.[3] [4] [5] [6] Essa controvérsia tem relevância significativa para definir benefícios médicos e estratégias nacionais de tratamento em vários países do mundo. A conclusão fortemente recomendada pelo grupo de trabalho Pathways to Prevention, do National Institutes of Health (NIH), é a retirada dos critérios de Oxford, pois eles podem comprometer o progresso e causar danos.[143] Os critérios do NICE têm limitações semelhantes e estão sendo reavaliados por consulta pública com grupos de pacientes e profissionais (orientação atualizada prevista para 2020).[144]

Diagnóstico diferencial

A fadiga é um sintoma comum em muitos distúrbios clínicos e transtornos psiquiátricos. Atualmente não há causas biológicas confiáveis nem específicas, assim como biomarcadores, achados objetivos ou anormalidades em exames laboratoriais que sejam indicativos da SFC/EM.

Em pacientes com fadiga por esforço, a exaustão física e cognitiva pode ser superada pela cessação das atividades físicas, cognitivas, emocionais ou de outros tipos, e obtendo um sono revigorante. Isso está em contraste com a SFC/EM, em que o sono não é revigorante. A fadiga crônica pode ocorrer como uma característica do envelhecimento.

A fadiga idiopática crônica é uma condição pouco conhecida caracterizada pela presença de fadiga, mas sem os sintomas auxiliares da SFC/EM, como a PEM.

Cerca de 40% dos pacientes com SFC/EM têm depressão clínica e/ou ansiedade, de forma semelhante a várias outras afecções clínicas crônicas.[145] Ansiedade, afeto depressivo e habilidades de enfrentamento desadaptativas podem preceder ou ocorrer concomitantemente com a SFC/EM. Outros estigmas da depressão, como anedonia, agitação ou retardo psicomotores, sensação de falta de valor ou culpa excessiva ou inadequada, e pensamentos recorrentes de morte ou suicídio, não são típicos da SFC/EM, mas indicam transtorno depressivo comórbido.

Dor crônica em músculos e articulações que afetam todo o corpo, mas sem edemaciação ou inflamação aguda, é uma característica da SFC/EM, mas tradicionalmente é considerada fibromialgia. As recomendações de 2010, 2011 e 2016 para fibromialgia avaliam a distribuição disseminada de dor nos locais anatômicos e adiciona os escores de intensidade para fadiga, sono, queixas cognitivas e somáticas para diagnosticar fibromialgia com "fibrofog".[146] [147] Nos critérios de 1990, a sensibilidade à palpação foi avaliada pressionando o polegar na pele do paciente com pressão suficiente para fazer com que a unha do polegar se encolha (cerca de 4 kg).[148] A medição do número desses pontos com sensibilidade à palpação foi removida, porque as mulheres tendiam a ter números mais altos que os homens. Em vez disso, a presença de hiperalgesia sistêmica (aumento da sensibilidade à pressão normalmente dolorosa) e alodinia (aumento da dor a estímulos inócuos) são agora avaliadas.[146] [147]

A análise dos critérios de 2010 gera grupos de pacientes com dor predominante e com fadiga predominante, que podem corresponder a subgrupos potenciais de fibromialgia e SFC/EM.[149] [150] Os critérios de fibromialgia não incluem o PEM, nem excluem doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatoide. Há uma necessidade preeminente de encontrar maneiras objetivas de definir essas doenças e diferenciar seus mecanismos fisiopatológicos, ou mostrar que são apresentações diferentes de uma patologia subjacente em comum. Os sintomas físicos compartilhados por síndromes somáticas funcionais, como enxaqueca e síndrome do intestino irritável (SII), são comuns, mas não específicos da fibromialgia ou SFC/EM. Pode ser necessária uma equipe multidisciplinar, com encaminhamento aos especialistas pertinentes como parte do processo de exclusão de diagnóstico.

A síndrome de Ehlers-Danlos (do tipo hiper móvel) foi associada à fadiga, distúrbios do sono, dor crônica, falta de condicionamento físico, disfunção cardiovascular autonômica, disfunções intestinal e vesical, questões psicológicas e deficiências nutricionais que podem mimetizar a SFC/EM.[151]

Um quarto dos ex-combatentes mobilizados para a Guerra do Golfo Pérsico, de 1990 a 1991, e 15% dos que não foram mobilizados desenvolveram um complexo de sintomas que se sobrepõem à SFC/EM.[152] [153] No entanto, a síndrome do Golfo Pérsico (GWI) está limitada à coorte daqueles que foram expostos a eventos militares de 1990 a 1991.[154] A sobreposição de sintomas com a SFC/EM é tão

impressionante que o Department of Veterans Affairs (órgão norte-americano que cuida dos interesses dos ex-combatentes) usa os critérios da SFC/EM para avaliar a incapacidade em ex-combatentes com a síndrome do Golfo Pérsico.

Doenças e medicamentos concomitantes também podem complicar e prolongar ainda mais a avaliação e as estratégias de manejo. As exclusões clínicas de SFC/EM incluem o seguinte:[135]

- Insuficiência de órgãos (como enfisema, cirrose, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica)
- Infecções crônicas (por exemplo, HIV/AIDS, hepatite B ou C); a fadiga também foi relatada após recuperação da infecção pelo vírus Ebola.[155]
- Doenças inflamatórias reumáticas e crônicas (como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, pancreatite crônica)
- Doenças neurológicas importantes (como esclerose múltipla, doenças neuromusculares, epilepsia ou outras doenças que requerem medicação contínua e que poderiam causar fadiga, acidente vascular cerebral, traumatismo cranioencefálico com déficits neurológicos residuais)
- A neurite óptica e outras neuropatias são sugestivas de um diagnóstico alternativo para SFC/EM e justificam o encaminhamento para um especialista apropriado (por exemplo, neurologista)
- Doenças que requerem tratamento sistêmico (como transplantes de órgãos ou de medula óssea, quimioterapia sistêmica, irradiação do cérebro, tórax, abdome ou pelve)
- Doenças endócrinas de grande porte (como hipopituitarismo, insuficiência adrenal)
- Distúrbios primários do sono (como narcolepsia).

A apneia do sono pode ser um achado coexistente mas independente, que deve ser tratada para determinar se existe melhora na fadiga e no sono não revigorante. As doenças encontradas no exame que excluem a SFC/EM incluem efeitos adversos de medicamentos, privação crônica do sono ou má higiene do sono, hipotireoidismo não tratado, diabetes mellitus não tratado ou instável e índice de massa corporal superior a 40.

Exclusões psiquiátricas para SFC/EM incluem diagnósticos de transtornos afetivos bipolares ao longo da vida, esquizofrenia, transtornos delirantes, demência, afecções cerebrais orgânicas e abuso de álcool ou substâncias no período de 2 anos antes do início da doença fatigante. Diagnósticos de transtorno depressivo maior com características psicóticas ou melancólicas, anorexia nervosa ou bulimia que tenham se resolvido mais de 5 anos antes do início da doença fatigante crônica atual não excluem o diagnóstico de síndrome de fadiga crônica.

História

Antes do início da fadiga crônica significativamente debilitante, os pacientes costumam relatar níveis normais de aptidão física, atividade e energia. No entanto, a fadiga pode ter existido em um padrão gradual ou remitente-recidivante antes de tornar-se crônica. Não está claro se o início súbito de fadiga intensa em <30 dias versus um padrão de agravamento gradual mais crônico representa síndromes distintas com diferentes etiologias, como infecções microbianas, ou início agudo de doença autoimune, ao contrário do desenvolvimento mais crônico de patologias disfuncionais. Alguns pacientes relatam padrões históricos de hiperatividade e subatividade antes do início da doença. Em alguns casos, eventos estressantes ou de infecções virais documentados podem preceder o início da fadiga crônica.

Os pacientes podem descrever o aumento dos sintomas de gripe (por exemplo, mal-estar, mialgia, febre), náusea, intolerância a temperaturas ambientes quentes ou frias, tontura e aumento da sensibilidade

a substâncias químicas e odores adstringentes (por exemplo, líquidos de limpeza doméstica, água sanitária, fumaça de cigarro, gasolina). Embora os sintomas clínicos e a manifestação possam mimetizar infecções virais ou outras doenças médicas conhecidas, uma revisão da história clínica pode não revelar nenhuma causa biológica para a fadiga. A história deve abordar outras doenças implicadas a cada diagnóstico diferencial individualizado de cada paciente.

O questionário de sintomas DePaul é uma ferramenta de rastreamento validada e pode ser usado como parte do diagnóstico. Uma inovação importante é que tanto a frequência quanto a intensidade dos sintomas de SFC/EM são avaliadas.[134] A checklist de 54 itens fornece uma avaliação completa e classificação das queixas do paciente: [\[DePaul symptom questionnaire\]](#)

Os principais sintomas da SFC/EM incluem:

- PEM. Este é o aspecto mais característico da SFC/EM, de acordo com os critérios do IOM dos EUA.[6] [7] Os Critérios de Consenso Canadense ("Carruthers") fornecem a definição mais distinta de caso de síndrome da fadiga crônica (SFC).[4] [83] Eles declaram que a fadiga deve ser persistente ou recorrente nos 6 últimos meses, mas não a vida toda. Deve haver também "reduções substanciais nos níveis prévios de atividades ocupacionais, educacionais, sociais e pessoais em comparação com antes da fadiga". O PEM tem sido descrito como um grupo de sintomas após esforço mental ou físico, com duração de 24 horas ou mais. O PEM pode se desenvolver imediatamente após esforço de qualquer tipo ou, mais caracteristicamente, após um retardo de até 24 horas. Os sintomas de PEM incluem fadiga, cefaleias, dores musculares, déficits cognitivos e insônia. Podem ocorrer mesmo após tarefas simples (por exemplo, caminhar ou manter uma conversa) e requer que as pessoas com SFC/EM façam mudanças significativas de estilo de vida, de forma a conservar os recursos físicos e a concentração mental; permanecendo, assim, competentes em ambientes ocupacionais, educacionais e sociais normais.[10] Os pacientes muitas vezes ficam limitados a algumas poucas horas por dia de atividades produtivas; o restante do tempo é passado em repouso, com recuperação lenta e parcial de pensamentos desorganizados, dor em todo o corpo, mal-estar e outras características do estado de fadiga crônica. O PEM não responde ao repouso. O início tardio da disfunção é típico na SFC/EM. É útil perguntar sobre as atividades diárias habituais que não induzem PEM, e encontrar algumas atividades com esforço leve que possam causar um curto período de várias horas de fadiga que responde ao repouso. Estas atividades podem ser tão intensas como o esforço físico cognitivo no trabalho, tempo gasto em reuniões, tarefas em computador, levar o cachorro para passear ou fazer compras. Então, tarefas mais exigentes, como sair com amigos, cortar a grama ou afazeres domésticos, podem ser abordadas quanto à propensão de induzir fadiga de início imediato ou tardio que possa durar por horas até o dia seguinte ou por vários dias. Os pacientes podem evitar esse nível de atividade, a menos que não tenham outras opções.

Um diário dos níveis habituais de fadiga e dor pode ser mantido, como forma de estabelecer o nível típico de fadiga e mostrar os aumentos na gravidade da fadiga que se seguem à atividade de esforço. Esta ferramenta pode ajudar a ensinar aos pacientes a organizarem o tempo para canalizar suas reservas de energia, de forma que concluam tarefas essenciais antes dos sintomas imediatos de fadiga ou antes do ponto em que é provável que a exacerbação tardia seja induzida.

- Fadiga. A fadiga refere-se ao estado de desgaste cognitivo e físico, com incapacidade de planejar e executar as tarefas habituais. É um construto complexo e multidimensional que foi definido como uma sensação que interfere nas funções habituais, uma sensação de energia diminuída e maior necessidade de repouso, além de desgaste físico ou mental resultante do esforço físico.[156]

Um maior esforço cognitivo e físico é necessário para concluir até mesmo as tarefas diárias de rotina. O vocabulário de fadiga é pouco desenvolvido no idioma inglês.[157] Buscar palavras alternativas para diferenciar entre a sensação intensa de cansaço avassalador e a sonolência; descrições dos cenários típicos da disfunção no dia a dia; exploração da coincidência de cansaço com dor do corpo inteiro, sensação de peso ou rigidez articular; e identificação das características associadas ao início de processos de pensamento desorganizados ou repetitivos que proíbem o planejamento eficiente de tarefas ("brain fog") são todas formas de diferenciar a SFC/EM de outros estados fatigantes. Estabelecer o curso temporal de progressão dos sintomas após um estressor emocional, físico, cognitivo e social é importante para definir os fatores desencadeantes dos deficits funcionais imediatos e tardios que, de outra forma, não aparentariam estar logicamente conectados (por exemplo, atividade física acarretando uma disfunção cognitiva). Os médicos podem aprender com as experiências de seus pacientes com SFC/EM para tornarem-se mais adeptos da identificação de SFC/EM em suas várias apresentações.

- Dor crônica. A dor crônica e a hiperalgesia que afetam músculos, articulações, tecidos subcutâneos, superfícies mucosas e qualquer outro local innervado por neurônios sensoriais simpáticos e somáticos são sintomas que se manifestam comumente na SFC/EM. Estão ausentes edema e inflamação.
- Cefaleia. Novos episódios de cefaleia devem ser diferenciados de enxaqueca perimenstrual ou de episódios pós-concussão/pós-lesão cerebral traumática leve. Com frequência, a gravidade da enxaqueca na SFC/EM é pouco valorizada. As enxaquecas podem ocorrer vários dias por semana ou por mês, isolando o paciente da família e do trabalho. A sensibilidade à luz e ao som pode ser moderada durante os períodos interictais entre as enxaquecas, mas levam à evitação do som, ao uso extensivo de óculos de sol e cortinas fechadas durante o dia. As sensibilidades sensoriais tornam-se opressivas durante as enxaquecas e levam a comportamentos de evitação. As cefaleias diárias crônicas sugerem um diagnóstico alternativo e justificam o encaminhamento para um especialista apropriado (por exemplo, neurologista).
- Alteração do sono. Alterações do sono são quase universais na SFC/EM, mas são difíceis de diferenciar da má higiene do sono da população geral. A insônia pode ser acompanhada de reflexão sobre tarefas não concluídas. A interrupção do sono é comum e deve ser diferenciada de bexiga hiperativa e outras interrupções médicas durante o sono. É comum ocorrer sono prolongado até o meio-dia, cochilos frequentes durante o dia ou adormecer depois de retornar do trabalho ou de eventos sociais. Mesmo depois de uma noite normal ou longa de sono, os pacientes relatam, com frequência, não se sentirem revigorados. A apneia do sono pode ocorrer com os fatores de risco habituais, como obesidade, mas é improvável que a adição de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) ou dispositivos orais para auxiliar na respiração reverta o perfil geral de sintomas da SFC/EM.
- Disfunção cognitiva. Um corpo significativo de evidências se acumulou para sugerir que o processamento lento de informações é comum em pacientes com SFC/EM.[6] O comprometimento cognitivo na SFC/EM inclui problemas de raciocínio ou função executiva, exacerbados pelo exercício, esforço ou estresse, ou pressão de tempo. A memória de trabalho, o recurso de curtíssimo prazo necessário para realizar tarefas com eficácia, é responsável pela perda da sequência do pensamento. A memória de trabalho é mais comprometida que a memória episódica de longo prazo.[6] O comprometimento da memória não é permanente nem progressivo, como ocorre no comprometimento cognitivo leve ou na doença de Alzheimer. Ele pode se manifestar como "brain fog", "confusão" e/ou incapacidade de focar ou se concentrar nas atividades habituais, encontrar a palavra certa ou fazer contas.[4] [83] Os pacientes podem lutar com tarefas como assistir a um filme, ler um livro ou revista, dirigir e participar de uma conversa. Debater o esforço

mental necessário para concluir uma tarefa pode ser uma forma efetiva de documentar essas alterações de memória de trabalho, concentração e disfunção cognitiva, e fornece uma perspectiva tanto para o médico quanto para o paciente que pode levar ao reconhecimento dessas alterações e ao desenvolvimento de treinamento cognitivo para reduzir seus impactos. Pacientes com disfunção cognitiva devem ser monitorados quanto a alterações amnésicas de comprometimento cognitivo leve progressivo e doença de Alzheimer.

- Ortotase. A intolerância ortostática é uma característica dos critérios de DSIE. Os sintomas incluem tontura, aturdimento, instabilidade, equilíbrio prejudicado, náusea, vertigem ou medo de queda que dure por mais de 30 segundos após levantar-se.[67] Ela pode limitar atividades, como ficar de pé em uma fila ou fazer compras. Os sintomas diminuem em posição supina.[52]

Exame físico

Não existem achados objetivos típicos do exame físico de um paciente com SFC/EM. No entanto, estão sendo investigados sinais de disfunção visual na síndrome da fadiga crônica/encefalomielite miálgica.[158] Os pacientes podem apresentar diversos sinais e sintomas inespecíficos da SFC/EM, como taquicardia ortostática e ao repouso, hipotensão ortostática, tontura ou falta de equilíbrio ao ficar de pé, mas sem alterações nos sinais vitais, linfonodos não aumentados sensíveis à palpação (sem linfadenopatia palpável), desconforto abdominal abaixo do processo xifoide e inferolateral ao umbigo (gastrite e síndrome do intestino irritável, sinal de Chia), hipermobilidade/frouxidão articular e hiperalgesia muscular e articular ("pontos de sensibilidade").

A sensibilidade à palpação pode sugerir fibromialgia, de acordo com os critérios de 1990 do American College of Rheumatology.[148] A presença de alodinia pode apoiar o diagnóstico de dor crônica disseminada.

Pode haver presença de intolerância autonômica, como hipotensão ortostática (com diminuição da pressão arterial sistólica superior a 20 mmHg) e taquicardia ortostática postural. É improvável que sejam detectados por sinais vitais em posição deitada e em pé. O diagnóstico da síndrome da taquicardia ortostática postural é feito pelo aumento incremental na frequência cardíaca de ≥ 30 batimentos por minuto (≥ 40 batimentos por minuto em adolescentes) entre 5 minutos de repouso em decúbito e 5 minutos em pé.[159] Um teste de inclinação pode ser útil, se os sinais vitais na posição deitada e em pé forem normais, mas a suspeita clínica de síndrome da taquicardia ortostática postural for alta.[67] A taquicardia sinusal idiopática pode levar a uma frequência cardíaca em repouso e supina elevada, bem como taquicardia sinusal em repouso.

Sinais neurológicos, como nistagmo, acomodação tardia, sinais de liberação frontal, ataxia, oscilação em pé durante o teste de Romberg, fraqueza muscular, reflexos assimétricos e fasciculações devem ser documentados para progressão por exames físicos seriados com encaminhamento apropriado para consideração de outras doenças neurológicas.

Sinais atípicos da síndrome da fadiga crônica/encefalomielite miálgica, como linfadenopatia palpável e febre alta, requerem investigações adicionais para descartar outros quadros clínicos.

Investigações

Tipicamente, pacientes com SFC/EM submetidos a uma bateria de exames laboratoriais padrão apresentam resultados normais. Não são indicados exames laboratoriais ou de imagem extensos. O NIH recomendou a bateria de testes a seguir para pacientes que apresentam fadiga persistente e debilitante que dure por pelo menos 6 meses:[160]

- hemograma completo com diferencial de leucócitos
- teste de HIV
- Velocidade de hemossedimentação
- proteína C-reativa
- Ureia, creatinina e eletrólitos
- Glicose sanguínea
- Cálcio, fósforo
- Hormônio estimulante da tireoide
- Fosfatase alcalina, aspartato e alanina aminotransferases
- Proteína total, albumina e globulina.

Outros testes laboratoriais incluem testes de anticorpos para fator antinuclear (FAN) e fator reumatoide. Este conjunto de exames e testes laboratoriais deve ser solicitado para estabelecer o nível basal no primeiro atendimento ao paciente. O FAN é frequentemente relatado como sendo positivo na SFC/EM,[161] [162] então, é prudente determinar se há um alto título (sugestivo de lúpus eritematoso sistêmico) ou um baixo título. O fator reumatoide não está tipicamente elevado na SFC/EM.

Testes de anticorpos para sensibilidade ao glúten/doença celíaca podem ser necessários se sintomas gastrintestinais estiverem presentes. Um teste de ferritina sérica pode ser valioso em pacientes com anemia limítrofe que possa exacerbar os efeitos da diminuição do volume circulatório e disautonomia, acarretando desequilíbrio ortostático.

Testes laboratoriais mais extensos ou repetidos não são recomendados devido à falta de sensibilidade ou especificidade de estudos laboratoriais no diagnóstico de SFC/EM e devido ao risco de resultados falso-positivos e avaliações desnecessárias. A bateria deve ser usada para descartar, identificar ou tratar qualquer quadro clínico que contribua para a fadiga (por exemplo, hipotireoidismo). Teste sorológico extensivo para: hepatite B ou C, Epstein Barr, citomegalovírus e outros herpesvírus e *Borrelia burgdorferi* e outra doença de Lyme; organismos relacionados não foram eficientes na identificação de coortes com infecções tratáveis.

Comportamentos de busca por drogas e evidências de abuso de drogas ilícitas ou prescritas podem ser identificados se necessário por meio de exames de drogas no sangue e na urina. Uma história de sinusite purulenta recorrente crônica e bronquite podem justificar um exame de hipogamaglobulinemia. A hemoglobina A1c é útil para avaliar diabetes mellitus do tipo 2 comórbida com fadiga, neuropatia ou disfunção autonômica que pode parecer semelhante à SFC/EM.

Os médicos são alertados contra o uso de procedimentos de avaliação e diagnóstico extensos e de alto custo, haja vista a ausência de fundamentos biológicos conhecidos da SFC/EM e a falta de biomarcadores verificados.

Fatores de risco

Fortes

sexo feminino

- Esse quadro clínico é aproximadamente 2 a 3 vezes mais comum em mulheres que em homens.[39]

Infeção por Epstein-Barr em adolescentes

- A infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) (mononucleose infecciosa) evolui para SFC/EM em 13% dos adolescentes após 6 meses.[105] A taxa cai para cerca de 4% em 24 meses, indicando uma alta taxa de remissão em adolescentes.

Fracos

história familiar positiva de SFC/EM

- As taxas de SFC/EM são mais altas entre parentes de primeiro grau.[45] Um estudo em mulheres gêmeas revelou taxas de concordância de 38% e 11% entre gêmeas monozigóticas e dizigóticas, respectivamente.[106]

fatores genéticos

- Estudos em gêmeos sugerem que o sofrimento emocional pré-mórbido pode ser mediado por fatores genéticos, aumentando o risco das doenças de fadiga crônica.[107]
- Polimorfismos genéticos têm sido associados à SFC/EM em pequenos estudos de associação genômica ampla, mas os genes também foram associados com patologia neurológica, inflamatória, gastrointestinal e psicológica, tornando improvável que eles sejam causadores da doença.[108] [109] [110] Achados semelhantes foram observados com o DNA mitocondrial.[111] A reprodutibilidade desses achados em estudos independentes é ruim.

doenças infecciosas específicas em adultos

- Propôs-se gastrite enteroviral como causa da SFC/EM, mas não foi confirmada de forma independente.[112] [113] [114]
- A SFC/EM vem sendo relatada de forma esporádica após casos de febre Q, parvovirose e outras infecções.[115] [21] [116] A SFC/EM também pode ocorrer após doença de Lyme aguda. A entidade da doença de Lyme crônica e sua sobreposição sintomática com a SFC/EM exige mais dados mecânicos e patológicos para que possam gerar comentários.
- Medicamentos antivirais não vêm tendo sucesso no tratamento da SFC/EM de amplo espectro.[117] [118] [119]
- Até o momento, não existem evidências consistentes para dar suporte a nenhum agente viral ou infeccioso de outro tipo na maioria dos casos de síndrome da fadiga crônica/encefalomielite miálgica.[33] [44]

autoimunidade

- Anticorpos contra receptores adrenérgicos foram encontrados na SFC/EM e na síndrome da taquicardia ortostática postural.[94] [95]

microbioma intestinal

- Microbiomas da amostra de fezes mostraram maior abundância relativa de Bacteroidetes e menor abundância de Firmicutes e Actinobacteria em pacientes com SFC/EM em comparação com controles saudáveis.[101]

fatores psicológicos

- Fatores psicológicos, traços de personalidade e história de abuso físico ou sexual não foram associados de maneira definitiva com a SFC/EM. Trauma na infância[120] traços de personalidade como "tendência à ação" e instabilidade emocional,[107] [121] bem como padrões históricos

persistentes de hiperatividade ou subatividade, podem aumentar o risco da SFC/EM na vida adulta.[122] [123] [124]

transtorno depressivo maior

- Existe uma forte relação entre fadiga e depressão quando medida pela Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D).[125] No entanto, a fadiga não é sensível nem específica para o diagnóstico de depressão.
- A depressão antes dos 36 anos foi associada ao desenvolvimento subsequente de SFC/EM (razão de chances de 2.65).[126] No entanto, a relação da depressão com a SFC/EM deve ser atenuada pelos critérios usados para diagnosticar a SFC/EM (por exemplo, o transtorno depressivo maior nos últimos 5 anos é uma condição excludente para os critérios canadenses de SFC/EM.[4]) e pela alta taxa de psicopatologia na população geral. Em um estudo americano realizado na Geórgia, transtornos de humor (18%), transtorno do estresse pós-traumático (TEPT; 6.6%) e transtorno de ansiedade generalizada (TAG; 5.8%) foram associados a fadiga, níveis baixos de educação, sexo feminino e etnia hispânica.[127]

ascendência

- Estudos na comunidade revelaram que brancos norte-americanos falantes do inglês tinham um risco menor de SFC/EM que latinos, afro-americanos ou índios norte-americanos.[30] [31] Na Inglaterra, constatou-se que a prevalência da SFC/EM em pessoas de ascendência paquistanesa é de 3.5% (razão de chances 4.1; intervalo de confiança de 95% 1.6 a 10.4), enquanto sua prevalência em pessoas brancas é de 0.8%.[42]

hipermobilidade/frouxidão articular

- A hipermobilidade articular está associada à fadiga em crianças,[128] SFC/EM (21%)[129] ansiedade, síndrome da taquicardia ortostática postural, síndrome do intestino irritável, outras síndromes somáticas funcionais e alterações no tronco encefálico na ressonância nuclear magnética.[130] A amplitude de movimentos comprometida na coluna e nos membros foi relatada em adolescentes com SFC/EM.[131]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

fadiga incapacitante persistente (comum)

- Não aliviada por sono, repouso ou restrição de atividade. O padrão de fadiga pode ser persistente ou recidivante e remitente e pode estar presente por mais de 6 meses em adultos.
- A fadiga pode mostrar leves remissões, mas sem retorno ao estado usual e prévio de saúde e atividade. A fadiga deve ser de moderada a grave e persistir por mais de 50% do tempo.[6]

mal-estar/fadiga pós-esforço (PEM), exaustão por esforço (comum)

- Baixos níveis de esforço físico e/ou mental são mal tolerados. Baixos níveis de atividade física ou cognitiva ou estressores emocionais causam exacerbações da fadiga, dor e disfunção cognitiva. Tais exacerbações podem ter início imediato ou serem proteladas por várias horas, persistindo por horas, ao longo da noite ou por vários dias, apesar de repouso e redução das atividades. Exaustão por esforço é o achado característico da SFC/EM.

- PEM é um sintoma necessário para a definição de doença sistêmica de intolerância ao esforço do Institute of Medicine dos EUA,[6] e para a definição de síndrome de fadiga crônica do grupo de trabalho canadense (SFC/EM).[5]

perda da memória de curto prazo e comprometimento de concentração (comum)

- O comprometimento da memória de trabalho é comum,[6] considerando que o comprometimento da memória de longo prazo é incomum.
- Dificuldade de atenção ou de concentração, dificuldade em achar as palavras e lentidão no processamento de informações também podem estar aparentes.[6]
- O comprometimento da memória não é permanente nem progressivo, como ocorre no comprometimento cognitivo leve ou na doença de Alzheimer.

faringite (comum)

- Desconforto episódico que pode estar associado a queixas semelhantes às da gripe e linfonodos sensíveis à palpação (sem linfadenopatia palpável).[6]

artralgia generalizada sem inflamação (comum)

- A dor disseminada nas articulações pode ser agravada por falta de condicionamento físico secundária ao repouso excessivo.
- Tipicamente, não há sinais de inflamação nas articulações.
- A frouxidão articular, que pode ser a causa de dor articular difusa, existe em cerca de 21% dos pacientes com SFC/EM.[129]

cefaleia/enxaqueca com início após a fadiga (comum)

- Novos episódios de cefaleias ou mudança significativa no local ou na intensidade da cefaleia.
- Cefaleias enxaquecosa e tensional comórbidas são comuns, mas muitas vezes não tratadas.

sono não revigorante (comum)

- O distúrbio no sono pode ser caracterizado por insônia, hipersonia ou sono fragmentado.
- O distúrbio no sono pode ser agravado por alterações comportamentais em relação ao ciclo do sono (por exemplo, aumento do repouso e cochilos durante horas de vigília normal).
- Pode ocorrer má higiene do sono, com reversão dos ciclos de sono e vigília.

intolerância ortostática (comum)

- Tontura, aturdimento, desorientação espacial ou mal-estar após levantar-se da posição de decúbito ou repouso.[6] [52]
- Pode limitar as atividades, como ficar de pé em uma fila ou fazer compras. Alterações posturais nos sinais vitais podem não ser encontradas, mesmo permanecendo de pé por 1 ou 2 minutos.

dor difusa nos músculos, tendões, fáscias ou outro tipo de dor (comum)

- A dor muscular disseminada pode ser agravada por falta de condicionamento físico secundário ao repouso excessivo.
- A definição de doença sistêmica de intolerância ao esforço segundo o Institute of Medicine não inclui dor devido à falta de evidências publicadas na literatura. No entanto, a dor pode ser mais comum que o relatado na literatura.

linfonodos sensíveis à palpação (incomum)

- Linfonodos axilares, cervicais e/ou subauriculares sensíveis à palpação.
- Linfonodos discretos e palpáveis sugerem um diagnóstico alternativo (por exemplo, infecção ou neoplasia maligna).

Outros fatores de diagnóstico

idade de início (adolescência e dos 30 aos 50 anos) (comum)

- As idades de pico para início são a adolescência e entre 30 e 50 anos.[30] [40]

sintomas tipo gripe (mal-estar, mialgia, sensação de febre) (comum)

- Aumento e diminuição frequente de sintomas tipo gripe, inclusive mal-estar, mialgia e sensação de febre.

tontura (comum)

- Tontura em repouso e durante esforço físico. Tontura ao ficar de pé que se assemelha à cinetose.

ansiedade, transtorno afetivo, depressão atípica (comum)

- Cerca de 40% dos pacientes com SFC/EM têm depressão clínica e/ou ansiedade, de forma semelhante a várias outras afecções clínicas crônicas.[145] Ansiedade, afeto depressivo e habilidades de enfrentamento desadaptativas podem preceder ou ocorrer concomitantemente com a SFC/EM.
- Outros estigmas da depressão, como anedonia, agitação ou retardo psicomotores, sensação de falta de valor, culpa excessiva ou inadequada, e pensamentos recorrentes de morte ou suicídio, não são típicos da SFC/EM, mas indicam transtorno depressivo comórbido.

sensações de temperatura alterada (comum)

- Podem ocorrer sintomas como intolerância de temperaturas ambientes quentes ou frias, sensação febril, sudorese, calafrios ou necessidade de usar roupas a mais em comparação com outras pessoas.

disfunção cognitiva induzida por esforço (afetando a memória de trabalho, não persistente) (comum)

- Disfunção cognitiva induzida por esforço que afeta a memória de trabalho. Por não ser persistente, a disfunção cognitiva difere da que ocorre com doenças neurodegenerativas.

sensibilidade a substâncias irritantes (incomum)

- Alguns pacientes com SFC/EM ficam mais sensíveis a agentes químicos adstringentes e odores, como fluidos de limpeza doméstica, alvejantes/lixívia, fumaça de cigarro e gasolina. Os sintomas das vias aéreas podem ser semelhantes a vários distúrbios de sensibilidade química. Congestão nasal e rinorreia podem ser decorrentes de rinopatia não alérgica, com reflexos colinérgicos hiperativos, que podem ter resposta clínica aos sprays nasais anticolinérgicos, como ipratrópio ou brometo de tiotrópio. As taxas de testes cutâneos de alergia positivos e intervalos de níveis de IgE parecem ser semelhantes em pacientes com e sem SFC/EM.[163]

sensação febril (incomum)

- A sensação febril é comum, mas febre baixa crônica ou febre flutuante e temperaturas abaixo do normal têm sido difíceis de documentar de forma sistemática na SFC/EM.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Questionário de sintomas DePaul <ul style="list-style-type: none"> Uma ferramenta de triagem validada para SFC/EM. Uma inovação importante é que tanto a frequência quanto a intensidade dos sintomas de SFC/EM são avaliadas.[134] A checklist de 54 itens fornece uma avaliação completa e classificação das queixas do paciente: [DePaul symptom questionnaire] 	os escores de frequência e intensidade são combinados para formar um indicador geral para cada sintoma DePaul scoring sheet http://www.lizzubek.com/cfs-me/DePaul_Scoring_Sheet.pdf
hemograma completo com diferencial de leucócitos <ul style="list-style-type: none"> Solicitado como investigação inicial para descartar infecção ativa. Não tem valor diagnóstico. Repetir somente se clinicamente indicado. 	normal
velocidade de hemossedimentação <ul style="list-style-type: none"> Solicitada como investigação inicial para descartar processos inflamatórios. Não tem valor diagnóstico. Repetir somente se clinicamente indicado. 	normal a baixa
proteína C-reativa <ul style="list-style-type: none"> Solicitada como investigação inicial para descartar processos inflamatórios. Não tem valor diagnóstico. Repetir somente se clinicamente indicado. 	normal
perfil metabólico completo <ul style="list-style-type: none"> Solicitado como investigação inicial para descartar disfunção renal ou hepática, infecção aguda e malignidade. Inclui eletrólitos séricos, ureia/creatinina, cálcio, fósforo, aspartato transaminase/alanina transaminase, proteína total, albumina, globulina. A glicemia de jejum avalia a presença de diabetes. As anormalidades devem ser corrigidas, se encontradas, e os sintomas avaliados com acompanhamento. Repetir somente se clinicamente indicado. 	normal
hormônio estimulante da tireoide <ul style="list-style-type: none"> Solicitado como investigação inicial para descartar hipotireoidismo. As anormalidades devem ser corrigidas, se encontradas, e os sintomas avaliados com acompanhamento. Repetir somente se clinicamente indicado. 	normal

Exame	Resultado
fator antinuclear (FAN), fator reumatoide <ul style="list-style-type: none"> Solicitado como investigação inicial para descartar marcadores inflamatórios de doenças do tecido conjuntivo. O FAN é frequentemente relatado como sendo positivo na síndrome da fadiga crônica, então é prudente determinar se há um alto título (sugestivo de lúpus eritematoso sistêmico) ou um baixo título. O fator reumatoide não foi bem definido de forma prospectiva. Não tem valor diagnóstico. Repetir somente se clinicamente indicado. 	negativo
exame de anticorpo anti-HIV (vírus da imunodeficiência humana) <ul style="list-style-type: none"> Para descartar infecção por HIV. 	negativo

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
teste da mesa inclinável com a cabeça para cima em caso de intolerância ortostática sintomática <ul style="list-style-type: none"> Taquicardia/hipotensão ortostática para diagnóstico da síndrome da taquicardia ortostática postural. 	normal; um aumento sustentado da frequência cardíaca de 30 batimentos por minuto ou mais dentro de 10 minutos da inclinação da cabeça para cima (40 bpm, idade 12-19) na ausência de hipotensão ortostática é evidência de síndrome da taquicardia ortostática postural. 18506020 Grubb BP. Postural tachycardia syndrome. Circulation. 2008 May 27;117(21):2814-7. http://circ.ahajournals.org/content/117/21/2814.long
ferritina sérica <ul style="list-style-type: none"> Solicitado para investigar anemia limítrofe que pode exacerbar os efeitos do volume circulatório diminuído e da disautonomia que causam desequilíbrio ortostático. 	normal
HbA1c <ul style="list-style-type: none"> Teste alternativo ao da glicemia de jejum para descartar diabetes mellitus. 	normal
exame toxicológico da urina <ul style="list-style-type: none"> Solicitado como investigação inicial para descartar abuso de drogas, caso haja suspeita, de acordo com o histórico. Não tem valor diagnóstico. Repetir somente se clinicamente indicado. 	negativo

Exame	Resultado
testes de anticorpos para sensibilidade ao glúten/doença celíaca <ul style="list-style-type: none"> • Se a história clínica sugerir sensibilidade ao glúten, considere um teste do autoanticorpo antitransglutaminase do tipo IgG (tTG) e anticorpo antiendomísio do tipo IgA (observação: resultados falso-negativos se o paciente tiver deficiência de IgA). • Não tem valor diagnóstico. • Repetir somente se clinicamente indicado. 	normal

Novos exames

Exame	Resultado
teste ergométrico de 2 dias <ul style="list-style-type: none"> • Este teste ainda é experimental, mas pode ser promissor no futuro. Pacientes com SFC/EM mostram uma diminuição significativa no VO2 máx no dia 2 que não é encontrado em doenças cardíacas, pulmonares ou outras doenças. Sensibilidade e especificidade ainda não foram definidas para tornar este um teste de diagnóstico. • Algumas pessoas relatam exacerbação intensa de exaustão pós-esforço após o teste.[54] [55] [56] [164] As exacerbações devem ser consideradas diagnósticas de mal-estar pós-esforço. 	uma diminuição significativa do VO2 máx no teste do segundo dia é evidência presuntiva de SFC/EM.

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Enxaqueca	<ul style="list-style-type: none"> • Cefaleias recorrentes que duram de 4 a 72 horas. • A cefaleia tem pelo menos 2 das seguintes características: localização unilateral; qualidade pulsátil; intensidade moderada ou grave da dor; ou agravamento pelas atividades físicas rotineiras (fazendo com que o paciente evite essas atividades), como caminhar ou subir escadas. • Náuseas e vômitos e/ou fotofobia e fonofobia também devem estar presentes durante um episódio de cefaleia. • As auras ocorrem em aproximadamente 33% dos pacientes com SFC/EM com enxaqueca.^[165] • Aproximadamente 40% a 70% dos pacientes com enxaqueca atendem aos critérios de fibromialgia e/ou SFC/EM. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico.
Ansiedade	<ul style="list-style-type: none"> • O transtorno de ansiedade generalizada e outras formas de ansiedade podem se manifestar com tontura, xerostomia, dispneia, sensação de sufocamento, palpitações, taquicardia, náuseas, "barulhos estomacais", sudorese excessiva, fígados, calafrios, tremedeiras ou parestesia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensações de que os objetos são irreais (desrealização), de que ele próprio está distante ou não está ali de verdade (despersonalização), medo de perder o controle ou de morrer e inquietação sugerem um transtorno de ansiedade. A dificuldade de adormecer pode ser decorrente do excesso de preocupação.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Transtorno depressivo maior	<ul style="list-style-type: none"> Sentimentos de tristeza, desesperança, impotência, inutilidade e/ou culpa. Perda de interesse. Agitação ou retardo psicomotor. Anedonia. Somatização. Pensamentos suicidas. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é clínico, mas a disfunção afetiva não se segue a uma infecção e não está tipicamente associada a novos episódios de dor, enxaqueca, intestino irritável ou disfunção autonômica. No geral, melhora com exercícios em vez de exibir mal-estar e exaustão pós-esforço. Outras ferramentas, como o questionário de Avaliação de Transtornos Mentais na Atenção Primária (PRIME-MD),^[166] e a Entrevista Clínica Estruturada para o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (SCID) pode ser usada para auxiliar o diagnóstico.
Reações às crises da vida, outras doenças psicológicas ou psiquiátricas	<ul style="list-style-type: none"> Os sinais e sintomas dependerão do transtorno psicológico ou psiquiátrico.^[167] 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é clínico. Outras ferramentas, como o questionário de Avaliação de Transtornos Mentais na Atenção Primária (PRIME-MD),^[166] e a Entrevista Clínica Estruturada para o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (SCID) pode ser usada para auxiliar o diagnóstico.
Apneia do sono	<ul style="list-style-type: none"> Pode-se observar respirações periódicas, dispneia transitória ou cefaleias ao despertar. 	<ul style="list-style-type: none"> A polissonografia noturna está anormal.
Fibromialgia	<ul style="list-style-type: none"> Dor disseminada que afeta vários dos 18 locais anatômicos designados (critérios de fibromialgia de 1990).^[146] Dor ou cólicas na parte inferior do abdome. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico. O teste clínico da hiperalgesia sistêmica (sensibilidade) por contagem de pontos sensíveis à palpação não é mais exigido.^{[148] [168]} Os critérios de 2010 que incluem queixas de fadiga, de sono, cognição e somatização dificultam diferenciar a SFC/EM da fibromialgia.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome de Ehlers-Danlos (tipo de hiper mobilidade)	<ul style="list-style-type: none"> Causa hiper mobilidade articular generalizada, com frequências com luxações articulares recorrentes e dor articular crônica. Pode haver envolvimento leve da pele (por exemplo, hiper extensibilidade/ fragilidade/facilidade de contusões). História familiar positiva de hiper mobilidade articular é comum. Foi associada à fadiga, distúrbios do sono, dor crônica, falta de condicionamento físico, disfunção cardiovascular autonômica, disfunções intestinal e vesical, questões psicológicas e deficiências nutricionais que podem mimetizar a SFC/EM.[151] 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico. Presente desde o nascimento e é quase sempre diagnosticada na infância, embora os pacientes possam ser assintomáticos/tenham apenas sintomas leves.
Desidratação ou depleção de volume (por exemplo, por conta de diuréticos)	<ul style="list-style-type: none"> Hipotensão postural, taquicardia postural. 	<ul style="list-style-type: none"> Sinais vitais em decúbito e em pé.
Mononucleose infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> Febre e baço e/ou fígado aumentados. Aumento e diminuição dos sintomas. Períodos de remissão dos sintomas sugestivos de vírus Epstein-Barr (EBV) latente. Maior probabilidade de observação em adolescentes. 	<ul style="list-style-type: none"> Teste Paul-Bunnell de anticorpo heterófilo positivo. Anticorpos específicos positivos contra a vírus Epstein-Barr. IgM indica infecção aguda. IgG indica resposta imune humoral prolongada. Linfócitos atípicos; contagem leucocitária elevada. Reação positiva para o teste Monospot.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome do intestino irritável (SII)	<ul style="list-style-type: none"> • Critérios de Manning para SII: dor ou desconforto abdominal aliviados pela defecação; sensibilidade leve nos quadrantes inferiores (sem massa); alteração do hábito intestinal; distensão abdominal; evacuação de muco junto com as fezes. • Critérios de Roma III para SII: dor ou desconforto abdominal recorrente que melhora com a defecação; início associado a uma mudança na frequência das fezes; início associado à alteração na forma das fezes.[169] 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico. • A escala de Bristol para consistência de fezes é uma escala visual para avaliar a aparência (forma) das fezes, podendo ser usada para subtipagem de SII.[170]
Dor pélvica crônica, vulvodinia	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de dor complexa caracterizada por dor generalizada e constante ou intermitente na vulva (vulvodinia generalizada), ou sensações de queimação localizadas na área do vestíbulo ao se aplicar pressão (vestibulodinia ou síndrome da vestibulite vulvar), na ausência de achados infecciosos, inflamatórios ou neoplásicos, ou um distúrbio específico clinicamente identificável de qualquer tipo (ou seja, idiopático). • Dor vulvar com duração de pelo menos 3 a 6 meses. • Dor na penetração durante o ato sexual, afetando negativamente a qualidade de vida da mulher. • Preenche os critérios de vulvodinia da International Society of Vulvovaginal Diseases.[171] 	<ul style="list-style-type: none"> • Exame físico do introito. • Tipicamente, o tecido vulvar com vulvodinia tem aparência normal, sem infecção nem doença cutânea.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Intolerância ortostática	<ul style="list-style-type: none"> A intolerância ortostática é definida por tontura, aturdimento, náuseas, desorientação espacial, alterações visuais ou mal-estar que estejam especificamente vinculados a assumir ou manter a postura ereta. Os sintomas diminuem em posição supina.[6] [52] [67] A história pode incluir uma causa de neuropatia autonômica (por exemplo, diabetes), transtorno neurológico (como doença de Parkinson), depleção de volume (por exemplo, em decorrência de diuréticos ou sangramento), medicamento causativo ou outra etiologia definida. 	<ul style="list-style-type: none"> Exames focados, quando indicados, podem fornecer a etiologia.
Síndrome da taquicardia ortostática postural	<ul style="list-style-type: none"> Incremento sustentado da frequência cardíaca >30 batimentos por minuto (bpm; >40 para adolescentes) em até 5 minutos após levantar-se ou ficar inclinado com a cabeça para cima na ausência de hipotensão ortostática; frequência cardíaca em pé >120 bpm. Outros sintomas que podem ser usados no diagnóstico diferencial incluem embaçamento visual/visão em túnel, palpitações, tremores, fraqueza (especialmente nas pernas), hiperventilação, dispneia, dor torácica e frieza ou dor acral.[6] [67] [172] 	<ul style="list-style-type: none"> Exacerbada por exercício. O teste da mesa inclinável pode ser necessário para avaliação do sistema nervoso autônomo.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Taquicardia sinusal idiopática	<ul style="list-style-type: none"> Frequência cardíaca elevada em repouso e quando em decúbito. Taquicardia sinusal em pé. A síndrome da taquicardia sinusal inapropriada é definida como uma frequência cardíaca sinusal >100 bpm em repouso (com frequência cardíaca média de 24 horas >90 bpm não devida a causas primárias) e está associada a sintomas angustiantes de palpitações.[67] 	<ul style="list-style-type: none"> Exacerbado pelo estresse fisiológico e emocional. Um ECG de 12 derivações é útil para documentar taquicardia e determinar o ritmo sinusal. Um monitor Holter de 24 horas também pode ser necessário.
Disfunção cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> Fatores de risco cardiovasculares ou sintomas/sinais de isquemia ou insuficiência cardíaca podem estar presentes.[103] 	<ul style="list-style-type: none"> Ecocardiografia. Avaliação cardiológica.
Doença de Lyme (e outras doenças endêmicas em diferentes áreas)	<ul style="list-style-type: none"> Apresentação aguda de erupção cutânea do tipo "olho-de-boi". 	<ul style="list-style-type: none"> Observação clínica da erupção cutânea; exposição a áreas endêmicas da doença de Lyme. Ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) e teste de Western blot positivos.
Hipotireoidismo	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade ao frio; unhas/cabelos quebradiços. Novo episódio de urticária. 	<ul style="list-style-type: none"> O hormônio estimulante da tireoide fica elevado no hipotireoidismo primário.
Lesão cerebral traumática (LCT) leve	<ul style="list-style-type: none"> Muitos sintomas após uma lesão cerebral traumática leve (LCTL) são semelhantes aos da síndrome da fadiga crônica.[173] História de trauma. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico; a ressonância nuclear magnética cranioencefálica pode ser considerada, mas tem uma taxa de aproximadamente 10% de achados incidentais assintomáticos que podem confundir o diagnóstico de SFC/EM.[174]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome do Golfo Pérsico	<ul style="list-style-type: none"> Exposições de militares na coorte de 1990 a 1991 da primeira Guerra do Golfo Pérsico. Os sintomas são semelhantes aos da síndrome da fadiga crônica, mas pode haver uma síndrome do intestino irritável mais grave, com diarreia, irritabilidade ou TEPT. 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum na prática clínica.
Câncer e fadiga pós-quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> A fadiga é uma ocorrência comum durante e após o câncer, e após o tratamento com medicamentos quimioterápicos.^[175] 	<ul style="list-style-type: none"> História de câncer atual/recente.
Esclerose múltipla	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosticada após pelo menos 2 episódios de disfunção neurológica (cérebro, medula espinhal ou nervos ópticos) separados no tempo e no espaço. Apresenta-se de forma clássica com perda temporária sensorial ou visual, mas os pacientes podem apresentar mudanças sutis na visão, deambulação ou reflexos. A fadiga é comum. 	<ul style="list-style-type: none"> Se houver suspeita de esclerose múltipla, a RNM cranioencefálica é um teste de diagnóstico sensível. A prudência na solicitação da RNM é justificada, uma vez que achados incidentais de infartos assintomáticos (7.2%), aneurismas cerebrais (1.8%) e tumores primários benignos (1.6%, principalmente meningiomas) podem levar a investigações injustificadas.^[174]
Fadiga crônica idiopática	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico de exclusão quando a fadiga existe sem outras descobertas suficientes para designar SFC/EM ou outras doenças. Pacientes com fadiga idiopática crônica não apresentam mal-estar por esforço, e a exaustão física e cognitiva pode ser superada pela cessação de atividades físicas, cognitivas, emocionais ou outras combinadas com sono reparador, o que não é o caso na SFC/EM não é revigorante. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é clínico.

Critérios de diagnóstico

Um fator complicador na SFC/EM é a presença de 9 conjuntos de critérios clínicos subjetivos.

Os principais conjuntos de critérios estão listados aqui; consulte a seção Abordagem de Diagnóstico deste tópico para discussão adicional.

Critérios de diagnóstico para SFC/EM de 2015 do Institute of Medicine (IOM; atualmente National Academy of Medicine)[6]

O IOM realizou uma análise abrangente da literatura com consulta a especialistas e propôs o termo “doença sistêmica de intolerância ao esforço” (DSIE), juntamente com novos critérios diagnósticos.

Determina-se o diagnóstico de síndrome da fadiga crônica/encefalomielite miálgica caso os pacientes apresentem os 3 sintomas a seguir:

- Redução/comprometimento substancial da capacidade de operarem nos níveis de atividades ocupacionais, educacionais, sociais ou pessoais pré-adoecimento, persistindo por mais de 6 meses; acompanhado de fadiga, muitas vezes profunda; é de início recente ou definido; não é resultado de esforço excessivo contínuo; e não é aliviado substancialmente por repouso
- Mal-estar pós-esforço
- Sono não revigorante.

Os pacientes também devem apresentar pelo menos 1 dos seguintes sintomas:

- Comprometimento cognitivo
- Intolerância ortostática.

Os sintomas devem estar presentes em pelo menos metade do tempo e ser de intensidade moderada, substancial ou intensa.

Os sintomas de dor e a hiperalgesia sistêmica não foram incluídos nos critérios do IOM em razão da quantidade insuficiente de dados publicados sobre SFC/EM.

Critérios do consenso internacional (2011)[83]

O diagnóstico requer:

- Exaustão neuroimune pós-esforço (característica obrigatória) caracterizada por fadigabilidade física e/ou cognitiva rápida e acentuada em resposta ao esforço físico; exacerbação dos sintomas pós-esforço; exaustão pós-esforço; período de recuperação prolongado; e/ou baixo limiar de fadigabilidade física ou mental, resultando em uma substancial redução dos níveis de atividade pré-enfermidade.
- Deficiências neurológicas (pelo menos 1 sintoma de 3 das categorias de sintomas a seguir): (a) prejuízos neurocognitivos (dificuldade no processamento de informações; perda de memória de curto prazo); (b) dor (cefaleias; dor somática não inflamatória); (c) perturbação do sono (padrões de sono alterados; sono não revigorante); e (d) distúrbios neurosensoriais, perceptivos e motores (incapacidade de concentração; defensividade sensorial; fraqueza muscular).

- Deficiências imunológicas, gastrointestinais e geniturinárias (pelo menos 1 sintoma das 5 categorias de sintomas a seguir): (a) sintomas tipo gripe recorrentes ou crônicos que se agravam com esforço físico; (b) suscetibilidade a infecções virais com períodos de recuperação prolongados; (c) dificuldades no trato gastrointestinal; (d) problemas geniturinários; e (e) sensibilidades a alimentos, medicamentos, odores ou substâncias químicas.
- Sintomas de produção/transporte de energia (pelo menos 1 sintoma dentre os seguintes): (a) intolerância cardiovascular; (b) dificuldades respiratórias; (c) perda da estabilidade termostática; e (d) intolerância a temperaturas extremas.

Critérios de Consenso Canadense para encefalomielite miálgica (SFC/EM) (2003, revisado em 2010)[4] [5]

Esses critérios definem a fadiga crônica persistente ou recorrente como tendo uma duração superior a 6 meses, mas não pela vida toda. O comprometimento envolve reduções substanciais nas atividades ocupacionais, educacionais, sociais e pessoais, em comparação com antes de a fadiga ter começado. Os sintomas clássicos de SFC/EM listados abaixo são persistentes ou recorrentes nos 6 meses anteriores à doença. Os sintomas podem anteceder o início reportado da fadiga.

- Mal-estar pós-esforço, fadiga ou exaustão. A atividade ou o esforço físico que estão causando os problemas podem ser relativamente leves, como subir um lance de escadas, usar o computador ou ler um livro. Não precisa ser um exercício vigoroso. Deve haver perda de vigor físico, perda de vigor mental, fadiga muscular rápida ou súbita, fadiga cognitiva, mal-estar e/ou fadiga pós-esforço e tendência de piora dos outros sintomas associados dentro do grupo de sintomas do paciente. A recuperação é lenta, muitas vezes compreendendo de 2 a 24 horas ou mais.
- Sono não revigorante está presente com problemas de quantidade de sono (por exemplo, incapacidade de adormecer, despertar precoce ou sono prolongado) e distúrbios do ritmo (como inversão de dia/noite ou cochilos frequentes).
- Dor (ou desconforto) que seja de natureza disseminada e migratória e se manifeste na forma de músculos doloridos. Dor miofascial, artralgia e rigidez estão presentes em mais de uma articulação, mas com ausência de eritema, edema ou outros sinais de inflamação. Dor visceral inclui dor torácica não cardíaca (por exemplo, costochondrite, espasmo esofágico) ou dor epigástrica, periumbilical, pélvica ou outros tipos de dores abdominais. As cefaleias são mais frequentes e graves que antes do início da fadiga. Enxaqueca é comum, com localização atrás dos olhos ou na parte posterior da cabeça, e com associação grave de fotofobia, fonofobia, náuseas ou êmese exacerbada por atividades diárias comuns; entre os comportamentos de evitação está deitar-se em um cômodo escuro e silencioso.

São necessárias duas ou mais manifestações neurológicas/cognitivas:

- Memória de curto prazo comprometida (autorrelatada, ou dificuldade observada para lembrar-se de informações ou eventos)
- Dificuldade em manter foco de atenção; a concentração prejudicada pode comprometer a capacidade de permanecer na tarefa ou de filtrar estímulos externos/excessivos
- Perda da percepção da profundidade visual
- Dificuldade para encontrar a palavra certa
- Esquecimento frequente do que gostaria de dizer
- Distração
- Lentidão de pensamento

- Dificuldade para lembrar-se de uma informação
- Necessidade de concentrar-se em uma coisa por vez
- Dificuldade para expressar o que pensa
- Dificuldade de compreender informações
- Perda frequente da sequência de pensamentos
- Sensibilidade a luzes fortes ou barulho
- Fraqueza muscular/contrações musculares.

Pelo menos um sintoma de duas das seguintes três categorias:

- Manifestações ortostáticas e viscerais: queixas de tontura ou desmaio; sensação de instabilidade ao se levantar; distúrbio do equilíbrio; palpitações com ou sem arritmias cardíacas. Teste da mesa inclinável positivo para taquicardia ortostática postural ou hipotensão neuromediada. Dispneia, náuseas, síndrome do intestino irritável ou dor vesical.
- Instabilidade térmica e apetite: sensação recorrente de febre e extremidades frias; episódios de sudorese; intolerância a extremos de calor e frio; ou documentação de temperatura corporal abaixo do normal. Pode haver alterações acentuadas no peso e/ou apetite.
- Manifestações interoceptivas: sintomas tipo gripe recorrentes; sensação febril e sudorese repetida; garganta dolorida ou áspera não exsudativa; linfonodos sensíveis à palpação com edema mínimo ou ausente; ou sensibilidades a alimentos, odores ou agentes químicos (rinopatia não alérgica).

Os Critérios de Consenso Canadense foram revisados em 2010 com exigências adicionais em relação à gravidade e frequência dos sintomas (por exemplo, sob os critérios revisados, um sintoma deve estar presente com gravidade pelo menos moderada em cerca de metade do tempo para atender aos critérios de uma determinada categoria de sintoma).^[5]

Critérios dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC; "Fukuda"), dos EUA, de 1994

Os critérios de diagnóstico do CDC, 1994, para a síndrome da fadiga crônica incluem:^[3]

Fadiga clinicamente avaliada, inexplicada, persistente ou recidivante, que dura pelo menos 6 meses. A fadiga não é o resultado de esforço físico contínuo, e o repouso, o sono e a diminuição da atividade não são restauradores. A fadiga provoca prejuízo significativo nos domínios pessoal, social e/ou ocupacional e representa uma redução substancial nos níveis pré-mórbidos de atividade e capacidade funcional.

Presença concomitante de pelo menos 4 dos seguintes sintomas ao longo de um período de 6 meses:

- Perda da memória de curto prazo e prejuízo de concentração
- Faringite
- Linfonodos/glândulas linfáticas sensíveis à palpação
- Dor muscular
- Dor articular em várias áreas
- Novos episódios de cefaleias
- Sono não revigorante
- Fadiga/mal-estar pós-esforço que duram mais de 24 horas.

Critérios de Oxford (1991)^[138]

Ou:

- Síndrome da fadiga crônica (SFC):
 - Fadiga, de início definido, grave e incapacitante, afeta o funcionamento físico e mental, com duração <6 meses (sintomas presentes pelo menos 50% do tempo)
 - Outros sintomas podem estar presentes, particularmente mialgia, alteração do humor e distúrbios do sono (não considerados essenciais para o diagnóstico de SFC)

Ou:

- Síndrome de fadiga pós-infecciosa (um subtipo de SFC):
 - Atende aos critérios para SFC como definido acima
 - Evidência definitiva de infecção no início ou apresentação (é improvável que o autorrelato de um paciente seja suficientemente confiável)
 - A síndrome está presente por um período mínimo de 6 meses após a infecção
 - A infecção foi corroborada por evidências laboratoriais.

Os critérios de Oxford definem a SFC quando os sintomas graves e incapacitantes da fadiga estão presentes por um período mínimo de 6 meses.[138] Outros sintomas, incluindo mialgia, humor alterado e distúrbios do sono podem estar presentes, mas não são requisitos necessários. Não se deu importância para a presença ou a ausência de outras queixas ou suas intensidades. Poucas condições clínicas foram articuladas como doenças excludentes (esquizofrenia, transtorno bipolar, abuso de substâncias, transtorno alimentar ou doença cerebral orgânica comprovada). Em vez disso, houve uma recomendação de que outras doenças fossem listadas de forma prospectiva nas publicações do estudo. Depressão, ansiedade e fadiga crônica idiopática foram aceitas, segundo os critérios de Oxford.[138]

Abordagem passo a passo do tratamento

As metas primárias do tratamento são proporcionar um ambiente de cuidados de suporte, com uma equipe de terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas e outros terapeutas capazes de tratar os sintomas e melhorar a capacidade funcional. Os médicos fornecem investigações quantitativas para avaliar o diagnóstico diferencial de cada paciente individual.

Considerações gerais

Não existem medicamentos ou tratamentos curativos para a SFC/EM. Nenhuma terapia medicamentosa foi licenciada para a SFC/EM, e não há evidências mostrando que qualquer esquema único de terapia medicamentosa seja mais eficaz que outro.[176] A incapacidade crônica leva a um estilo de vida sedentário que pode incentivar o descondicionamento dos sistemas muscular, cardiovascular e nervoso autônomos.[49] [50] [51] Isso justifica o exercício supervisionado de baixíssimo impacto caso um programa adequado e bem tolerado possa ser individualizado para cada paciente. Demonstrou-se que terapias de aconselhamento e terapia com exercícios graduais melhoram a fadiga, a função, a melhora global e o prejuízo da vida profissional em alguns ensaios clínicos de SFC/EM quando comparadas a ausência de tratamento, relaxamento ou suporte.[176] Mostrou-se também que terapias de aconselhamento melhoram a qualidade de vida. No entanto, os exercícios podem ser contraproducentes na SFC/EM grave e/ou acamada, pois o tratamento pode induzir mal-estar pós-esforço (PEM) e exacerbações prolongadas induzidas por exercícios. Não é possível endossar programas de exercícios obrigatórios com metas pré-determinadas por conta do potencial de prejudicar os pacientes cujo problema primário seja perda da função induzida pelo exercício.

O manejo em longo prazo por uma equipe de suporte coordenada é benéfico para maximizar a capacidade funcional. Aconselhamento compassivo por um médico, terapeuta ocupacional, assistente social ou psicoterapeuta pode abordar muitas das preocupações das pessoas com SFC/EM. Uma equipe de apoio coordenada também pode fornecer uma estrutura para ajudar as pessoas a reestruturar suas vidas para conservar sua energia para as atividades necessárias da vida diária e aumentar gradualmente as interações sociais e ocupacionais. Ansiedade, depressão e o risco de suicídio são questões importantes em todas as doenças crônicas, inclusive SFC/EM. Essas características podem responder à terapia cognitivo-comportamental (TCC) focada no problema e a outros programas aliados de "reeducação cerebral". Os efeitos do tratamento antidepressivo nos ensaios clínicos podem apresentar vieses, pois aproximadamente 40% das pessoas com doenças crônicas desenvolvem transtornos afetivos. Antidepressivos podem ter efeitos adversos exagerados, como ganho de peso, que promove diabetes do tipo 2 iatrogênico e síndrome metabólica e suas consequências de longo prazo sobre a saúde. Além disso, os antidepressivos não corrigem o mal-estar por esforço, a disfunção cognitiva, a dor, a intolerância ortostática ou outras características essenciais da SFC/EM.

Os objetivos primários do tratamento são manejar os sintomas e melhorar a capacidade funcional. Uma estratégia possível pode ser de proporcionar orientação a pacientes a cada 3 meses e reavaliar quaisquer outros problemas de saúde e doenças tratáveis.

O tratamento é complicado pelas fortes diferenças de opinião entre pacientes com SFC/EM e seus grupos de suporte, em comparação com especialistas médicos. Em um estudo, os grupos de apoio de SFC/EM preferiram exercícios e ritmo gradual, medicina complementar e alternativa e terapia farmacológica, enquanto os médicos recomendaram medidas de reabilitação.[177] Esses resultados indicam um grande abismo entre pacientes e médicos sobre as expectativas de tratamento das

terapias reabilitadoras (por exemplo, TCC e exercícios graduais) que as diretrizes nacionais e revisões sistemáticas recomendam.

Os médicos são encorajados a obter uma história detalhada de tratamento, identificar todos os médicos e profissionais de saúde (por exemplo, quiroprático, acupunturista) atualmente envolvidos no cuidado do paciente e obter uma lista dos medicamentos prescritos, de venda livre, vitaminas, suplementos e remédios homeopáticos. Para alguns pacientes com SFC/EM, seus esquemas de tratamento podem ser complicados e extensos. Uma estratégia de tratamento geral em tais casos pode envolver um processo gradual de simplificar o esquema de tratamento ao longo do tempo (por exemplo, reduzindo gradativamente o número de medicamentos). As intervenções terapêuticas tendem a ser multidimensionais e personalizadas de acordo com as circunstâncias em que se encontra cada paciente. O foco do tratamento deve ser orientado para o manejo dos sintomas e para a melhora funcional, e não para procedimentos de diagnóstico extensivos e repetidos ou, ainda, encaminhamentos contínuos a especialistas adicionais.

A farmacoterapia é indicada, se necessária, para tratar dor, enxaqueca, perturbação do sono e comorbidades clínicas, como síndrome do intestino irritável, ansiedade e depressão.

Plano de tratamento inicial

Após descartar causas infecciosas e médicas, é possível desenvolver um plano de tratamento com o paciente. O tratamento inicial deve ser individualizado com base no espectro das queixas mais graves. Uma abordagem consiste em se concentrar nos sintomas mais graves e resolver cada um deles individualmente, por uma série de visitas agendadas. O objetivo é melhorar a capacidade funcional.

O tratamento inicial começa com orientação e cuidados de suporte. A base de evidências para tratamentos da SFC/EM é limitada.[176] Os tratamentos da SFC/EM são paliativos e restauradores; não há tratamentos curativos. Tempo e paciência são necessários para auxiliar o paciente recém-diagnosticado a desenvolver as habilidades necessárias para lidar com essa doença debilitante. Família, equipe médica e ambiente doméstico que dão suporte são de grande ajuda na adaptação ao novo diagnóstico da SFC/EM e seu tratamento. Um ambiente reconfortante pode incluir atividades prazerosas que requerem pouco esforço, como ouvir música ou observar a natureza. Essas atividades podem gerar bem-estar; reduzir sintomas de ansiedade, depressão e sofrimento; e diminuir a percepção da fadiga.[178] [179] Estratégias cognitivas, como habilidades de enfrentamento para reduzir a raiva, a preocupação e a catastrofização, podem melhorar a tolerância a essa afecção.[180] [181] Vários recursos estão disponíveis via grupos de suporte para SFC/EM. Grupos bem-sucedidos de suporte têm liderança eficaz e programação positiva que evita o simples compartilhamento de queixas.

Exercício gradual

O objetivo do exercício é evitar e reverter a atrofia muscular e a perda dos reflexos ortostáticos simpáticos e melhorar a função física. O exercício pode ser benéfico para a recuperação de atletas, pessoas saudáveis, pacientes cardíacos e outras pessoas com imobilidade temporária, mas não está claro se pacientes com SFC/EM reagem da mesma forma.

Programas de exercícios de baixa intensidade e individualizados para o paciente e suas atividades pessoais, e que permitem variação de esforço com base no sintoma de cada dia, oferecem aos pacientes com SFC/EM uma abordagem "ritmada" ao tratamento, exercícios graduais de baixo impacto, TCC ou medicamentos.[103] [182]

Existe uma preocupação disseminada entre os médicos da SFC/EM de que programas de exercícios obrigatórios podem causar deterioração significativa nos pacientes, por conta de dor musculoesquelética induzida por exercícios, comprometimento cognitivo e fraqueza; e pacientes acamados por período prolongado podem precisar se recuperar deles.[183] O que parece ser descondicionamento pode, na realidade, representar a incapacidade de gerar trifosfato de adenosina adequado para o trabalho muscular,[46] e intolerância de acidose induzida por exercícios, como o mal-estar pós-esforço (PEM) diagnóstico resume.[183]

Exercícios a cerca de 75% da frequência cardíaca predita (220 menos idade) foram fatigantes, mas razoavelmente bem tolerados por pessoas com SFC/EM em um pequeno estudo.[184] Sintomas induzidos por exercícios podem ser reduzidos por programas de atenção plena, meditação e respiração estruturada que tentam reduzir o senso elevado de esforço intrínseco ao mal-estar pós-esforço (PEM) em vez de fazer o paciente se concentrar na redução da gravidade dos sintomas gerados pelo protocolo de exercícios em si.[51] [185] [186] Não está claro se o exercício tem benefícios para a percepção de atividades musculares ou cognitivas, manutenção da força muscular ou correção de instabilidades autonômicas na SFC/EM.

Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados e controlados sugeriu que a terapia de exercícios é no geral benéfica para sono, função física e saúde geral autopercebida em pacientes com fadiga diagnosticada usando os critérios obsoletos de Oxford de fadiga mínima.[142] Contudo, esta análise não apresentou as taxas de desistência nem a medida das consequências de terapia de exercícios sobre o mal-estar pós-esforço (PEM) imediato ou tardio, dor e disfunção cognitiva. Além disso, não foi possível desenhar conclusões sobre os efeitos da terapia de exercícios sobre qualidade de vida, ansiedade, depressão e uso de recursos dos serviços de saúde. Demonstrou-se que a terapia de exercícios é mais eficiente que a terapia de estimulação, mas semelhante à TCC não física passiva. O uso dos critérios de Oxford em 5 dos 8 estudos incluídos na análise é uma importante limitação da revisão. Esses critérios incluem pacientes com humor alterado e depressão, o que poderá criar um viés nos desfechos do estudo, pois o exercício tem efeito benéfico direto sobre a disfunção afetiva.[187] Não está claro se esses resultados de pessoas diagnosticadas usando uma ampla definição de SFC/EM podem ser aplicados àqueles com SFC/EM definida com mais rigor, de acordo com os critérios do CDC, do Consenso Canadense ou de doença sistêmica de intolerância ao esforço.[188] O potencial viés de seleção é embasado pela alta prevalência de uso de antidepressivos entre os pacientes da análise. A falta de estratificação por gravidade dos sintomas de fadiga pós-esforço, a falta de adesão entre pacientes com doença moderada e grave em decorrência de intolerância aos programas de exercícios e o possível sub-relato de danos (como disfunção cognitiva retardada induzida por exercícios ou dor crônica) também são possíveis limitações da revisão.[189] As preocupações relativas ao relato de danos são embasadas por resultados de testes de estresse de exercícios em esforço máximo durante 2 dias, nos quais pessoas com síndrome da fadiga crônica/encefalomielite miálgica se saem bem no primeiro dia, mas apresentam função cardiopulmonar reduzida no segundo dia,[56] seguida de exacerbação da fadiga e outros sintomas de SFC/EM.[164] Estudos futuros de exercícios graduais devem estratificar as pessoas com síndrome da fadiga crônica/encefalomielite miálgica por gravidade, começar no nível de exercícios mais baixo tolerado, identificar os motivos de supressão do paciente e relatar os níveis de exercício que induziram o mal-estar pós-esforço (PEM).

Pacientes com SFC/EM podem tolerar um plano de atividade individualizado desenvolvido em colaboração com profissionais instruídos e experientes.[40] O plano de atividades deve visar à minimização dos efeitos negativos do esforço físico sobre a função aeróbia comprometida. A terapia de exercícios não deve ter prioridade sobre as atividades da vida diária, mas deve ser concebida de forma a

melhorar os hábitos do estilo de vida e o vigor, reconstruir a autoconfiança e definitivamente a não causar mal-estar pós-esforço (PEM) iatrogênico.

Para pacientes com sintomas mais leves de SFC/EM (isto é, capacidade funcional de 5 a 9), o tratamento pode iniciar com o treinamento intervalado com caminhada em velocidade confortável, natação ou pedaladas em uma bicicleta ergométrica.[179] A duração inicial pode variar de 1 a 10 minutos por dia, dependendo de quanto o paciente consegue fazer sem provocar intensificação dos sintomas. Ioga e tai-chi adaptados também podem ser benéficos.[40]

Para pacientes com SFC/EM leve a moderada (ou seja, classificação de capacidade funcional de 4 a 5), o treinamento de resistência pode começar com faixas elásticas ou pesos leves. À medida que a resistência melhorar, é possível adicionar um treinamento intervalado de curta duração, como caminhada em velocidade confortável. Ele pode começar com 1 minuto de caminhada por dia e aumentar 1 minuto por dia em intervalos semanais, conforme tolerado. O treinamento cerebral envolvido na preparação e no planejamento cognitivo do exercício pode ser tão benéfico quanto o exercício em si.

Para pacientes com SFC/EM grave (ou seja, capacidade funcional de 1 a 3), as diretrizes da Associação Internacional para Síndrome de Fadiga Crônica/Encefalomielite Miálgica sugerem que exercícios de amplitude de movimento assistida em casa e exercícios de fortalecimento com um profissional qualificado podem ser benéficos, uma vez que esses pacientes, em geral, estão acamados ou confinados a sua residência.[40] [International Association for CFS/ME: Functional capacity scale] Os exercícios podem ser feitos com o paciente deitado, caso ele seja incapaz de se sentar ou ficar de pé. O treinamento intervalado pode começar com alongamento passivo suave em intervalos de 90 segundos ou menos para melhorar a mobilidade, com repouso entre os intervalos, até que ocorra a recuperação completa. Podem ser acrescentados intervalos adicionais se os exercícios de alongamento não desencadearem sintomas pós-esforço.

Tratamento de reabilitação multidisciplinar

Em pacientes com SFC/EM, o tratamento de reabilitação multidisciplinar é mais eficiente na redução da intensidade da fadiga em longo prazo que a TCC, de acordo com um estudo clínico randomizado e controlado.[190]

A terapia de conscientização corporal, orientada por um fisioterapeuta, visa estabelecer uma maior conscientização e percepção de sintomas corpóreos saudáveis e suas relações com a função física, com o bem-estar psicológico e com a interação social.

A TCC facilita para o paciente identificar pensamentos inúteis e que provocam emoções negativas, comportamentos disfuncionais e padrões cognitivos, e usa um procedimento sistemático e orientado a metas para melhorar a autoestima. Diferentemente da TCC convencional, um feedback é fornecido imediatamente. Então, é programada a reativação gradual, com aumento gradual nas atividades (por exemplo, ginástica e natação), sob estreita supervisão de fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais. A terapia visa atender às metas pessoais do paciente quanto ao aumento da atividade em casa.

Ritmo refere-se ao reconhecimento e à conscientização autogerenciados das limitações psicológicas e físicas, de forma que o paciente possa concluir atividades antes do início de fadiga ou dor extremas. Como um guia geral, os pacientes são encorajados a manter sua frequência cardíaca em menos de 70% do máximo previsto para a idade.

A atenção plena é um estado de consciência não elaborativo e que não faz julgamentos e é centrado no presente; nele, cada pensamento, sentimento ou sensação são reconhecidos e aceitos da forma como são. A ênfase está na experiência imediata, no momento presente. Pensamentos, emoções e sensações são observados sem fazer julgamento sobre verdade, importância ou valor, e sem tentar escapar deles, evitá-los ou alterá-los. A intenção é aumentar a autoconscientização e autoaceitação, reduzir a reatividade a pensamentos e emoções passageiros e melhorar a capacidade de fazer escolhas adaptativas. Em pacientes com doenças crônicas, habilidades de atenção plena têm um efeito positivo sobre depressão, humor e nível de atividade.[191]

A normalização do ritmo de adormecer/despertar começa ao interromper cochilos durante o dia e continua até melhorar a qualidade do sono por meio de terapia de relaxamento. A reintegração social é supervisionada pelo terapeuta ocupacional e pelo assistente social ao fazerem planos para retornar ao trabalho ou à escola e para aumentarem as atividades sociais. São fornecidas instruções para evitar recidiva.

O tratamento da intolerância ortostática, quando presente, se concentra em níveis leves e gradualmente elevados de exercícios estruturados para superar o descondicionamento e para reabilitar as percepções disfuncionais de instabilidade. Orientações aos pacientes, reabilitação vestibular e TCC reduzem a morbidade.

Terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas e massoterapeutas podem ter um papel valioso no plano de tratamento global.

TCC

Os protocolos para TCC em SFC/EM não são padronizados, pois há diferenças significativas nos desfechos entre diferentes países.[192] e em diferentes estudos, dependendo de seus critérios de inclusão.[3] [4] [83] Estudos de TCC em pessoas com SFC/EM relatam melhoras significativas nos escores de saúde mental, escores de fadiga e caminhada de 6 minutos,[193] mas os tamanhos do efeito foram baixos (estimativa de Cohen de 0.30 a 0.35)[194] e não foram corrigidos para múltiplas comparações.[195]

Para pacientes com SFC/EM, a TCC geralmente é acompanhada por um programa de atividades graduais. A TCC pode ajudar a lidar com um diagnóstico recente de SFC/EM, melhorar as estratégias de enfrentamento e auxiliar na reabilitação. A TCC e a terapia de exercícios de baixo impacto são custo-efetivos, com boa probabilidade de produzir melhoras funcionais e dos sintomas em relação ao tratamento clínico especializado isolado.[196] O custo também pode diminuir por meio de programas de autogerenciamento.[197] embora o uso de planos comerciais online de treinamento cognitivo não foi estabelecido para SFC/EM. As perspectivas de que a TCC pode alterar as crenças que um paciente tem sobre a doença e que a atividade gradual pode reverter ou curar a SFC/EM não são respaldadas pelos dados de desfecho pós-intervenção.[49] [198] [199] Além disso, na prática clínica rotineira, a TCC ainda não rendeu benefícios de longo prazo clinicamente significativos na SFC/EM.[200] [201] [202] [203] Uma análise retrospectiva de vários estudos de manejo de estresse descobriu pequenos benefícios para mal-estar pós-esforço, calafrios, febre e sono revigorante, mas somente na terapia presencial, e não naquela administrada por telefone.[204]

A TCC pode ser útil no tratamento da depressão e/ou ansiedade comórbida. Mais pesquisas são necessárias sobre a prevalência e os fatores de risco para reações reativas de depressão, ansiedade ou estresse secundárias à doença. A avaliação de suicídios é uma prática padrão para todos os pacientes que aparentam estar clinicamente deprimidos ou altamente estressados. Em um estudo realizado no

Reino Unido, a mortalidade específica por suicídio foi significativamente aumentada em pacientes com SFC/EM em comparação com a população geral (razão de mortalidade padronizada 6.85, intervalo de confiança de 95%: 2.22 a 15.98; $P = 0.002$) indicando a necessidade da consciência e compaixão do médico no cuidado desses pacientes.[104]

A TCC deve ser planejada pelo profissional na forma de "sessões de retreinamento cerebral" para melhorar a atenção, a memória de trabalho e a organização das rotinas diárias (como comparecimento a eventos sociais, compras e outras atividades), de forma a aproveitar os períodos do dia nos quais a fadiga é menos sentida. Sessões familiares podem ajudar a educar e informar cônjuges, filhos, pais e outras pessoas próximas sobre a natureza debilitante da SFC/EM.[203] Embora o encaminhamento para um profissional de saúde mental com experiência em TCC tenha sido recomendado independentemente da intensidade da SFC/EM, isso é limitado pela falta de disponibilidade em alguns ambientes de um psicólogo, assistente social, enfermeiro ou outro profissional com treinamento para SFC/EM.

Medicamentos

Poucos medicamentos apresentaram efeitos benéficos sobre mal-estar pós-esforço, fadiga, disfunção cognitiva ou perturbação do sono a longo prazo na SFC/EM.[205] Os analgésicos melhoram esses sintomas, mas não alteram a hiperalgesia sistêmica. Não existem terapias medicamentosas licenciadas para a SFC/EM. Tratamentos paliativos são direcionados a sintomas específicos.

Ensaios clínicos randomizados e controlados que avaliam antidepressivos, anticolinérgicos, corticosteroides e hormônios na SFC/EM produziram achados inconclusivos.[33] [206] Anticonvulsivantes podem ser usados para regulação do humor, perturbações do sono e controle da dor, embora a eficácia desses medicamentos seja limitada. A obtenção de melhora com terapia medicamentosa pode levar várias semanas, mas níveis mais graves de depressão podem predizer uma resposta mais lenta ao tratamento.[207]

Uma revisão sistemática examinou 35 ensaios clínicos randomizados para avaliar os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos de SFC/EM.[176] Existem evidências de baixa qualidade que demonstram que o rintatolimide, um imunomodulador Poly I:C de ácido ribonucleico (RNA) de fita dupla, é efetivo no que diz respeito à melhora do desempenho em exercícios por pacientes com SFC/EM.[208] [209] [210] Ensaios clínicos que avaliam a eficácia da galantamina,[211] hidrocortisona,[212] imunoglobulina G,[213] valganciclovir,[119] valaciclovir,[214] inosina pranobex (isoprinosina)[215] fluoxetina,[216] e vários medicamentos complementares em pacientes com SFC/EM produziram resultados inconclusivos. Não há evidências suficientes para apoiar qualquer um desses tratamentos como parte da prática padrão.

Em pacientes com depressão comórbida, a farmacoterapia adjuvante com inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs), inibidores de recaptção de serotonina-noradrenalina (IRSNs) ou antidepressivos tricíclicos pode ser prescrita num esforço para tratar sistematicamente a depressão comórbida, melhorar o humor e reduzir a fadiga.1[B]Evidence Em um ensaio clínico randomizado e controlado demonstrou-se que a fluoxetina (um ISRS) é efetiva para depressão em pacientes com SFC/EM, mas não no tratamento da capacidade de trabalho funcional nem fadiga.[216] Em outro estudo randomizado e controlado, a duloxetina (um IRSN) melhorou a fadiga mental, a dor e a medida global de gravidade em pacientes com SFC/EM, mas não teve efeito sobre o desfecho primário da fadiga.[217]

A escolha dos antidepressivos deve se basear no perfil de efeitos colaterais do medicamento e na resposta inicial do paciente ao tratamento. Possíveis efeitos colaterais dos ISRSs, dos IRSNs e dos antidepressivos tricíclicos incluem sedação e hipotensão ortostática, aumento do apetite e

ganho de peso, que podem agravar a fadiga e a labilidade autonômica em alguns pacientes. Como alguns pacientes podem não tolerar os efeitos colaterais de determinados medicamentos, geralmente é recomendável iniciar o tratamento medicamentoso em uma dose subterapêutica e aumentar gradativamente até alcançar o intervalo terapêutico, conforme tolerado. Além disso, os tratamentos medicamentosos em sua maioria são off-label e, portanto, devem ser manejados cuidadosamente para evitar eventos adversos sinérgicos ou de outros tipos.

Outras comorbidades, como enxaqueca, congestão nasal, dor pélvica crônica, vulvodinia, cistite intersticial e síndrome do intestino irritável, devem ser manejadas adequadamente (e podem requerer envolvimento multidisciplinar e/ou encaminhamento para outras especialidades).

A suplementação vitamínica e mineral nas doses diárias padrão foi defendida para a SFC/EM.[218]

A ausência de terapias eficazes indica uma necessidade significativa de pesquisa para esclarecer a fisiopatologia da SFC/EM e para identificar alvos racionais para os medicamentos. Estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo serão necessários para identificar medicamentos benéficos para a SFC/EM.

Outras considerações

Em um cenário de resistência ao tratamento, o diagnóstico deverá ser reavaliado, incluindo a possibilidade de comorbidades clínicas.

A pouca participação nos protocolos prescritos de exercícios pode indicar que o protocolo é agressivo demais para o paciente. Os pacientes devem ter um tempo para se recuperar entre cada sessão de exercícios. No geral, pacientes com SFC/EM não toleram a imposição de uma adesão rígida a um esquema uniforme de exercícios. Outros fatores que contribuem para essa falta de adesão incluem fadiga intensa, dor, dificuldade para se deslocar até o médico e gravidade do mal-estar pós-esforço após as visitas ao médico.

Conflitos familiares, financeiros e de outra ordem podem interferir no relacionamento médico-paciente. A interrupção do sono, com reversão dos ciclos diurno-noturno, pode confundir os planos de viagem e os compromissos do paciente. Além disso, problemas concomitantes, como síndrome do intestino irritável com diarreia explosiva descontrolada, podem causar vergonha e manter o paciente confinado à própria casa. A retração social com depressão deve ser abordada, e todos esses pacientes devem ser questionados quanto à ideação suicida. Tratamento medicamentoso adjuvante com antidepressivos, sedativos e analgesia pode ser valioso nessas situações. Analgésicos podem ajudar, especialmente se o paciente tiver hiperalgesia sistêmica.

Pacientes com SFC/EM grave podem estar acamados e necessitar de visitas e sessões terapêuticas ao domicílio, pois a dor intensa e o desconforto evitam que eles se desloquem. Não se sabe se este grupo representa uma doença ou etiologia distinta ou se é a extremidade de uma distribuição contínua da intensidade da SFC/EM.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Em curso		(resumo)
todos os pacientes		
.....	1a	terapia individualizada
	adjunto	tratamento de depressão comórbida e/ou ansiedade
	adjunto	tratamento de comorbidades

Opções de tratamento

Em curso

todos os pacientes

1a

terapia individualizada

- » Não existem medicamentos ou tratamentos curativos para a fadiga crônica. Os objetivos primários do tratamento são manejar os sintomas e melhorar a capacidade funcional.
- » O tratamento inicial começa com orientação e cuidados de suporte. Uma abordagem consiste em se concentrar nos sintomas mais graves e resolver cada um deles individualmente, por uma série de visitas agendadas. Estratégias cognitivas, como habilidades de enfrentamento, podem melhorar a tolerância.[\[180\]](#) [\[181\]](#)
- » Programa de exercícios individualizado:
 - » Programas de exercícios de baixa intensidade e individualizados para o paciente e suas atividades pessoais, e que permitem variação de esforço com base no sintoma de cada dia, oferecem aos pacientes com SFC/EM uma abordagem "ritmada" ao tratamento, exercícios graduais de baixo impacto, terapia cognitivo-comportamental (TCC) ou medicamentos.[\[103\]](#) [\[182\]](#)
 - » Para pacientes com sintomas mais leves de SFC/EM (capacidade funcional de 5 a 9), o tratamento pode ser iniciado com caminhada em velocidade confortável, natação ou pedaladas em uma bicicleta ergométrica.[\[179\]](#) A duração inicial pode variar de 1 a 10 minutos por dia, dependendo de quanto o paciente consegue fazer sem provocar intensificação dos sintomas. Ioga e tai-chi adaptados também podem ser benéficos.[\[40\]](#) Isso pode não ser adequado para alguns pacientes e requer cuidadosa consideração e planejamento.
 - » Para pacientes com SFC/EM leve/moderada (classificação de capacidade funcional de 4 a 5), o treinamento de resistência pode começar com faixas elásticas ou pesos leves. À medida que a resistência melhorar, é possível adicionar um treinamento intervalado de curta duração, como caminhada em velocidade confortável. Ele pode começar com 1 minuto de caminhada por dia e aumentar 1 minuto por dia em intervalos semanais, conforme tolerado.
 - » Para pacientes com SFC/EM grave (capacidade funcional de 1 a 3), exercícios

Em curso

de amplitude de movimento e fortalecimento assistidos em casa com um profissional capacitado podem ser benéficos, uma vez que esses pacientes geralmente estão acamados ou confinados em casa.[40] [International Association for CFS/ME: Functional capacity scale] Os exercícios podem ser realizados deitados se o paciente não puder sentar ou ficar de pé. O treinamento intervalado pode começar com alongamento passivo suave em intervalos de 90 segundos ou menos para melhorar a mobilidade, com repouso entre os intervalos, até que ocorra a recuperação completa. Podem ser acrescentados intervalos adicionais se os exercícios de alongamento não desencadearem sintomas pós-esforço.

» Tratamento de reabilitação multidisciplinar:

» Terapia de conscientização corporal: orientada por um fisioterapeuta, visa estabelecer uma maior conscientização e percepção de sintomas corpóreos saudáveis e suas relações com a função física, com o bem-estar psicológico e com a interação social. Diferentemente da TCC convencional, um feedback é fornecido imediatamente. A intenção é aumentar a autoconscientização e autoaceitação, reduzir a reatividade a pensamentos e emoções passageiros e melhorar a capacidade de fazer escolhas adaptativas.

» Atenção plena: em pacientes com doenças crônicas, habilidades de atenção plena têm um efeito positivo sobre depressão, humor e nível de atividade.

» Higiene do sono: a normalização do ritmo de adormecer/despertar começa ao interromper cochilos durante o dia e continua até melhorar a qualidade do sono por meio de terapia de relaxamento.

» Terapia ocupacional: terapeutas ocupacionais e assistentes sociais supervisionam a reintegração social ao fazerem planos para retornar ao trabalho ou à escola e para aumentarem as atividades sociais. Conselhos são fornecidos para ajudar a recidiva.

» Tolerância ortostática: o tratamento da intolerância ortostática, se presente, se concentra em níveis leves e gradualmente elevados de exercícios estruturados para superar o descondicionamento e para reabilitar as percepções disfuncionais de instabilidade. Orientações aos pacientes, reabilitação vestibular e TCC reduzem a morbidade.

Em curso

» Terapia cognitivo-comportamental (TCC):

» A TCC é frequentemente usada com um programa de atividade gradual. Pode ajudar a lidar com um diagnóstico recente de SFC/EM, melhorar as estratégias de enfrentamento e auxiliar na reabilitação.

» A TCC deve ser planejada pelo profissional na forma de "sessões de retreinamento cerebral" para melhorar a atenção, a memória de trabalho e a organização das rotinas diárias (como comparecimento a eventos sociais, compras e outras atividades), de forma a aproveitar os períodos do dia nos quais a fadiga é menos sentida. Sessões familiares podem ajudar a educar e informar cônjuges, filhos, pais e outras pessoas próximas sobre a natureza debilitante da SFC/EM.[203]

» A TCC e a terapia de exercícios graduais são custo-efetivos e têm boa probabilidade de produzir melhoras funcionais e dos sintomas em relação ao tratamento clínico isolado.[196]

» A agenda para a TCC e os exercícios devem ser debatidos com o paciente, para garantir que o programa não seja rigoroso demais para a situação pessoal de dor, fadiga e cognição.

» A TCC é mais eficaz na presença de depressão comórbida.[187]

adjunto **tratamento de depressão comórbida e/ou ansiedade**

Opções primárias

» **clonazepam**: 0.5 a 1 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **trazodona**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

OU

» **citalopram**: 20 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **fluoxetina**: 20 mg por via oral uma vez ao dia

OU

Em curso

» **paroxetina**: 20 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **duloxetina**: 60 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **milnaciprana**: 50-100 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **amitriptilina**: 10-150 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

OU

» **nortriptilina**: 10-150 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

OU

» **pregabalina**: 75-225 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **gabapentina**: 300 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 2400 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

OU

» **ciclobenzaprina**: 2.5 a 10 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 30 mg/dia

» A prevalência de depressão clínica e/ou ansiedade em pacientes com SFC/EM é de cerca de 40%,^[145] com efeito semelhante a outras afecções crônicas.

» Os critérios padrão de SFC/EM não incluem o diagnóstico de depressão, o que sugere que uma depressão "melancólica" maior não é característica da SFC/EM. Uma questão ainda sem resposta é a extensão da sobreposição entre sintomas de ansiedade, e depressão maior

Em curso

e reativa, com a incapacitação causada pela doença crônica.

» A avaliação de suicídios é uma prática padrão para todos os pacientes que aparentam estar clinicamente deprimidos ou altamente estressados.[40]

» Existem poucos estudos randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados sobre tratamentos para SFC/EM de forma a permitir um tratamento lógico direto.[176] [219] [220] [221] [222]

» Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs), inibidores de recaptção de serotonina-noradrenalina (IRSNs) e antidepressivos tricíclicos (como amitriptilina, nortriptilina) podem ser prescritos num esforço de tratar a depressão comórbida.1[B]Evidence Para insônia, pode-se usar um antidepressivo alternativo, como a trazodona. Um benzodiazepínico (como o clonazepam) pode ser usado para os sintomas de ansiedade. A obtenção de melhora com terapia medicamentosa pode levar várias semanas, mas níveis mais graves de depressão podem predizer uma resposta mais lenta ao tratamento.[207]

» As recomendações de uso de ISRSs (como citalopram, fluoxetina, paroxetina) na fibromialgia são instrutivas para SFC/EM, haja vista a escassez de ensaios clínicos nessa afecção.[223] As evidências a favor da utilização de ISRSs no tratamento dos sintomas-chave da fibromialgia (dor, fadiga e problemas de sono) em geral são fracas e enviesadas. No entanto, os ISRSs podem ser considerados para tratamento de depressão em pessoas com fibromialgia.

» Em um estudo, demonstrou-se que a fluoxetina é eficaz para depressão em pacientes com SFC/EM, mas não para capacidade de trabalho funcional nem fadiga.[216] Em outro estudo, a duloxetina (um IRSN) melhorou a fadiga mental, a dor e a medida global de gravidade em pacientes com SFC/EM, mas não teve efeito sobre o desfecho primário da fadiga.[217] Estudos de fibromialgia indicam que a duloxetina e a milnaciprana (outro IRSN) têm um pequeno efeito incremental em comparação com o placebo sobre a redução da dor, mas sem qualquer efeito significativo sobre a fadiga, a qualidade de vida ou o sono.[224] Além disso, a taxa de abandono do tratamento com esses dois medicamentos foi maior que com o placebo.

Em curso

» Anticonvulsivantes (como pregabalina, gabapentina), tipicamente usados no tratamento de afecções de dor neuropática, podem ser prescritos como alternativa aos antidepressivos para dor concorrente e para resolver problemas como regulação do humor, interrupção do sono e controle da dor, ainda que a efetividade seja limitada. A ciclobenzaprina usada em baixas doses também pode ser útil para dor e sono.

» Atualmente não existem evidências que demonstrem que um esquema medicamentoso é mais efetivo que outro.[176] A escolha dos medicamentos deve se basear no perfil de efeitos colaterais e na resposta inicial do paciente ao tratamento. Alguns pacientes apresentam hipersensibilidade aos efeitos colaterais de medicamentos.

» Recomenda-se iniciar o tratamento medicamentoso (inclusive as formas líquidas da medicação) em baixa dose, aumentando-a até alcançar os intervalos terapêuticos conforme tolerado pelo paciente. Além disso, os tratamentos medicamentosos em sua maioria são off-label e, portanto, devem ser manejados cuidadosamente para evitar eventos adversos sinérgicos ou de outros tipos.

adjunto tratamento de comorbidades

» Comorbidades devem ser diagnosticadas e manejadas de forma adequada, e podem exigir envolvimento multidisciplinar e/ou encaminhamento para outras especialidades. Elas incluem: enxaqueca; sintomas nasais de congestão, preenchimento e rinorreia; dor pélvica crônica; vulvodinia; cistite intersticial; síndrome do intestino irritável e outras síndromes somáticas funcionais; apneia obstrutiva do sono.

Novidades

Rituximabe

Evidências anedóticas sugeriram rituximabe como tratamento para SFC/EM. É um anticorpo monoclonal quimérico direcionado contra o antígeno CD20 das células B.[225] Pequenos ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo e em caráter aberto mostraram taxas de melhora de 60% a 83% após 22 a 83 semanas de tratamento, em comparação com 7% a 10% em grupos placebo.[44] [46] [84] [226] Os participantes foram estratificados de importante a marginal e não respondedores sugerindo heterogeneidade da fisiopatologia subjacente. No entanto, um grande ensaio clínico randomizado e controlado por placebo não mostrou benefício significativo no tratamento e um grande efeito placebo. Neste momento, este estudo ainda está para ser publicado.[227] Esta série de ensaios clínicos bem concebida demonstra a necessidade de ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, com o devido alcance, critérios apropriados para a seleção de participantes, adesão estrita ao protocolo do ensaio, desfechos objetivos do tratamento além de medidas autorrelatadas e publicação transparente dos objetivos e desfechos do ensaio. Um desdobramento deste ensaio foi a confirmação de alterações metabólicas e a sugestão de um inibidor mitocondrial circulante em pacientes com SFC/EM.[46] [47] O rituximabe não tem licença para uso na SFC/EM.

KPAX002

Uma combinação de cloridrato de metilfenidato e nutrientes mitocondriais de suporte, KPAX002, melhorou a Checklist Individual Strength em 34% em 12 semanas ($P < 0.0001$).[228] Mais de 50% relataram alguma melhora da fadiga e concentração.

Rintatolimode

Rintatolimode, um imunomodulador Poly I:C de ácido ribonucleico (RNA) de fita dupla com propriedades de agonista de receptores do tipo Toll 3, apresenta evidências de baixa qualidade de melhora do exercício em pacientes com a SFC/EM.[208] [209] [210] [229]

Outras terapias medicamentosas

Antivirais (em monoterapia ou combinados com imunoglobulina intravenosa),[230] [118] [119] imunoglobulina intravenosa isolada,[115] [231] [232] clonidina,[26] [204] [233] citalopram (em pacientes sem depressão),[234] hidrocortisona,[235] fludrocortisona,[212] metilfenidato,[236] melatonina,[237] [238] galantamina,[211] nicotinamida-adenina dinucleotídeo isolado[239] e combinada com a coenzima Q10[240] toxoide estafilocócico,[241] anakinra, inibidor do receptor da interleucina-1,[242] ácido guanidinoacético,[243] extrato de placenta humana subcutâneo[244] foram estudados em SFC/EM, mas os resultados foram equívocos ou teriam exibido efeito limitado ou ausente.[245] Esses estudos podem apresentar resultados enganadores em razão dos tamanhos diminutos das amostras e desenhos de estudo mal feitos; assim, os resultados devem ser interpretados com cautela.

Tratamentos comportamentais de baixa intensidade

Métodos alternativos de baixa intensidade de oferecimento de cuidados baseados em evidências (por exemplo, telefone, internet, breves visitas de atenção primária e programas autoadministrados de terapia cognitivo-comportamental [TCC]) sugerem melhorias comparáveis no funcionamento físico, fadiga e satisfação do paciente ao tratamento padrão.[246] [247] Um ensaio randomizado para adolescentes constatou que uma TCC baseada na internet com exercícios graduados (Fadiga em Adolescentes na InterNET - Fatigue in Teenagers on the InterNET - FITNET) resultou em um número significativamente menor de queixas de sintomas e de comprometimentos funcionais em relação ao cuidado tradicional; esta melhora foi mantida durante o acompanhamento de 4 anos;[248] outro estudo baseado no Reino Unido está em andamento, visando recrutar mais de 700 adolescentes. Em um estudo em adultos, a intervenção de “reabilitação pragmática” realizada em domicílio (visita do enfermeiro em pessoa ou por telefone), por 20 semanas, melhorou a fadiga autorrelatada em comparação com a escuta ou tratamento de apoio padrão.[141] No entanto, não foram observadas diferenças entre os grupos no acompanhamento de 70

semanas. Um ensaio randomizado conduzido na atenção primária constatou que uma intervenção de automanejo da fadiga em 2 sessões melhorou a fadiga autorrelatada em comparação com o monitoramento dos sintomas em 2 sessões ou o tratamento usual. No entanto, altas taxas de desistência limitam a interpretação do estudo.[249] Pesquisas futuras precisarão explorar a eficácia de diferentes modalidades de administração do tratamento para ajudar a melhorar o acesso às intervenções comportamentais.

Terapia de biofeedback de variabilidade da frequência cardíaca e treinamento com exercícios graduais

A combinação de terapia de biofeedback de variabilidade da frequência cardíaca (HRV-BF) e treinamento com exercícios graduais reduziu a fadiga. A HRV-BF teve efeitos adicionais sobre a depressão, enquanto o treinamento com exercícios graduais (GET) melhorou a saúde física.[250] Foram usados critérios dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças durante o recrutamento de participantes para o estudo.

Abordagens alternativas e complementares

Vitamina D, suplementos de ácidos graxos essenciais e magnésio,[206] [251] polinutrientes,[252] homeopáticos,[253] medicina tradicional chinesa,[254] ioga isométrica,[255] fototerapia,[238] depleção de triptofano,[256] terapia Qigong,[257] [258] massagem terapêutica[206] e intervenções homeopáticas[259] foram equívocos ou teriam exibido efeito limitado ou ausente. Essas intervenções geralmente não são recomendadas na SFC/EM, devido à ausência de evidências suficientes. Além disso, esses estudos podem apresentar resultados enganadores em razão dos tamanhos diminutos das amostras e desenhos de estudo mal feitos; assim, os resultados devem ser interpretados com cautela.

Recomendações

Monitoramento

A SFC/EM é uma afecção clínica crônica, com aumento e diminuição dos sintomas e prejuízos. É recomendado o manejo em longo prazo com um único médico de atenção primária. Deve-se dar ênfase na maximização da capacidade funcional e na melhora do manejo dos sintomas. Medicamentos, exames laboratoriais e de diagnóstico redundantes, e encaminhamentos contínuos a especialistas devem ser mantidos a um mínimo. Os pacientes devem ser reavaliados periodicamente para a depressão, já que níveis não tratados e mais graves dessa doença podem conduzir a uma resposta mais lenta ao tratamento.[207] Uma estratégia pode ser proporcionar orientação a pacientes a cada 3 meses e reavaliá-los quanto a outros problemas de saúde e doenças tratáveis.

Instruções ao paciente

Pacientes com SFC/EM podem tolerar um plano de atividade individualizado desenvolvido em colaboração com profissionais instruídos e experientes.[40] O plano de atividades deve visar à minimização dos efeitos negativos do esforço físico sobre a função aeróbia comprometida. A terapia de exercícios não deve ter prioridade sobre as atividades da vida diária, mas deve ser concebida de forma a melhorar os hábitos do estilo de vida e o vigor, reconstruir a autoconfiança e definitivamente a não causar mal-estar pós-esforço (PEM) iatrogênico. Programas de exercícios graduais devem ser estruturados e monitorados para prevenir ciclos de hiperatividade e inatividade prolongados. Também é possível recomendar o encaminhamento a um especialista em terapia cognitivo-comportamental. Os pacientes devem ser rotineiramente monitorados quanto a depressão, devendo ser encorajados com atividades e apoio social que sejam significativos para eles. Quando indicado, os pacientes devem ser auxiliados a obter acesso a cuidados apropriados da saúde mental.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
transtorno depressivo maior	variável	média
A manifestação crônica dos sintomas, a perda da capacidade funcional e suporte social limitado podem colocar as pessoas em risco de depressão. A depressão também pode anteceder o início da SFC/EM. Níveis leves a moderados de depressão são tratados com psicoterapia cognitivo-comportamental ou farmacoterapia baseada em evidências. Níveis mais graves de depressão (por exemplo, risco de suicídio) devem ser encaminhados ao psiquiatra, devendo ser tratados com farmacoterapia baseada em evidências. Em um estudo realizado no Reino Unido, a mortalidade específica por suicídio foi significativamente aumentada em pacientes com SFC/EM em comparação com a população geral (razão de mortalidade padronizada 6.85, intervalo de confiança de 95%: 2.22 a 15.98; P = 0.002) indicando a necessidade da consciência e compaixão do médico no cuidado desses pacientes.[104]		

Prognóstico

Estudos longitudinais indicam que 17% a 64% dos pacientes melhoram com o tratamento, mas menos de 10% preenchem os critérios para a recuperação completa, e até 20% dos pacientes podem piorar com o passar do tempo.[260] [261] [262] É importante analisar a gravidade da fadiga e os critérios usados para diagnóstico de SFC/EM nesses estudos. Estudos longitudinais também sugerem que as taxas de

recuperação dos pacientes que desenvolvem SFC/EM após mononucleose infecciosa são melhores em pacientes mais jovens que nos mais velhos, com mais de 50% retornando ao trabalho após uma duração média da doença de 11.4 anos.[263] Os achados de um pequeno estudo observacional também sugerem que adolescentes com SFC/EM após mononucleose infecciosa têm uma taxa de remissão mais elevada que adultos e que eles também tendem a retornar à capacidade funcional total.[105] Em contraste, menos de 10% dos pacientes com SFC/EM sem mononucleose retornaram aos níveis pré-mórbidos de funcionamento, apesar das terapias padrão.[105] Um estudo executado em um único centro terciário de referência evidenciou melhoras em até 5 anos em um subgrupo de pacientes com SFC/EM pós-infecciosa que se apresentou com um histórico de fadiga de início súbito, febre, linfonodos sensíveis à palpação e mialgia.[264] Os fatores de prognóstico desfavorável incluem artralgia, idade avançada, maior duração da doença, maior intensidade da fadiga, presença de doenças psiquiátricas comórbidas (depressão autorrelatada) e comprometimento físico na SFC/EM.[265]

Evidências sobre as taxas de mortalidade em excesso na SFC/EM ME são limitadas e mistas. Um pequeno estudo (n = 56) descobriu que pacientes com SFC/EM tinham uma idade média mais jovem de morte cardiovascular (mediana = 58.8 anos) em comparação com a população geral dos EUA (mediana = 77.7 anos).[103] Um estudo de coorte retrospectivo maior (n = 2147) não observou um risco aumentado de mortalidade por todas as causas, mas demonstrou um risco aumentado de forma substancial de morte por suicídio.[104]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2007

Internacional

Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: primer for clinical practitioners

Publicado por: International Association for Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalomyelitis

Última publicação em:
2014

América do Norte

Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: symptoms and diagnosis

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness

Publicado por: Institute of Medicine of the National Academies

Última publicação em:
2015

Diretrizes de tratamento

Europa

Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2007

Occupational aspects of the management of chronic fatigue syndrome: a national guideline

Publicado por: National Health Service Plus

Última publicação em:
2006

Internacional

Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: primer for clinical practitioners

Publicado por: International Association for Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalomyelitis

Última publicação em: 2014

Recursos online

1. [DePaul symptom questionnaire](#) (*external link*)
2. [International Association for CFS/ME: Functional capacity scale](#) (*external link*)
3. [Comparison of 3 commonly used diagnostic criteria/case definitions](#) (*external link*)
4. [US Institute of Medicine: CFS/ME criteria](#) (*external link*)
5. [DePaul scoring sheet](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Fadiga: há evidências de qualidade moderada para mostrar que a fluoxetina não é mais eficaz que o placebo na melhora da fadiga.

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Institute of Medicine of the National Academies. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. February 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Institute of Medicine of the National Academies. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. February 2015. <http://iom.nationalacademies.org> (last accessed 30 May 2017). [Texto completo](#)
- International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: primer for clinical practitioners. 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)

Referências

1. van't Leven M, Zielhuis GA, van der Meer JW, et al. Fatigue and chronic fatigue syndrome-like complaints in the general population. *Eur J Public Health*. 2010 Jun;20(3):251-7. [Texto completo](#)
2. Komaroff AL. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a real illness. *Ann Intern Med*. 2015 Jun 16;162(12):871-2. [Texto completo](#)
3. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994 Dec 15;121(12):953-9.
4. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. 2003 [internet publication]. [Texto completo](#)
5. Jason LA, Evans M, Porter N, et al. The development of a revised Canadian myalgic encephalomyelitis chronic fatigue syndrome case definition. *Am J Biochem Biotechnol*. 2010;6(2):120-35. [Texto completo](#)
6. Institute of Medicine of the National Academies. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. February 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
7. Jason LA, Brown A, Evans M, et al. Contrasting chronic fatigue syndrome versus myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Fatigue*. 2013 Jun 1;1(3):168-83. [Texto completo](#)
8. Jason LA, Evans M, Brown A, et al. Chronic fatigue syndrome versus sudden onset myalgic encephalomyelitis. *J Prev Interv Community*. 2015;43(1):62-77. [Texto completo](#)
9. Jason LA, Brown A, Clyne E, et al. Contrasting case definitions for chronic fatigue syndrome, myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis. *Eval Health Prof*. 2012 Sep;35(3):280-304. [Texto completo](#)

10. Jason LA, Evans M, So S, et al. Problems in defining post-exertional malaise. *J Prev Interv Community*. 2015;43(1):20-31. [Texto completo](#)
11. Sigurdsson B. Clinical findings six years after outbreak of Akureyri disease. *Lancet*. 1956 May 26;270(6926):766-7.
12. World Health Organization. International classification of diseases 11th revision for mortality and morbidity statistics (ICD-11 MMS). 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
13. Institute of Medicine of the National Academies. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. February 2015. <http://iom.nationalacademies.org> (last accessed 30 May 2017). [Texto completo](#)
14. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med*. 2011;270:327-338. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. 2003. <http://med.stanford.edu> (last accessed 30 May 2017). [Texto completo](#)
16. Godts D, Moorkens G, Mathysen DG. Binocular vision in chronic fatigue syndrome. *Am Orthopt J*. 2016;66:92-97. [Resumo](#)
17. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994;121:953-959. [Resumo](#)
18. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, et al. A report - chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med*. 1991;84:118-121. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. van't Leven M, Zielhuis GA, van der Meer JW, et al. Fatigue and chronic fatigue syndrome-like complaints in the general population. *Eur J Public Health*. 2010;20:251-257. [Resumo](#)
20. Miller RR, Uyaguari-Diaz M, McCabe MN, et al. Metagenomic investigation of plasma in individuals with ME/CFS highlights the importance of technical controls to elucidate contamination and batch effects. *PLoS One*. 2016 Nov 2;11(11):e0165691. [Texto completo](#)
21. Zhang L, Gough J, Christmas D, et al. Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Clin Pathol*. 2010 Feb;63(2):156-64. [Texto completo](#)
22. Mørch K, Hanevik K, Rivenes AC, et al. Chronic fatigue syndrome 5 years after giardiasis: differential diagnoses, characteristics and natural course. *BMC Gastroenterol*. 2013 Feb 12;13:28. [Texto completo](#)
23. Salit IE. Precipitating factors for the chronic fatigue syndrome. *J Psychiatr Res*. 1997 Jan-Feb;31(1):59-65.
24. Dowsett EG, Colby J. Chronic fatigue syndrome in children: journal was wrong to criticise study in schoolchildren. *BMJ*. 1997 Oct 11;315(7113):949. [Texto completo](#)

25. Rowe PC, Underhill RA, Friedman KJ, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome diagnosis and management in young people: a primer. *Front Pediatr*. 2017 Jun 19;5:121. [Texto completo](#)
26. Sulheim D, Fagermoen E, Winger A, et al. Disease mechanisms and clonidine treatment in adolescent chronic fatigue syndrome: a combined cross-sectional and randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014 Apr;168(4):351-60. [Texto completo](#)
27. Jason LA, Barker K, Brown A. Pediatric myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Rev Health Care*. 2012 Jan 1;3(4):257-70. [Texto completo](#)
28. Collin SM, Nuevo R, van de Putte EM, et al. Chronic fatigue syndrome (CFS) or myalgic encephalomyelitis (ME) is different in children compared to in adults: a study of UK and Dutch clinical cohorts. *BMJ Open*. 2015 Oct 28;5(10):e008830. [Texto completo](#)
29. Richman JA, Flaherty JA, Rospenda KM. Chronic fatigue syndrome: have flawed assumptions been derived from treatment-based studies? *Am J Public Health*. 1994 Feb;84(2):282-4. [Texto completo](#)
30. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med*. 1999 Oct 11;159(18):2129-37. [Texto completo](#)
31. Steele L, Dobbins JG, Fukuda K, et al. The epidemiology of chronic fatigue in San Francisco. *Am J Med*. 1998 Sep 28;105(3A):83S-90S.
32. Fukuda K, Dobbins JG, Wilson LJ, et al. An epidemiologic study of fatigue with relevance for the chronic fatigue syndrome. *J Psychiatr Res*. 1997 Jan-Feb;31(1):19-29.
33. Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry*. 2003 Feb;160(2):221-36.
34. Wessely S, Chalder T, Hirsch S, et al. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health*. 1997 Sep;87(9):1449-55. [Texto completo](#)
35. Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, et al. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med*. 2011 Jul 28;9:91. [Texto completo](#)
36. Johnston S, Brenu EW, Staines D, et al. The prevalence of chronic fatigue syndrome/ myalgic encephalomyelitis: a meta-analysis. *Clin Epidemiol*. 2013;5:105-10. [Texto completo](#)
37. Jones JF, Nisenbaum R, Solomon L, et al. Chronic fatigue syndrome and other fatiguing illnesses in adolescents: a population based study. *J Adolesc Health*. 2004 Jul;35(1):34-40.
38. Rimes KA, Goodman R, Hotopf M, et al. Incidence, prognosis, and risk factors for fatigue and chronic fatigue syndrome in adolescents: a prospective community study. *Pediatrics*. 2007 Mar;119(3):e603-9.
39. Wessely S. The epidemiology of chronic fatigue syndrome. *Epidemiol Rev*. 1995;17(1):139-51.

40. International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: primer for clinical practitioners. 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
41. Dinos S, Khoshaba B, Ashby D, et al. A systematic review of chronic fatigue, its syndromes and ethnicity: prevalence, severity, co-morbidity and coping. *Int J Epidemiol*. 2009 Dec;38(6):1554-70.
42. Bhui KS, Dinos S, Ashby D, et al. Chronic fatigue syndrome in an ethnically diverse population: the influence of psychosocial adversity and physical inactivity. *BMC Med*. 2011 Mar 21;9:26. [Texto completo](#)
43. Maes M, Twisk FN, Johnson C. Myalgic encephalomyelitis (ME), chronic fatigue syndrome (CFS), and chronic fatigue (CF) are distinguished accurately: results of supervised learning techniques applied on clinical and inflammatory data. *Psychiatry Res*. 2012 Dec 30;200(2-3):754-60.
44. Capelli E, Zola R, Lorusso L, et al. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an update. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010 Oct-Dec;23(4):981-9.
45. Walsh CM, Zainal NZ, Middleton SJ, et al. A family history study of chronic fatigue syndrome. *Psychiatr Genet*. 2001 Sep;11(3):123-8.
46. Fluge Ø, Mella O, Bruland O, et al. Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight*. 2016 Dec 22;1(21):e89376. [Texto completo](#)
47. Naviaux RK, Naviaux JC, Li K, et al. Metabolic features of chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Sep 13;113(37):E5472-80. [Texto completo](#)
48. Acworth I, Nicholass J, Morgan B, et al. Effect of sustained exercise on concentrations of plasma aromatic and branched-chain amino acids and brain amines. *Biochem Biophys Res Commun*. 1986 May 29;137(1):149-53.
49. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):823-36. [Texto completo](#)
50. Clark LV, White PD. The role of deconditioning and therapeutic exercise in chronic fatigue syndrome (CFS). *J Ment Health*. 2006;14:237-52.
51. Fulcher KY, White PD. Strength and physiological response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Sep;69(3):302-7. [Texto completo](#)
52. Gutkin M, Stewart JM. Orthostatic circulatory disorders: from nosology to nuts and bolts. *Am J Hypertens*. 2016 Sep;29(9):1009-19. [Texto completo](#)
53. Parsaik A, Allison TG, Singer W, et al. Deconditioning in patients with orthostatic intolerance. *Neurology*. 2012 Oct 2;79(14):1435-9. [Texto completo](#)

54. Vermeulen RC, Vermeulen van Eck IW. Decreased oxygen extraction during cardiopulmonary exercise test in patients with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2014 Jan 23;12:20.
55. Snell CR, Stevens SR, Davenport TE, et al. Discriminative validity of metabolic and workload measurements for identifying people with chronic fatigue syndrome. *Phys Ther*. 2013 Nov;93(11):1484-92. [Texto completo](#)
56. Keller BA, Pryor JL, Giloteaux L. Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO_2 peak indicates functional impairment. *J Transl Med*. 2014 Apr 23;12:104. [Texto completo](#)
57. White AT, Light AR, Huguen RW, et al. Differences in metabolite-detecting, adrenergic, and immune gene expression after moderate exercise in patients with chronic fatigue syndrome, patients with multiple sclerosis, and healthy controls. *Psychosom Med*. 2012 Jan;74(1):46-54. [Texto completo](#)
58. Light AR, Bateman L, Jo D, et al. Gene expression alterations at baseline and following moderate exercise in patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *J Intern Med*. 2012 Jan;271(1):64-81. [Texto completo](#)
59. Iacob E, Light AR, Donaldson GW, et al. Gene expression factor analysis to differentiate pathways linked to fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and depression in a diverse patient sample. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jan;68(1):132-40. [Texto completo](#)
60. Light AR, White AT, Huguen RW, et al. Moderate exercise increases expression for sensory, adrenergic, and immune genes in chronic fatigue syndrome patients but not in normal subjects. *J Pain*. 2009 Oct;10(10):1099-112. [Texto completo](#)
61. Light KC, Agarwal N, Iacob E, et al. Differing leukocyte gene expression profiles associated with fatigue in patients with prostate cancer versus chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Dec;38(12):2983-95. [Texto completo](#)
62. Pruimboom L, Raison CL, Muskiet FA. Physical activity protects the human brain against metabolic stress induced by a postprandial and chronic inflammation. *Behav Neurol*. 2015;2015:569869. [Texto completo](#)
63. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012 Apr;2(2):1143-211. [Texto completo](#)
64. Thielen JW, Kärgel C, Müller BW, et al. Aerobic activity in the healthy elderly is associated with larger plasticity in memory related brain structures and lower systemic inflammation. *Front Aging Neurosci*. 2016 Dec 26;8:319. [Texto completo](#)
65. Peckerman A, LaManca JJ, Dahl KA, et al. Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci*. 2003 Aug;326(2):55-60.
66. Miwa K, Fujita M. Small heart with low cardiac output for orthostatic intolerance in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Cardiol*. 2011 Dec;34(12):782-6. [Texto completo](#)

67. Sheldon RS, Grubb BP 2nd, Olshansky B, et al. 2015 Heart Rhythm Society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm*. 2015 Jun;12(6):e41-63. [Texto completo](#)
68. Cockshell SJ, Mathias JL. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2010 Aug;40(8):1253-67.
69. Schwartz RB, Garada BM, Komaroff AL, et al. Detection of intracranial abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome: comparison of MR imaging and SPECT. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 Apr;162(4):935-41. [Texto completo](#)
70. Caseras X, Mataix-Cols D, Giampietro V, et al. Probing the working memory system in chronic fatigue syndrome: a functional magnetic resonance imaging study using the n-back task. *Psychosom Med*. 2006 Nov-Dec;68(6):947-55.
71. van der Schaaf ME, De Lange FP, Schmits IC, et al. Prefrontal structure varies as a function of pain symptoms in chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry*. 2017 Feb 15;81(4):358-65.
72. Miller AH, Jones JF, Drake DF, et al. Decreased basal ganglia activation in subjects with chronic fatigue syndrome: association with symptoms of fatigue. *PLoS One*. 2014 May 23;9(5):e98156. [Texto completo](#)
73. Kim BH, Namkoong K, Kim JJ, et al. Altered resting-state functional connectivity in women with chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Res*. 2015 Dec 30;234(3):292-7.
74. Wortinger LA, Endestad T, Melinder AM, et al. Aberrant resting-state functional connectivity in the salience network of adolescent chronic fatigue syndrome. *PLoS One*. 2016 Jul 14;11(7):e0159351. [Texto completo](#)
75. Barnden LR, Crouch B, Kwiatek R, et al. Evidence in chronic fatigue syndrome for severity-dependent upregulation of prefrontal myelination that is independent of anxiety and depression. *NMR Biomed*. 2015 Mar;28(3):404-13. [Texto completo](#)
76. Shan ZY, Kwiatek R, Burnet R, et al. Progressive brain changes in patients with chronic fatigue syndrome: a longitudinal MRI study. *J Magn Reson Imaging*. 2016 Nov;44(5):1301-11. [Texto completo](#)
77. Barnden LR, Crouch B, Kwiatek R, et al. A brain MRI study of chronic fatigue syndrome: evidence of brainstem dysfunction and altered homeostasis. *NMR Biomed*. 2011 Dec;24(10):1302-12. [Texto completo](#)
78. Barnden LR, Kwiatek R, Crouch B, et al. Autonomic correlations with MRI are abnormal in the brainstem vasomotor centre in chronic fatigue syndrome. *Neuroimage Clin*. 2016 Mar 31;11:530-7. [Texto completo](#)
79. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, et al. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an 11C-(R)-PK11195 PET study. *J Nucl Med*. 2014 Jun;55(6):945-50. [Texto completo](#)

80. Kozłowska K, Walker P, McLean L, et al. Fear and the defense cascade: clinical implications and management. *Harv Rev Psychiatry*. 2015 Jul-Aug;23(4):263-87. [Texto completo](#)
81. Bracha HS. Freeze, flight, fight, fright, faint: adaptationist perspectives on the acute stress response spectrum. *CNS Spectr*. 2004 Sep;9(9):679-85.
82. Bracha HS. Human brain evolution and the "Neuroevolutionary Time-depth Principle:" Implications for the reclassification of fear-circuitry-related traits in DSM-V and for studying resilience to warzone-related posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Jul;30(5):827-53.
83. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med*. 2011 Oct;270(4):327-38. [Texto completo](#)
84. Fluge Ø, Bruland O, Risa K, et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome: a double-blind and placebo-controlled study. *PLoS One*. 2011;6(10):e26358. [Texto completo](#)
85. Fluge Ø, Mella O. Clinical impact of B-cell depletion with the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome: a preliminary case series. *BMC Neurol*. 2009 Jul 1;9:28. [Texto completo](#)
86. Lyall M, Peakman M, Wessley S. A systematic review and critical evaluation of the immunology of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res*. 2003 Aug;55(2):79-90.
87. Hornig M, Gottschalk G, Peterson DL, et al. Cytokine network analysis of cerebrospinal fluid in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Mol Psychiatry*. 2016 Feb;21(2):261-9.
88. Fletcher MA, Zeng XR, Barnes Z, et al. Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2009 Nov 12;7:96. [Texto completo](#)
89. Broderick G, Fuite J, Kreitz A, et al. A formal analysis of cytokine networks in chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun*. 2010 Oct;24(7):1209-17. [Texto completo](#)
90. Nguyen T, Johnston S, Clarke L, et al. Impaired calcium mobilization in natural killer cells from chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis patients is associated with transient receptor potential melastatin 3 ion channels. *Clin Exp Immunol*. 2017 Feb;187(2):284-93. [Texto completo](#)
91. Fletcher MA, Zeng XR, Maher K, et al. Biomarkers in chronic fatigue syndrome: evaluation of natural killer cell function and dipeptidyl peptidase IV/CD26. *PLoS One*. 2010 May 25;5(5):e10817. [Texto completo](#)
92. Curriu M, Carrillo J, Massanella M, et al. Screening NK-, B- and T-cell phenotype and function in patients suffering from chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2013 Mar 20;11:68. [Texto completo](#)
93. Brenu EW, van Driel ML, Staines DR, et al. Longitudinal investigation of natural killer cells and cytokines in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Transl Med*. 2012 May 9;10:88. [Texto completo](#)

94. Li H, Yu X, Liles C, et al. Autoimmune basis for postural tachycardia syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2014 Feb 26;3(1):e000755. [Texto completo](#)
95. Ruzieh M, Batizy L, Dasa O, et al. The role of autoantibodies in the syndromes of orthostatic intolerance: a systematic review. *Scand Cardiovasc J*. 2017 Oct;51(5):243-7.
96. White AT, Light AR, Hughen RW, et al. Severity of symptom flare after moderate exercise is linked to cytokine activity in chronic fatigue syndrome. *Psychophysiology*. 2010 Jul 1;47(4):615-24. [Texto completo](#)
97. Brenu EW, Ashton KJ, Batovska J, et al. High-throughput sequencing of plasma microRNA in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *PLoS One*. 2014 Sep 19;9(9):e102783. [Texto completo](#)
98. de Vega WC, Vernon SD, McGowan PO. DNA methylation modifications associated with chronic fatigue syndrome. *PLoS One*. 2014 Aug 11;9(8):e104757. [Texto completo](#)
99. Carlo-Stella N, Bozzini S, De Silvestri A, et al. Molecular study of receptor for advanced glycation endproduct gene promoter and identification of specific HLA haplotypes possibly involved in chronic fatigue syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009 Jul-Sep;22(3):745-54.
100. Giloteaux L, Goodrich JK, Walters WA, et al. Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome*. 2016 Jun 23;4(1):30. [Texto completo](#)
101. Shukla SK, Cook D, Meyer J, et al. Changes in gut and plasma microbiome following exercise challenge in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *PLoS One*. 2015 Dec 18;10(12):e0145453. [Texto completo](#)
102. Armstrong CW, McGregor NR, Butt HL, et al. Metabolism in chronic fatigue syndrome. *Adv Clin Chem*. 2014;66:121-72.
103. McManimen SL, Devendorf AR, Brown AA, et al. Mortality in patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *Fatigue*. 2016;4:195-207.
104. Roberts E, Wessely S, Chalder T, et al. Mortality of people with chronic fatigue syndrome: a retrospective cohort study in England and Wales from the South London and Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre (SLaM BRC) Clinical Record Interactive Search (CRIS) Register. *Lancet*. 2016 Apr 16;387(10028):1638-43. [Texto completo](#)
105. Katz BZ, Shiraishi Y, Mears CJ, et al. Chronic fatigue syndrome after infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatrics*. 2009 Jul;124(1):189-93. [Texto completo](#)
106. Buchwald D, Herrell R, Ashton S, et al. A twin study of chronic fatigue. *Psychosom Med*. 2001 Nov-Dec;63(6):936-43.
107. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, et al. Premorbid predictors of chronic fatigue. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Nov;63(11):1267-72. [Texto completo](#)

108. Narita M, Nishigami N, Yamaguti K, et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Nov 14;311(2):264-6.
109. Smith AK, Fang H, Whistler T, et al. Convergent genomic studies identify association of GRIK2 and NPAS2 with chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology*. 2011;64(4):183-94. [Texto completo](#)
110. Schlauch KA, Khaiboullina SF, De Meirleir KL, et al. Genome-wide association analysis identifies genetic variations in subjects with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Transl Psychiatry*. 2016 Feb 9;6:e730. [Texto completo](#)
111. Billing-Ross P, Germain A, Ye K, et al. Mitochondrial DNA variants correlate with symptoms in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2016 Jan 20;14:19. [Texto completo](#)
112. Chia J, Chia A, Voeller M, et al. Acute enterovirus infection followed by myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and viral persistence. *J Clin Pathol*. 2010 Feb;63(2):165-8.
113. Chia JK. The role of enterovirus in chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol*. 2005 Nov;58(11):1126-32. [Texto completo](#)
114. Chia JK, Chia AY. Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach. *J Clin Pathol*. 2008 Jan;61(1):43-8.
115. Attard L, Bonvicini F, Gelsomino F, et al. Paradoxical response to intravenous immunoglobulin in a case of Parvovirus B19-associated chronic fatigue syndrome. *J Clin Virol*. 2015 Jan;62:54-7.
116. Limonard GJ, Peters JB, Nabuurs-Franssen MH, et al. Detailed analysis of health status of Q fever patients 1 year after the first Dutch outbreak: a case-control study. *QJM*. 2010 Dec;103(12):953-8. [Texto completo](#)
117. Wilson A, Hickie I, Lloyd A, et al. The treatment of chronic fatigue syndrome: science and speculation. *Am J Med*. 1994 Jun;96(6):544-50.
118. Kogelnik AM, Loomis K, Hoegh-Petersen M, et al. Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against Human Herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr Virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue. *J Clin Virol*. 2006 Dec;37(suppl 1):S33-8.
119. Montoya JG, Kogelnik AM, Bhangoo M, et al. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of valganciclovir in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Med Virol*. 2013 Dec;85(12):2101-9. [Texto completo](#)
120. Heim C, Wagner D, Maloney E, et al. Early adverse experience and risk for chronic fatigue syndrome: results from a population-based study. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Nov;63(11):1258-66. [Texto completo](#)
121. van Houdenhove B, Onghena P, Neerinx E, et al. Does high 'action-proneness' make people more vulnerable to chronic fatigue syndrome? A controlled psychometric study. *J Psychosom Res*. 1995 Jul;39(5):633-40.

122. Harvey SB, Wadsworth M, Wessely S, et al. Etiology of chronic fatigue syndrome: testing popular hypotheses using a national birth cohort study. *Psychosom Med*. 2008 May;70(4):488-95.
123. Viner RM, Clark C, Taylor SJ, et al. Longitudinal risk factors for persistent fatigue in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008 May;162(5):469-75. [Texto completo](#)
124. Viner R, Hotopf M. Childhood predictors of self reported chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in adults: national birth cohort study. *BMJ*. 2004 Oct 23;329(7472):941. [Texto completo](#)
125. Fuhrer R, Wessely S. The epidemiology of fatigue and depression: a French primary-care study. *Psychol Med*. 1995 Sep;25(5):895-905.
126. Harvey SB, Wadsworth M, Wessely S, et al. The relationship between prior psychiatric disorder and chronic fatigue: evidence from a national birth cohort study. *Psychol Med*. 2008 Jul;38(7):933-40. [Texto completo](#)
127. Reeves WC, Lin JM, Nater UM. Mental illness in metropolitan, urban and rural Georgia populations. *BMC Public Health*. 2013 Apr 30;13:414. [Texto completo](#)
128. Pacey V, Tofts L, Adams RD, et al. Quality of life prediction in children with joint hypermobility syndrome. *J Paediatr Child Health*. 2015 Jul;51(7):689-95.
129. Nijs J, Aerts A, De Meirleir K. Generalized joint hypermobility is more common in chronic fatigue syndrome than in healthy control subjects. *J Manipulative Physiol Ther*. 2006 Jan;29(1):32-9.
130. Eccles JA, Owens AP, Mathias CJ, et al. Neurovisceral phenotypes in the expression of psychiatric symptoms. *Front Neurosci*. 2015 Feb 10;9:4. [Texto completo](#)
131. Rowe PC, Marden CL, Flaherty MA, et al. Impaired range of motion of limbs and spine in chronic fatigue syndrome. *J Pediatr*. 2014 Aug;165(2):360-6.
132. Parslow RM, Shaw A, Haywood KL, et al. Important factors to consider when treating children with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): perspectives of health professionals from specialist services. *BMC Pediatr*. 2017 Feb 1;17(1):43. [Texto completo](#)
133. Newton JL, Mabillard H, Scott A, et al. The Newcastle NHS Chronic Fatigue Syndrome Service: not all fatigue is the same. *J R Coll Physicians Edinb*. 2010 Dec;40(4):304-7.
134. Brown AA, Jason LA. Validating a measure of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome symptomatology. *Fatigue*. 2014;2(3):132-52. [Texto completo](#)
135. Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, et al. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res*. 2003 Dec 31;3(1):25. [Texto completo](#)
136. Jason LA, Torres-Harding SR, Jurgens A, et al. Comparing the Fukuda et al. criteria and the Canadian case definition for chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2004;12(1):37-52. [Texto completo](#)

137. Morris G, Maes M. Case definitions and diagnostic criteria for myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome: from clinical-consensus to evidence-based case definitions. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34(3):185-99.
138. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, et al. A report - chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med.* 1991 Feb;84(2):118-21. [Texto completo](#)
139. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management. August 2007 [internet publication]. [Texto completo](#)
140. Wearden AJ, Riste L, Dowrick C, et al. Fatigue intervention by nurses evaluation - the FINE trial: a randomised controlled trial of nurse led self-help treatment for patients in primary care with chronic fatigue syndrome: study protocol. [ISRCTN74156610]. *BMC Med.* 2006 Apr 7;4:9. [Texto completo](#)
141. Wearden AJ, Dowrick C, Chew-Graham C, et al. Nurse led, home based self help treatment for patients in primary care with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010 Apr 23;340:c1777. [Texto completo](#)
142. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, et al. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 25;(4):CD003200. [Texto completo](#)
143. Green CR, Cowan P, Elk R, et al. National Institutes of Health Pathways to Prevention workshop: advancing the research on myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Ann Intern Med.* 2015 Jun 16;162(12):860-5. [Texto completo](#)
144. National Institute for Health and Care Excellence. NICE to begin review of its guidance on the diagnosis and treatment of CFS/ME. September 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
145. Komaroff AL, Buchwald DS. Chronic fatigue syndrome: an update. *Annu Rev Med.* 1998;49:1-13.
146. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011 Jun;38(6):1113-22.
147. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Dec;46(3):319-29.
148. 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 Feb;33(2):160-72.
149. Lukkahatai N, Walitt B, Espina A, et al. Understanding the association of fatigue with other symptoms of fibromyalgia: development of a cluster model. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Jan;68(1):99-107. [Texto completo](#)
150. Cooper MA, Kluding PM, Wright DE. Emerging relationships between exercise, sensory nerves, and neuropathic pain. *Front Neurosci.* 2016 Aug 23;10:372. [Texto completo](#)

151. Hakim A, De Wandele I, O'Callaghan C, et al. Chronic fatigue in Ehlers-Danlos syndrome-hypermobile type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017 Mar;175(1):175-80.
152. Centers for Disease Control and Prevention. Unexplained illness among Persian Gulf War veterans in an Air National Guard Unit: preliminary report -August 1990-March 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1995 Jun 16;44(23):443-7. [Texto completo](#)
153. Fukuda K, Nisenbaum R, Stewart G, et al. Chronic multisymptom illness affecting Air Force veterans of the Gulf War. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):981-8.
154. Steele L, Sastre A, Gerkovich MM, et al. Complex factors in the etiology of Gulf War illness: wartime exposures and risk factors in veteran subgroups. *Environ Health Perspect*. 2012 Jan;120(1):112-8. [Texto completo](#)
155. Tiffany A, Vetter P, Mattia J, et al. Ebola virus disease complications as experienced by survivors in Sierra Leone. *Clin Infect Dis*. 2016 Jun 1;62(11):1360-6. [Texto completo](#)
156. Alexander NB, Taffet GE, Horne FM, et al. Bedside-to-Bench conference: research agenda for idiopathic fatigue and aging. *J Am Geriatr Soc*. 2010 May;58(5):967-75. [Texto completo](#)
157. Stormorken E, Jason LA, Kirkevold M. Fatigue in adults with post-infectious fatigue syndrome: a qualitative content analysis. *BMC Nurs*. 2015 Nov 28;14:64. [Texto completo](#)
158. Hutchinson CV, Badham SP. Patterns of abnormal visual attention in myalgic encephalomyelitis. *Optom Vis Sci*. 2013 Jun;90(6):607-14.
159. Grubb BP. Postural tachycardia syndrome. *Circulation*. 2008 May 27;117(21):2814-7. [Texto completo](#)
160. Axe E, Satz P. Psychiatric correlates in chronic fatigue syndrome. *Ann Epidemiol*. 2000 Oct 1;10(7):458.
161. Konstantinov K, von Mikecz A, Buchwald D, et al. Autoantibodies to nuclear envelope antigens in chronic fatigue syndrome. *J Clin Invest*. 1996 Oct 15;98(8):1888-96. [Texto completo](#)
162. Nishikai M. Antinuclear antibodies in patients with chronic fatigue syndrome [in Japanese]. *Nihon Rinsho*. 2007 Jun;65(6):1067-70.
163. Baraniuk JN, Clauw DJ, Gaumond E. Rhinitis symptoms in chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998 Oct;81(4):359-65.
164. Loy BD, O'Connor PJ, Dishman RK. Effect of acute exercise on fatigue in people with ME/CFS/SEID: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2016 Oct;48(10):2003-12. [Texto completo](#)
165. Ravindran MK, Zheng Y, Timbol C, et al. Migraine headaches in chronic fatigue syndrome (CFS): comparison of two prospective cross-sectional studies. *BMC Neurol*. 2011 Mar 5;11:30. [Texto completo](#)
166. Means-Christensen AJ, Arnau RC, Tonidandel AM, et al. An efficient method of identifying major depression and panic disorder in primary care. *J Behav Med*. 2005 Dec;28(6):565-72.

167. Owe JF, Næss H, Gjerde IO, et al. Investigation of suspected chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy [in English, Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2016 Feb 9;136(3):227-32. [Texto completo](#)
168. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 May;62(5):600-10. [Texto completo](#)
169. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(5):1480-91. [Texto completo](#)
170. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997 Sep;32(9):920-4.
171. Goldstein AT, Burrows L. Vulvodynia. *J Sex Med*. 2008 Jan;5(1):5-14.
172. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011 Apr;21(2):69-72.
173. Nordin LE, Möller MC, Julin P, et al. Post mTBI fatigue is associated with abnormal brain functional connectivity. *Sci Rep*. 2016 Feb 16;6:21183. [Texto completo](#)
174. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 2007 Nov 1;357(18):1821-8. [Texto completo](#)
175. Saligan LN, Olson K, Filler K, et al. The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Support Care Cancer*. 2015 Aug;23(8):2461-78. [Texto completo](#)
176. Smith ME, Haney E, McDonagh M, et al. Treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention workshop. *Ann Intern Med*. 2015 Jun 16;162(12):841-50. [Texto completo](#)
177. Mallet M, King E, White PD. A UK based review of recommendations regarding the management of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res*. 2016 Sep;88:33-5.
178. Ray C, Jefferies S, Weir WR. Life-events and the course of chronic fatigue syndrome. *Br J Med Psychol*. 1995 Dec;68 (Pt 4):323-31.
179. Friedberg F. Chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and related illnesses: a clinical model of assessment and intervention. *J Clin Psychol*. 2010 Jun;66(6):641-65.
180. Friedberg F, Jason LA. Differential diagnosis in CFS. In: *Understanding chronic fatigue syndrome: an empirical guide to assessment and treatment*. 1st ed. Washington, DC: American Psychological Association; 1998:99-118.
181. Friedberg F. *Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: seven proven steps to less pain and more energy*. Oakland, CA: New Harbinger; 2006.

182. Darbishire L, Ridsdale L, Seed PT. Distinguishing patients with chronic fatigue from those with chronic fatigue syndrome: a diagnostic study in UK primary care. *Br J Gen Pract.* 2003 Jun;53(491):441-5. [Texto completo](#)
183. Twisk FN, Maes M. A review on cognitive behavioral therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients with ME/CFS. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(3):284-99.
184. Sandler CX, Lloyd AR, Barry BK. Fatigue exacerbation by interval or continuous exercise in chronic fatigue syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* 2016 Oct;48(10):1875-85.
185. Paul LM, Wood L, Maclaren W. The effect of exercise on gait and balance in patients with chronic fatigue syndrome. *Gait Posture.* 2001 Jul;14(1):19-27.
186. Fulcher KY, White PD. Randomised controlled trial of graded exercise therapy in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ.* 1997 Jun 7;314(7095):1647-52. [Texto completo](#)
187. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 12;(9):CD004366. [Texto completo](#)
188. Wilshire C, Kindlon T, Matthees, et al. Can patients with chronic fatigue syndrome really recover after graded exercise or cognitive behavioural therapy? A critical commentary and preliminary re-analysis of the PACE trial. *Fatigue.* 2017;5(1):43-56. [Texto completo](#)
189. Kindlon T. Reporting of harms associated with graded exercise therapy and cognitive behavioural therapy in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Bulletin of the IACFS/ME.* 2011;19:59-111.
190. Vos-Vromans DC, Smeets RJ, Huijnen IP, et al. Multidisciplinary rehabilitation treatment versus cognitive behavioural therapy for patients with chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *J Intern Med.* 2016 Mar;279(3):268-82. [Texto completo](#)
191. Merkes M. Mindfulness-based stress reduction for people with chronic diseases. *Aust J Prim Health.* 2010;16(3):200-10.
192. Worm-Smeitink M, Nikolaus S, Goldsmith K, et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: differences in treatment outcome between a tertiary treatment centre in the United Kingdom and the Netherlands. *J Psychosom Res.* 2016 Aug;87:43-9.
193. O'Dowd H, Gladwell P, Rogers CA, et al Cognitive behavioural therapy in chronic fatigue syndrome: a randomised controlled trial of an outpatient group programme. *Health Technol Assess.* 2006 Oct;10(37):iii-iv, ix-x, 1-121.
194. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences 2nd ed. Lawrence Earlbaum Associates; 1988.
195. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol.* 1995;57(1):289-300.

196. McCrone P, Sharpe M, Chalder T, et al. Adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, graded exercise, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome: a cost-effectiveness analysis. *PLoS One*. 2012;7(8):e40808. [Texto completo](#)
197. Meng H, Friedberg F, Castora-Binkley M. Cost-effectiveness of chronic fatigue self-management versus usual care: a pilot randomized controlled trial. *BMC Fam Pract*. 2014 Nov 25;15:184. [Texto completo](#)
198. Price JR, Mitchell E, Tidy E, et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD001027. [Texto completo](#)
199. Friedberg F, Adamowicz J. Reports of recovery in chronic fatigue syndrome may present less than meets the eye. *Evid Based Ment Health*. 2014 Aug;17(3):95.
200. Whitehead L, Champion P. Can general practitioners manage chronic fatigue syndrome? A controlled trial. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2002;10(1):55-64.
201. Huibers MJ, Beurskens AJ, Van Schayck CP, et al. Efficacy of cognitive-behavioural therapy by general practitioners for unexplained fatigue among employees: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2004 Mar;184:240-6.
202. Bleijenberg G, et al. Cognitive-behavioral therapies. In: Jason LA, Fennell PA, Taylor RR, eds. *Handbook of chronic fatigue syndrome*. Hoboken, NJ: Wiley; 2003.
203. Verspaandonk J, Coenders M, Bleijenberg G, et al. The role of the partner and relationship satisfaction on treatment outcome in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychol Med*. 2015 Aug;45(11):2345-52.
204. Hall DL, Lattie EG, Milrad SF, et al. Telephone-administered versus live group cognitive behavioral stress management for adults with CFS. *J Psychosom Res*. 2017 Feb;93:41-7. [Texto completo](#)
205. Collatz A, Johnston SC, Staines DR, et al. A systematic review of drug therapies for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Clin Ther*. 2016 Jun;38(6):1263-71.
206. Bagnall AM, Whiting P, Richardson R, et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Qual Saf Health Care*. 2002 Sep;11(3):284-8. [Texto completo](#)
207. Wearden AJ, Dunn G, Dowrick C, et al. Depressive symptoms and pragmatic rehabilitation for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry*. 2012 Sep;201(3):227-32.
208. Mitchell W. Review of Ampligen clinical trials in chronic fatigue syndrome. *J Clin Virol*. 2006;37(suppl 1):S113.
209. Strayer DR, Carter WA, Brodsky I, et al. A controlled clinical trial with a specifically configured RNA drug, poly(I).poly(C12U), in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis*. 1994 Jan;18(suppl 1):S88-95.

210. Strayer DR, Carter WA, Stouch BC, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized, clinical trial of the TLR-3 agonist rintatolimod in severe cases of chronic fatigue syndrome. *PLoS One*. 2012;7(3):e31334. [Texto completo](#)
211. Blacker CV, Greenwood DT, Wesnes KA, et al. Effect of galantamine hydrobromide in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Sep 8;292(10):1195-204. [Texto completo](#)
212. Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, et al. Combination therapy with hydrocortisone and fludrocortisone does not improve symptoms in chronic fatigue syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Am J Med*. 2003 Jun 15;114(9):736-41.
213. Peterson PK, Shepard J, Macres M, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome. *Am J Med*. 1990 Nov;89(5):554-60.
214. Henderson TA. Valacyclovir treatment of chronic fatigue in adolescents. *Adv Mind Body Med*. 2014 Winter;28(1):4-14.
215. Diaz-Mitoma F, Turgonyi E, Kumar A, et al. Clinical improvement in chronic fatigue syndrome is associated with enhanced natural killer cell-mediated cytotoxicity: the results of a pilot study with Isoprinosine. *J Chronic Fatigue Syndr* 2003;11(2):71-93.
216. Wearden AJ, Morriss RK, Mullis R, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled treatment trial of fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry*. 1998 Jun;172:485-90.
217. Arnold LM, Blom TJ, Welge JA, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded trial of duloxetine in the treatment of general fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics*. 2015 May-Jun;56(3):242-53.
218. Maric D, Brkic S, Tomic S, et al. Multivitamin mineral supplementation in patients with chronic fatigue syndrome. *Med Sci Monit*. 2014 Jan 14;20:47-53. [Texto completo](#)
219. Goodnick PJ, Sandoval R. Psychotropic treatment of chronic fatigue syndrome and related disorders. *J Clin Psychiatry*. 1993 Jan;54(1):13-20.
220. Pae CU, Marks DM, Patkar AA, et al. Pharmacological treatment of chronic fatigue syndrome: focusing on the role of antidepressants. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Jul;10(10):1561-70.
221. White PD, Cleary KJ. An open study of the efficacy and adverse effects of moclobemide in patients with the chronic fatigue syndrome. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997 Jan;12(1):47-52.
222. Amsterdam JD, Shults J, Rutherford N. Open-label study of s-citalopram therapy of chronic fatigue syndrome and co-morbid major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Jan 1;32(1):100-6.
223. Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 5;(6):CD011735. [Texto completo](#)
224. Welsch P, Üçeyler N, Klose P, et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 28;(2):CD010292. [Texto completo](#)

225. Abdulla NE, Ninan MJ, Markowitz AB. Rituximab: current status as therapy for malignant and benign hematologic disorders. *BioDrugs*. 2012 Apr 1;26(2):71-82.
226. Fluge Ø, Risa K, Lunde S, et al. B-lymphocyte depletion in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome: an open-label phase II study with rituximab maintenance treatment. *PLoS One*. 2015 Jul 1;10(7):e0129898. [Texto completo](#)
227. ME Association. Negative phase III clinical trial result from Norway for rituximab in ME/CFS. November 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
228. Kaiser JD. A prospective, proof-of-concept investigation of KPAX002 in chronic fatigue syndrome. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jul 15;8(7):11064-74. [Texto completo](#)
229. Mitchell WM. Efficacy of rintatolimod in the treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016 Jun;9(6):755-70. [Texto completo](#)
230. Tirelli U, Lleshi A, Berretta M, et al. Treatment of 741 Italian patients with chronic fatigue syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Nov;17(21):2847-52. [Texto completo](#)
231. Kerr JR, Cunniffe VS, Kelleher P, et al. Successful intravenous immunoglobulin therapy in 3 cases of parvovirus B19-associated chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003 May 1;36(9):e100-6. [Texto completo](#)
232. Rowe KS. Double-blind randomized controlled trial to assess the efficacy of intravenous gammaglobulin for the management of chronic fatigue syndrome in adolescents. *J Psychiatr Res*. 1997 Jan-Feb;31(1):133-47.
233. Fagermoen E, Sulheim D, Winger A, et al. Effects of low-dose clonidine on cardiovascular and autonomic variables in adolescents with chronic fatigue: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2015 Sep 10;15:117. [Texto completo](#)
234. Hartz AJ, Bentler SE, Brake KA, et al. The effectiveness of citalopram for idiopathic chronic fatigue. *J Clin Psychiatry*. 2003 Aug;64(8):927-35.
235. Cleare AJ, Miell J, Heap E, et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug;86(8):3545-54. [Texto completo](#)
236. Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, et al. Does methylphenidate reduce the symptoms of chronic fatigue syndrome? *Am J Med*. 2006 Feb;119(2):167.e23-30. [Texto completo](#)
237. van Heukelom RO, Prins JB, Smits MG, et al. Influence of melatonin on fatigue severity in patients with chronic fatigue syndrome and late melatonin secretion. *Eur J Neurol*. 2006 Jan;13(1):55-60.
238. Williams G, Waterhouse J, Mugarza J, et al. Therapy of circadian rhythm disorders in chronic fatigue syndrome: no symptomatic improvement with melatonin or phototherapy. *Eur J Clin Invest*. 2002 Nov;32(11):831-7.

239. Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL, et al. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999 Feb;82(2):185-91.
240. Castro-Marrero J, Cordero MD, Segundo MJ, et al. Does oral coenzyme Q10 plus NADH supplementation improve fatigue and biochemical parameters in chronic fatigue syndrome? *Antioxid Redox Signal.* 2015 Mar 10;22(8):679-85. [Texto completo](#)
241. Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, et al. Treatment with staphylococcus toxoid in fibromyalgia/ chronic fatigue syndrome: a randomised controlled trial. *Eur J Pain.* 2002;6(6):455-66.
242. Roerink ME, Bredie SJH, Heijnen M, et al. Cytokine inhibition in patients with chronic fatigue syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2017 Apr 18;166(8):557-64.
243. Ostojic SM, Stojanovic M, Drid P, et al. Supplementation with guanidinoacetic acid in women with chronic fatigue syndrome. *Nutrients.* 2016 Jan 29;8(2):72. [Texto completo](#)
244. Park SB, Kim KN, Sung E, et al. Human placental extract as a subcutaneous injection is effective in chronic fatigue syndrome: a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Biol Pharm Bull.* 2016 May 1;39(5):674-9. [Texto completo](#)
245. Yancey JR, Thomas SM. Chronic fatigue syndrome: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2012 Oct 15;86(8):741-6. [Texto completo](#)
246. Burgess M, Andiappan M, Chalder T. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults: face to face versus telephone treatment: a randomized controlled trial. *Behav Cogn Psychother.* 2012 Mar;40(2):175-91.
247. Tummers M, Knoop H, van Dam A, et al. Implementing a minimal intervention for chronic fatigue syndrome in a mental health centre: a randomized controlled trial. *Psychol Med.* 2012 Oct;42(10):2205-15.
248. Nijhof SL, Bleijenberg G, Uiterwaal CS, et al. Effectiveness of internet-based cognitive behavioural treatment for adolescents with chronic fatigue syndrome (FITNET): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Apr 14;379(9824):1412-8.
249. Friedberg F, Napoli A, Coronel J, et al. Chronic fatigue self-management in primary care: a randomized trial. *Psychosom Med.* 2013 Sep;75(7):650-7. [Texto completo](#)
250. Windthorst P, Mazurak N, Kuske M, et al. Heart rate variability biofeedback therapy and graded exercise training in management of chronic fatigue syndrome: an exploratory pilot study. *J Psychosom Res.* 2017 Feb;93:6-13.
251. Maes M, Mihaylova I, Leunis JC. In chronic fatigue syndrome, the decreased levels of omega-3 poly-unsaturated fatty acids are related to lowered serum zinc and defects in T cell activation. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005 Dec;26(6):745-51.
252. Brouwers FM, Van Der Werf S, Bleijenberg G, et al. The effect of a polynutrient supplement on fatigue and physical activity of patients with chronic fatigue syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *QJM.* 2002 Oct;95(10):677-83. [Texto completo](#)

253. Weatherley-Jones E, Nicholl JP, Thomas KJ, et al. A randomised, controlled, triple-blind trial of the efficacy of homeopathic treatment for chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res.* 2004 Feb;56(2):189-97.
254. Wang YY, Li XX, Liu JP, et al. Traditional Chinese medicine for chronic fatigue syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Complement Ther Med.* 2014 Aug;22(4):826-33.
255. Oka T, Tanahashi T, Chijiwa T, et al. Isometric yoga improves the fatigue and pain of patients with chronic fatigue syndrome who are resistant to conventional therapy: a randomized, controlled trial. *Biopsychosoc Med.* 2014 Dec 11;8(1):27. [Texto completo](#)
256. The GK, Verkes RJ, Fekkes D, et al. Tryptophan depletion in chronic fatigue syndrome, a pilot cross-over study. *BMC Res Notes.* 2014 Sep 16;7:650. [Texto completo](#)
257. Ho RT, Chan JS, Wang CW, et al. A randomized controlled trial of qigong exercise on fatigue symptoms, functioning, and telomerase activity in persons with chronic fatigue or chronic fatigue syndrome. *Ann Behav Med.* 2012 Oct;44(2):160-70. [Texto completo](#)
258. Chan JS, Ho RT, Wang CW, et al. Effects of qigong exercise on fatigue, anxiety, and depressive symptoms of patients with chronic fatigue syndrome-like illness: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:485341. [Texto completo](#)
259. Alraek T, Lee MS, Choi TY, et al. Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *BMC Complement Altern Med.* 2011 Oct 7;11:87. [Texto completo](#)
260. Vercoulen JH, Swanink CM, Fennis JF, et al. Prognosis in chronic fatigue syndrome: a prospective study of the natural course. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996 May;60(5):489-94. [Texto completo](#)
261. Ray C, Jefferies S, Weir WR. Coping and other predictors of outcome in chronic fatigue syndrome: A 1-year follow-up. *J Psychosom Res.* 1997 Oct;43(4):405-15.
262. Bonner D, Ron M, Chalder T, et al. Chronic fatigue syndrome: a follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994 May;57(5):617-21. [Texto completo](#)
263. Nyland M, Naess H, Birkeland JS, et al. Longitudinal follow-up of employment status in patients with chronic fatigue syndrome after mononucleosis. *BMJ Open.* 2014 Nov 26;4(11):e005798. [Texto completo](#)
264. Naess H, Sundal E, Myhr KM, et al. Postinfectious and chronic fatigue syndromes: clinical experience from a tertiary-referral centre in Norway. *In Vivo.* 2010 Mar-Apr;24(2):185-8. [Texto completo](#)
265. Joyce J, Hotopf M, Wessely S. The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review. *QJM.* 1997 Mar;90(3):223-33. [Texto completo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Sep 11, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

James N. Baraniuk, MD

Professor

Division of Rheumatology, Immunology, and Allergy, Georgetown University, Washington, DC

DIVULGAÇÕES: JNB declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr James N. Baraniuk would like to gratefully acknowledge Dr Craig N. Sawchuk and Dr Dedra Buchwald, previous contributors to this topic. CNS declares that he has no competing interests. DB is an author of a number of references cited in this topic. This topic was reviewed in 2018 by a patient with CFS/ME, and their feedback was considered as part of the topic update. The patient peer reviewer does not wish to be named.

// Colegas revisores:

Alastair Santhouse, MA (Cantab), MB, B.Chir, FRCP, FRCPsych

Consultant Psychiatrist in Psychological Medicine

South London and Maudsley NHS Foundation Trust, Denmark Hill, London, UK

DIVULGAÇÕES: AS declares that he was a guideline development group member for NICE CFS/ME 2007 guidelines CG53.

Ben Z. Katz, MD

Professor of Pediatrics

Division of Infectious Diseases, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Attending Physician, Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL

DIVULGAÇÕES: BZK declares that he has no competing interests.

Indre Bileviciute-Ljungar, MD, PhD

Associated Professor in Rehabilitation Medicine

Department of Clinical Sciences, Danderyd University Hospital, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

DIVULGAÇÕES: IB-L declares that he has no competing interests.

Tarek Gaber, MB, BCh, MSc, FRCP

Consultant Physician in Rehabilitation Medicine

Wrightington, Wigan and Leigh NHS Trust, Leigh Infirmary, Leigh, UK

DIVULGAÇÕES: TG declares that he has no competing interests.

Malcolm Hooper, PhD, B Pharm, MRIC, C Chem

ME patient advocate

Emeritus Professor of Medicinal Chemistry, University of Sunderland, Sunderland, UK

DIVULGAÇÕES: MH has lectured on ME and made national and international presentations to groups concerned with ME in Denmark, Sweden, Australia, US, and UK. He has acted as a witness for the GMC (UK) and received payment for this (travel and subsistence). He has also received payment from a family he supported in legal proceedings relating to vaccine damage, after the case was settled in their

Colaboradores:

favour. He is a founder member of the Academy Of Nutritional Medicine, which has a special interest in Lyme disease. Their guidelines mention ME/CFS several times. He has given their keynote address for 3 years. He is the author of the paper Hooper M. Myalgic encephalomyelitis: a review with emphasis on key findings in biomedical research. J Clin Pathol. 2007;60:466-71. He is a member of the trustees for the John Richardson Research Group and the ME research group. He is also a trustee of European Services for People with Autism (ESPA) and a member of ESPA-Research, which is developing techniques to help with this condition. All of this work is voluntary.