

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

MARIA PAULA CARVALHO AZEVEDO
RAFAEL FRANCISCHETTO ULTRAMAR
TÚLIO NOVAES PAGANINI

**ASPECTOS BIOLÓGICOS E SOCIAIS DA FADIGA: UMA REVISÃO NARRATIVA
DE LITERATURA**

VITÓRIA
2019

MARIA PAULA CARVALHO AZEVEDO
RAFAEL FRANCISCHETTO ULTRAMAR
TÚLIO NOVAES PAGANINI

**ASPECTOS BIOLÓGICOS E SOCIAIS DA FADIGA: UMA REVISÃO NARRATIVA
DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Superior de Ciências
da Santa Casa de Misericórdia de Vitória –
EMESCAM, como requisito parcial para
obtenção do grau de médico.

Orientador(a): Dr. Hebert Wilson Santos
Cabral

VITÓRIA
2019

MARIA PAULA CARVALHO AZEVEDO
RAFAEL FRANCISCHETTO ULTRAMAR
TÚLIO NOVAES PAGANINI

**ASPECTOS BIOLÓGICOS E SOCIAIS DA FADIGA: UMA REVISÃO NARRATIVA
DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em _____ de _____ de 20 _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr., Hebert Wilson Santos Cabral
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
ORIENTADOR(A)

Médica do Trabalho, Residente Cardiologia, Débora Pereira Galveas
Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
AVALIADOR (A)

Médica do Trabalho, Reumatologista, Enan Sales Magalhães
Santa Casa de Misericórdia de Vitória
AVALIADOR (A)

O sucesso é ir de fracasso em fracasso sem perder o entusiasmo

- Winston Churchill

RESUMO

Introdução: A fadiga é um fenômeno amplamente vivenciado pela população mundial, sendo definida como uma enorme sensação de cansaço ou exaustão e falta de energia. A Síndrome da Fadiga Crônica (SFC), por sua vez, define-se como: profunda fadiga de início definido que persiste por, pelo menos, 6 meses e causa uma perturbação na funcionalidade do indivíduo. Essa síndrome possui grande impacto na saúde do trabalhador. Dessa forma, realizaremos uma revisão narrativa de literatura a respeito da fadiga e seus aspectos biológicos e sociais.

Metodologia: O presente trabalho de conclusão de curso utiliza como base principal artigos selecionados no banco de dados do PubMed, sem distinção de período, com diferentes termos de busca além de inclusão de trabalhos citados na referência de artigos e fontes institucionais.

Resultados e Discussão: A fadiga pode ser considerada periférica, física, mental, intelectual e emocional, mas possui muitas dimensões, sua principal origem biológica está relacionada às citocinas. Em relação ao aspecto biológico, a mensuração da fadiga ainda é realizada majoritariamente por meio de auto relatos dos pacientes acometidos. No que se refere à SFC, sua etiologia ainda não é bem estabelecida, mas acredita-se estar relacionada a diversos fatores como genéticos, epigenéticos, infecciosos entre outros. Os tratamentos disponíveis incluem terapia cognitiva comportamental, exercícios gradativos, tratamento imunológico, corticoides e antidepressivos. Em relação aos aspectos sociais, notamos maior prevalência da fadiga em determinados grupos ocupacionais, que incluem trabalhadores da área da saúde, aviação, veteranos de guerra, pessoas com classe social mais baixa e pessoas com jornadas longas de trabalho.

Conclusão: Ainda que hajam fatores biológicos bem determinados, ainda falta um marcador preciso na mensuração da fadiga. Os tratamentos disponíveis evidenciaram efetividade, mas não garantem remissão completa dos sintomas de forma isolada, por esse motivo, é necessário um cuidado biopsicossocial destes pacientes. Por fim, concluímos que a susceptibilidade dos grupos de risco à fadiga relaciona-se estreitamente com a estrutura atual do trabalho e suas condições inerentes, o que traz diversas implicações, tanto para o indivíduo, quanto para o empregador, bem como para a economia, tornando a SFC um considerável fardo para a saúde pública.

Palavras-chave: Fadiga, Síndrome de Fadiga Crônica, Saúde do Trabalhador

ABSTRACT

Introduction: Fatigue is a widely experienced phenomenon by the global population, being defined as an enormous sensation of fatigue or exhaustion and lack of energy. Chronic Fatigue Syndrome (CFS) is defined as: deep fatigue with defined onset that persists for at least 6 months and causes a disturbance in the individual's functionality. This syndrome has a major impact on worker health. Thus, we will perform a narrative review of the literature on fatigue and its biological and social aspects. **Methods:** The present essay uses as main base articles selected in the PubMed database, without distinction of period, with different search terms besides inclusion of other papers mentioned in the reference of articles and institutional sources. **Results and discussion:** Fatigue can be considered peripheral, physical, mental, intellectual and emotional, but it has many dimensions, its main biological origin is related to the cytokines. Regarding the biological aspect, the measurement of fatigue is still performed mainly through self-reports of the patients affected. Regarding CFS, its etiology is still not well established, but it is believed to be related to several factors such as genetic, epigenetic, infectious, among others. Available treatments include cognitive behavioral therapy, gradual exercises, immune treatment, corticoids, and antidepressants. Regarding social aspects, we noticed a higher prevalence of fatigue in certain occupational groups, which include health workers, aviation, war veterans, people with lower social classes and people with long working hours. **Conclusion:** Although there are well-determined biological factors, a precise marker in the measurement of fatigue is still to be found. The available treatments evidenced effectiveness but did not guarantee complete remission of the symptoms in isolation, therefore, a biopsychosocial care of these patients is necessary. Finally, we conclude that the susceptibility of risk groups to fatigue is closely related to the current structure of work and its inherent conditions, which has several implications for the individual, the employer, as well as for the economy, making SFC a considerable burden on public health.

Keywords: Fatigue, Chronic Fatigue Syndrome, Occupational Health

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -Comportamento patológico mediado por citocinas pró-inflamatórias agindo sobre o cérebro.	23
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Como mensurar a Fadiga.	21
Quadro 2- Definições da SFC	25
Quadro 3- Critérios para Síndrome da Fadiga Crônica (SFC).....	26
Quadro 4- Comparação entre SFC e Depressão em alguns estudos	30
Quadro 5- Classificação dos <i>circadian rhythm sleep disorders</i> (transtornos do sono relacionados ao ritmo circadiano).....	34

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 OBJETIVOS	13
1.1.1 Objetivo Geral	13
1.1.2 Objetivo Específicos	13
2 METODOLOGIA.....	14
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
3.1 CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA.....	15
3.1.1 Um breve histórico da saúde do trabalhador.....	15
3.1.2 Um histórico das políticas de saúde pública no Brasil	16
3.2 A FADIGA	19
3.3.1 Mensuração da Fadiga	20
3.3.2 A origem biológica da fadiga	22
3.3.2.1 As Citocinas.....	22
3.3.2.2 As Citocinas e a Fadiga	22
3.3.3 A síndrome da fadiga crônica.....	24
3.3.4.1 Fatores Genéticos e Epigenéticos	27
3.3.4.2 Fatores Imunológicos	27
3.3.4.3 Fatores Infeciosos	28
3.3.4.4 Fatores psicossociais/Psiquiátricos.....	29
3.3.4.5 Fatores neurológicos.....	31

3.3.5 Ciclo circadiano	32
3.3.5.1 O Sistema do Sono e Temporização.....	33
3.3.6 Exames Complementares.....	34
3.3.7 Tratamento da fadiga.....	35
3.3.7.1 Terapia Cognitiva Comportamental (TCC).....	36
3.3.7.2 Terapia com exercícios gradativos (TEG).....	36
3.3.7.3 Tratamentos Imunológicos	37
3.3.7.4 Corticóides.....	38
3.3.7.5 Antidepressivos	38
3.4 ASPECTOS SOCIAIS DA FADIGA.....	39
3.4.1 A fadiga na ocupação	39
3.4.2 Promoção de saúde e qualidade de vida	39
3.4.3 Os fatores laborais que propiciam o aparecimento de fadiga	41
3.4.4 As consequências da fadiga para a saúde do trabalhador	43
4 CONCLUSÃO.....	45
5 REFERÊNCIAS	47

1 INTRODUÇÃO

A fadiga é um dos fenômenos mais comumente vivenciados por grande parte da população mundial, sendo definida como uma enorme sensação de cansaço ou exaustão e falta de energia. Pode ser considerada periférica, física, mental, intelectual e emocional, mais possui muitas dimensões.¹ Trata-se de um fenômeno grave e angustiante para o paciente, com consequências importantes como, interferência na qualidade de vida, incluindo a retirada social, conflitos familiares e incapacidade laboral. Por outro lado, os sintomas da fadiga, não são específicos e são altamente subjetivos, difíceis de avaliar e quantificar.²

A síndrome da fadiga crônica (SFC), por sua vez, foi descrita inicialmente, em publicações no início da década de 80, em uma série de casos que descreviam uma doença, com sintomas semelhantes aos efeitos tardios de uma infecção viral.^{3,4} Somente em 1988, foi definida pelo “*US Center for Disease Control and Prevention-CDC*”, definição essa, revisada em 1994 por Fukuda K., et al.⁵ como: uma condição caracterizada por uma profunda fadiga, de início definido, que persiste durante pelo menos 6 meses e causa uma perturbação substancial no indivíduo, atingindo sua funcionalidade diária.⁵

A prevalência da Síndrome da Fadiga Crônica é de cerca de 0,23% a 2,6% da população adulta geral^{6,7,8,9}. A patogênese da SFC ainda é desconhecida, mas acredita-se que sua origem seja multifatorial. O diagnóstico é baseado em pelo menos quatro sintomas que são critérios obrigatórios: dores musculares e nas articulações, dores de cabeça, disfunção cognitiva e sono não reparador¹⁰. Os tratamentos disponíveis que evidenciaram efetividade, não garantem remissão completa dos sintomas de forma isolada, o que faz com que a síndrome da fadiga crônica, exija uma atenção especial em seu manejo.¹¹

Nos últimos anos notou-se que alguns grupos ocupacionais apresentaram taxas maiores da fadiga crônica quando comparados aos grupos controles, entre os grupos de risco podemos destacar: trabalhadores da área de saúde, aviação, veteranos de guerra, pessoas com classe social mais baixa e outras pessoas sujeitas a amplas jornadas de trabalho.^{12,13,14} Estudos demonstram que essas taxas, possivelmente, estão relacionadas a estrutura atual do trabalho (longa jornada, pressão por produção, falta de autonomia, curto período de descanso e férias) e condições como alternância de turnos, riscos físicos, complexidade da atividade, postura durante a execução, entre outros, que favorecem o aparecimento da fadiga de forma mais prevalente nessa população específica.^{15,16} Nesse contexto a fadiga traz diversas implicações

para o indivíduo, para o empregador, para a economia, além de tornar a SFC um considerável fardo para a saúde pública e conseqüentemente demonstra a necessidade de maiores pesquisas nessa área, bem como ações tanto das empresas, quanto de saúde pública voltadas a assegurar a assistência adequada desses pacientes e a minimização dos danos, direta ou indiretamente, relacionados a esta patologia.^{17,18,19,20} Diante desse contexto esse trabalho visa realizar uma revisão narrativa de literatura no que diz respeito aos principais aspectos da fadiga.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão narrativa de literatura a respeito da fadiga, seus principais aspectos biológicos e sociais.

1.1.2 Objetivo Específicos

Realizar uma breve contextualização histórica da saúde do trabalhador e da saúde pública no Brasil, identificar tanto os aspectos biológicos da fadiga, no que diz respeito aos principais métodos de mensuração, a origem biológica, o conceito de síndrome da fadiga crônica, as principais etiologias da síndrome, o ciclo circadiano e sua relação com a síndrome da fadiga crônica, os exames laboratoriais que podem auxiliar no diagnóstico e diagnóstico diferencial da síndrome de fadiga crônica, os principais tratamentos para síndrome, quanto aos aspectos sociais, no que diz respeito a relação da fadiga com a ocupação, a relevância de promoção de saúde e qualidade de vida em seu manejo, os fatores no ambiente de trabalho que podem propiciar o surgimento de fadiga, apontar os impactos da fadiga na saúde do trabalhador.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura. Selecionamos estudos de pesquisa original, a principal base utilizada foi o PubMed e não restringimos a pesquisa a nenhum período específico para que pudéssemos ter um panorama histórico dessa literatura. Dado o caráter exploratório da revisão narrativa, diferentes termos de busca (não necessariamente descritores) foram utilizados conforme avançávamos na leitura dos trabalhos, assim como incluímos trabalhos citados nas referências dos artigos e fontes institucionais. Nosso eixo de análise foi centrado nas diferentes perspectivas sobre a fadiga, a síndrome da fadiga crônica e seu impacto na saúde do trabalhador.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA

Em virtude da importância deste tema, tratado no presente trabalho, realizaremos uma contextualização dos principais aspectos históricos sobre a saúde do trabalhador e as políticas de saúde pública no Brasil.

3.1.1 Um breve histórico da saúde do trabalhador

O conhecimento das relações entre o trabalho e o adoecer, ao longo do tempo, fizeram e fazem parte da vida e da humanidade. Ao longo do século XX, a partir de uma perspectiva de análise e prospecção do crescimento econômico e social e suas diferentes formas de proteção social vinculadas ao emprego formal, foi constituído o conhecimento sobre saúde e trabalho. Entretanto, o uso desse conceito pode ser encontrado na literatura em datas muito anteriores, por exemplo, na Bíblia em Deuteronômio XXII:8, onde se recomenda a montagem de parapeitos na construção de edificações para evitar quedas.²¹ Ramazzini B.²² no seu trabalho, no final do século XVII e início do século XVIII, redigiu um importante tratado sobre as doenças ocupacionais, indicando, durante a anamnese clínica, a incorporação de perguntas específicas, antecipando assim as formas de prevenir e tratar as enfermidades. No entanto, somente com a incorporação do paradigma da medicina social no século XIX, surgiu a prevenção das agressões contra a saúde e a integridade física, relacionadas ao trabalho, segundo Rosen G.²³, que reconhece as condições de trabalho como um dos aspectos importantes das condições de vida.²³

O conhecimento acerca dessa temática tornou-se mais evidente no século XX, movido não apenas pela força do desenvolvimento científico da medicina e da saúde pública, mas também através da chamada área tecnológica, como a engenharia da segurança, higiene do trabalho, a área da toxicologia e a ergonomia, incorporando definitivamente o modelo da saúde do trabalhador, em consonância à saúde pública e coletiva.²⁴

No Brasil, podemos observar, no século XIX, o início da identificação e do registro documental de problemas relacionados à saúde do trabalhador, mas as investigações de caráter científico que incorporaram essa temática ocorreram somente mais tarde, nas escolas médicas.²⁵

Recentemente, podemos observar alterações relativas à proteção social, à organização e gestão do trabalho, bem como avanços na compreensão sobre seus efeitos na saúde do trabalhador, constantes e significantes, entendendo-a como um processo que permeia em uma maneira de viver dos trabalhadores e da sua família.²⁶

3.1.2 Um histórico das políticas de saúde pública no Brasil

Historicamente foi no período de 1897 até 1930 que as políticas públicas de saúde no Brasil se iniciaram, eram tratadas no Ministério da Justiça e Negócios Interiores, na Diretoria Geral de Saúde Pública. A História das Políticas Públicas de Saúde pode ser dividida em cinco períodos: 1) Período Colonial, 2) A Primeira República até a Revolução de 30, 3) Populismo de 45 a 60, 4) De 1960 até o fim da Ditadura Militar, 5) Da “Nova República” até a atualidade.²⁷

No período colonial percebemos a inexistência de um sistema de saúde formalmente estruturado, as ações eram de caráter focais, grande parte da população utilizava a medicina “*folk*”, enquanto os senhores do café possuíam acesso aos profissionais legais da medicina trazidos de Portugal. Vale ressaltar que nessa época ocorreu a implantação da Academia Real de Medicina Social, na Bahia, que tinha como objetivos: a proteção da saúde da população segundo os modelos europeus e a defesa da ciência, o que contribuiu para a construção da hegemonia da prática médica no Brasil.²⁸

No período da Primeira República, a saúde oferecida pelo estado, estava limitada às ações de saneamento e combate às endemias. Uma época marcada pelo surgimento do chamado “sanitarismo campanhista” que perdurou até o final da década de 1940. Esse modelo de política tinha como objetivo dar apoio ao modelo econômico agrário-exportador, garantindo condições de saúde para os trabalhadores empregados na produção e na exportação. De acordo com Martin²⁹ as grandes campanhas visavam o combate de endemias, tais como a peste, cólera, varíola, entre outras. Podemos observar o avanço do Estado na sua intervenção no setor de saúde, mas, somente no período pós Segunda Guerra Mundial (1945), já vivendo o período do populismo, o estado passa assumir obrigações financeiras em relação à assistência e à saúde da população.²⁹

Foi no Período da Primeira Republica até a Revolução de 30, especificamente em 1923, com a criação do Decreto Legislativo conhecido como Lei Elói Chaves, que surgiu a Previdência Social, responsável pela criação das CAPS – Caixa de Aposentadoria e Pensão, essas

funcionavam organizadas pelas empresas e ofereciam assistências médica, medicamentos, aposentadoria e pensões. Baseada em relatos históricos no período de 1923 a 1933, foram criadas 183 Caixas de Aposentadorias e Pensão. Em 1933, surgiram os Institutos de Aposentadoria e Pensões (IAP). Essas entidades eram de grande porte e abrangiam trabalhadores por setores das suas atividades. Os institutos criados foram IATEC (para trabalhadores em transportes e cargas), IAPC (para os comerciários), IAPI (industriários), IAPB (bancários), IAPM (marítimo e portuários) e IPASE (servidores públicos). Naquela época, o modelo de assistência médica não era universal. Baseava-se nos vínculos trabalhistas e, assim, apenas os trabalhadores que contribuíram para a Previdência possuíam esse direito, ou seja, aqueles “com carteira assinada”. O Brasil, aliado à crise mundial do café de 1929, que afetou gravemente a economia brasileira, criou condições propícias para a Revolução de 1930.³⁰

No ano de 1930, é criado o Ministério da Educação e Saúde. Nesse momento, a atenção do governo era para ações de caráter coletivo, tendo iniciado, dessa forma, a assistência médica individual. Dentre os principais movimentos de reforma da saúde durante a Primeira República (1889-1930), destaca-se a consolidação da imagem de uma sociedade marcada pela presença de doenças transmissíveis.³¹

Em 1953, ainda sob a influência do Plano, foi criado o Ministério da Saúde (MS), que se dedicava às atividades de caráter coletivo, como as campanhas e a vigilância sanitária. À época e paralelamente, a assistência médica cresce e se desenvolve no âmbito das instituições previdenciárias. Na década de 1960, o Brasil era o único país das Américas ainda com endemia de varíola. Nesse período, a iniciativa da Organização Mundial de Saúde (OMS) de erradicar a doença apresentou muitas implicações para o país, instituindo-se em 1966, por Decreto Federal, a Campanha de Erradicação da Varíola. O apoio da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) às ações então implementadas ocorreu em diversas linhas de assistência técnica, em conformidade com o programa da OMS: produção e controle de qualidade de vacinas, consultoria técnica, veículos e equipamentos de vacinação. A Campanha de Erradicação da Varíola, realizada de 1966 a 1973, teve importante impacto para as ações de controle de doenças transmissíveis no Brasil.³²

Em 1972 ocorre a ampliação da abrangência previdenciária. As empregadas domésticas e os trabalhadores rurais foram beneficiados pela cobertura de assistência médica no sistema de saúde e, em 1973, incorporaram-se os trabalhadores autônomos. Em maio de 1980, na VII Conferência Nacional de Saúde, surgem as ideias que iriam ganhar forma em um programa

racionalizador o INAMPS (Instituto Nacional de Assistência Médica e Previdência Social), denominado PREVSAÚDE (Programa Nacional de Serviços Básicos de Saúde), com o objetivo de generalizar o desempenho obtido com o Programa PIASS (Programa de Interiorização das Ações de Saúde e Saneamento), voltado à assistência primária. Esse programa, segundo Medici AC.²⁷, não saiu das gavetas em função da crise econômica da Previdência, que se iniciou em 1981.²⁷

A criação da Constituição Federal de 1988 estabeleceu a saúde como direito universal (Brasil. Constituição, 1988). A saúde passou a ser dever constitucional de todas as esferas de governo, sendo que antes era apenas da União e relativo ao trabalhador segurado. O conceito de saúde foi ampliado e vinculado às políticas sociais e econômicas. A assistência é concebida de forma integral (preventiva e curativa). Definiu-se a gestão participativa como importante inovação, assim como comando e fundos financeiros únicos para cada esfera de governo.³³

As Leis 8.080/90 e a 8.142/90 são singularmente relevantes para o novo modelo, uma espécie de estatuto da saúde no Brasil. A Lei 8.080/90 sedimenta as orientações constitucionais do Sistema Único de Saúde. A Lei 8.142/90 trata do envolvimento da comunidade na condução das questões da saúde, criando as conferências e os conselhos de saúde em cada esfera de governo como instâncias colegiadas, orientadoras e deliberativas, respectivamente (Brasil, 1990). As conferências, instaladas de quatro em quatro anos, têm a participação de vários segmentos sociais. Nelas são definidas as diretrizes para a formulação da política de saúde nas respectivas esferas de governo. A Lei 8.142/90 também define as transferências de recursos financeiros diretamente fundo a fundo, sem a necessidade de convênios, como, por exemplo, as transferências diretas do Fundo Nacional de Saúde para Fundos Estaduais e Municipais.^{34,35}

Em 13 de setembro de 2000 foi promulgada a Emenda Constitucional 29, com o objetivo de definir a forma de financiamento da política pública de saúde de maneira vinculada à receita tributária. O financiamento do SUS passou a ser garantido constitucionalmente. A base vinculável é composta pelos impostos pagos, deduzidas as transferências entre governos.³⁶

O fato é que, a viabilização do sistema de financiamento na forma prevista na Constituição Federal de 1988 e na Emenda Constitucional 29 tem chamado atenção dos estudiosos do setor. O Governo Federal e grande parte dos governos estaduais têm oferecido resistências à aplicação de recursos na saúde na forma de vinculação prevista na Emenda Constitucional 29/2000. O Problema do financiamento das Políticas de Saúde ainda não está resolvido.³⁶

Destacamos os novos desafios da saúde pública, que nos colocam diante de mudanças nos perfis epidemiológicos que se expressam pelo aumento da expectativa de vida, o que significa um maior contingente de pessoas no grupo da terceira idade e que por isto requerem assistência especializada. Além disso, o processo de transição epidemiológica evidencia que, na verdade, se acumulam as doenças degenerativas. Esse conjunto, ao lado do inegável desenvolvimento tecnológico, que impulsiona a aplicação de intervenções em saúde caras, complexas e, frequentemente, desnecessárias, é acompanhado da crescente medicalização e da distribuição desigual dos profissionais de saúde no território brasileiro.³⁷

3.2 A FADIGA

O termo fadiga vem do latim “*fatigare*” e historicamente temos relato do fenômeno desde a antiguidade. Na Bíblia relaciona-se ao sofrimento por causas físicas (trabalho excessivo) ou mentais (sentimento de culpa). Na língua portuguesa observamos seu uso somente por volta de 1844.³⁸ Observamos que existe uma dificuldade na obtenção do consenso, uma vez que cada profissional tende a definir fadiga segundo a sua perspectiva. A ideia de “fadiga” apesar de antiga, atualmente é um dos fenômenos mais comumente vivenciados por grande parte da população mundial, no entanto, o conceito precisa ser mais refinado e talvez melhor compreendido pelos profissionais de saúde. Podemos usar alguns exemplos dessas diferenças:

i) na psicologia é definida: “estado de desgaste relacionado a redução da motivação”, ii) na educação física é definida: “declínio na capacidade de gerar tensão muscular com a estimulação repetida”, iii) oncologia: “condição caracterizada por sofrimento e diminuição da capacidade funcional devido à redução de energia” iv) odontologia: “a fadiga refere-se ao 'desgaste' de materiais de próteses parciais, geralmente gerado por falha no próprio material ou por efeito de cargas repetidas”. Portanto, é de se saber que nos diferentes estudos da literatura a “fadiga” é incluída como uma variável, isso ocorre provavelmente pela sua alta prevalência nas mais diferentes populações e ao mesmo tempo, pelo prejuízo a qualidade de vida, surge, então, a importância do conceito para a pesquisa.³⁹ De acordo com Rogers BL, Knafel KA.⁴⁰ há uma extensa discussão e diferentes perspectivas sobre o que vem a ser um conceito. Mediante as diversas definições, Corrêa de Faria Mota DD, et al.³⁹ simplificou a discussão sobre o que vem a ser um conceito, assumindo conceito como uma imagem mental de um fenômeno, é a ideia que temos na mente sobre uma coisa ou sobre uma ação, para Walker LO, Avant KC.⁴¹ conceito é um pensamento, uma noção ou uma ideia.⁴¹

Os dados da literatura mostram que os atributos para a fadiga que mais se destacaram foram: cansaço, exaustão, desgaste, fraqueza, astenia, diminuição da capacidade funcional ou da capacidade de realizar atividades diárias, falta de recursos/energia/capacidade latente, redução da eficiência para responder a um estímulo, desconforto, sonolência, diminuição da motivação, aversão a atividades, sofrimento e necessidade extrema de descanso. Nos tempos atuais o conceito de fadiga assume grande importância, pois a fadiga é comum e importante para diversos cenários de atenção à saúde, são importantes também os estudos que produzem conhecimentos aplicáveis ao diagnóstico e tratamento. O que se tem nota é que no início do século XX admitiu-se que a fadiga não podia ser estudada por causa de sua complexidade conceitual e só a partir da década de 1950 que se tornou novamente tópico de interesse.⁴²

Dessa maneira, o que é Fadiga? A fadiga pode ser definida como uma enorme sensação de cansaço, falta de energia e sensação de exaustão⁴³. É importante destacar que é diferente de experiências normais, tais como cansaço ou sono. Os sintomas da fadiga, não são específicos e são altamente subjetivos, difíceis de avaliar e quantificar². Assim a fadiga é uma característica comum de uma ampla variedade de condições: como doenças crônicas inflamatórias, infecciosas, doenças neurológicas, psiquiátricas e câncer.^{44,45} Entretanto é evidente que a fadiga é um fenômeno grave e angustiante para o paciente, portanto, a consequência da fadiga é a interferência na qualidade de vida do doente, incluindo a retirada social, conflitos familiares e incapacidade para o trabalho. A fadiga pode ser considerada periférica, física, mental, intelectual e emocional entre outras muitas dimensões. A fadiga periférica é uma expressão originalmente usada para descrever uma fatigabilidade muscular, devido aos distúrbios musculares e junção neuromuscular.¹ Enquanto a Fadiga física pode ser atribuída a uma experiência corporal de exaustão, seguida por um esforço físico extenuante. A fadiga central ou mental é subjetiva, pois é auto reportada pelo indivíduo (sensação de fadiga), essa é a experiência relatada quando alguns indivíduos procuram atendimento médico.⁴⁶ Observamos a complexidade e a dificuldade de definir e descrever a fadiga, ainda existe questionamento discutível, se é correto e adequado subdividi-lo em dimensões distintas, porém ainda não existe um acordo universal em torno disso. E tão complexo quando definir de forma concreta o que é fadiga, tem-se a extensa gama de possibilidades para mensura-la.²

3.3 ASPECTOS BIOLÓGICOS DA FADIGA

3.3.1 Mensuração da Fadiga

Atualmente existem uma variedade de instrumentos para aferir ou realizar a mensuração da fadiga, a grande maioria desses instrumentos estão principalmente baseados no auto relato dos sintomas, problemas encontrados pelas pessoas, o QUADRO 1 mostra as mais frequentes escalas utilizadas no mundo e seus autores.⁴⁴

Quadro 1-Como mensurar a Fadiga.

Nome da escala	Referências	Dimensões	Comentários
<i>“Chalder Fatigue scale Fatigue assessment instrument”</i>	Chalder et al (1993) Schwartz et al (1993)	Fadiga Física, mental, grave, situações específicas, consequência da fadiga.	Genérica
<i>“FIS”₁</i>	Fisk et al, (1994)	Fadiga física, cognitiva, psicossocial.	Genérica
<i>“FSS”₂</i>	Krupp et al, (1989)	Unica dimensão.	Genérica
<i>“MFI-20”₃</i>	Smets et al, (1995)	Fadiga geral, física, mental, redução da motivação, redução da atividade.	Genérica
<i>“The piper fatigue scale”</i>	Piper et al, (1989) Piper et al, (1998)	Comportamental, gravidade, afetividade, sensorial, humor/cognitivo.	Genérica
<i>“VAS” Medical outcomes study short form”</i>	Ware et al. (1983)	Unica dimensão. Vitalidade, avalia a fadiga.	Genérica / HRQOL ₄
<i>“Parkinson fatigue scale”</i>	Brown et al, (2005)	Fadiga Física	Doença de Parkinson
<i>“Profile of fatigue”</i>	Bowman et al, (2004)	Fadiga somática, mental, e desconforto geral.	pSS

Abreviações: ₁FIS: *“Fatigue impact scale”*; ₂FSS: *“fatigue severity scale”*; ₃MFI: *“multidimensional fatigue inventory”*; ₄HRQOL: *“health-related quality of life”*.

Fonte: Norheim KB., et al.⁴⁴

Algumas escalas foram designadas para doenças específicas, enquanto outras foram avaliadas para um número maior de doenças como um instrumento genérico. Destacamos que alguns testes tentam mensurar vários aspectos ou domínios da fadiga, ao mesmo tempo, alguns testes “obrigam” o indivíduo a descrever a fadiga como uma medida única (unidimensional), por exemplo, a escala analógica visual (VAS), porém ainda está aberta para discussões essa medida. No entanto, é importante ressaltar que todas as escalas são baseadas em auto relato, dessa forma é fundamental reconhecer a importância da informação derivada da pergunta feita. Assim, a prevalência da fadiga relatada é influenciada pelos tipos de aparelhos de mensuração, e os resultados a partir do uso de diferentes escalas não podem ser facilmente comparados. Uma

lacuna ainda importante na avaliação da fadiga é a falta de um marcador objetivo consistentemente associado com a fadiga.⁴⁴

3.3.2 A origem biológica da fadiga

Realizaremos uma breve abordagem das pequenas moléculas envolvidas nos processos inflamatórios e na resposta imune ligadas a fadiga.

3.3.2.1 As Citocinas

As citocinas são em geral polipeptídios com baixo peso molecular, solúvel, que sinalizam para moléculas/hormônios (proteínas ou glicoproteínas), ligam-se especificadamente a um receptor de superfície das células alvos, aos quais são acopladas para uma sinalização intracelular. As citocinas são agrupadas dentro de famílias, e sua classificação é baseada na homologia entre a sequência de aminoácidos, localização cromossômica e em alguns casos na homologia funcional.^{47,48} As citocinas desempenham papéis críticos na homeostase, resposta fisiológicas ao estresse, e ainda, nos desafios imunológicos em condições patológicas. Os mecanismos por onde essas ações ocorrem estão relacionada à mensuração realizada pelos receptores específicos e uma via direta de modulação, tais como expressão na superfície celular dos receptores de fosforilação.^{49,50} Outro importante membro das células do sistema imunológico, são as quimiocinas, estas constituem uma grande família de proteínas pequenas, que inicialmente foram classificadas como citocinas quimiotáticas, responsáveis pelo controle do tráfego de células expressando receptores de quimiocinas, atualmente são conhecidos por estarem envolvidas na migração celular e na comunicação intracelular. Os receptores de quimiocinas são membros da proteína G acoplada, uma superfamília de receptores distribuídos no sistema nervoso central (SNC) e assim como os neurotransmissores, teoricamente realizam funções específicas no SNC, as quimiocinas são capazes de uma comunicação bidirecional com células neuronais, bem como comunicação com as células não neuronais.⁵¹

3.3.2.2 As Citocinas e a Fadiga

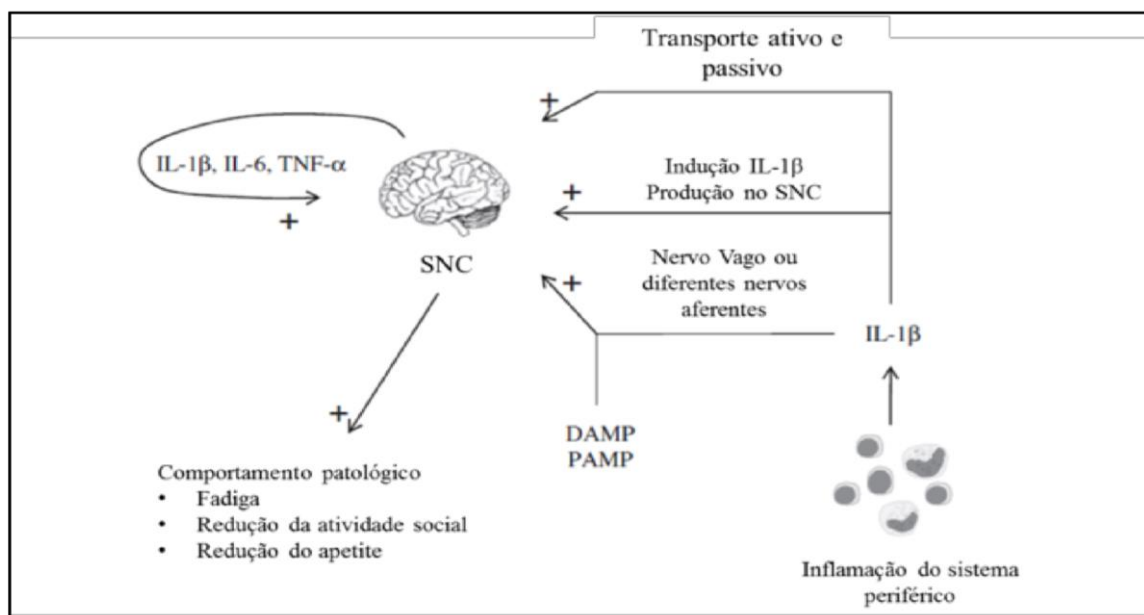
As citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 e IL-17, são importantes na resposta inflamatória, e cruciais na defesa contra processos infecciosos e no desenvolvimento de doenças autoimunes. As citocinas pró-inflamatórias em animais podem agir sobre o funcionamento do cérebro durante um processo inflamatório, causando um comportamento patológico (FIG. 1). Este fenômeno é caracterizado por sonolência, perda de apetite, perda de

atividade e retirada da interação social, isso acarreta uma mudança no comportamento, hipoteticamente ou teoricamente, para aumentar a sobrevivência durante a infecção. A fadiga em humanos poderia ser considerado uma parte deste processo biológico, desencadeando um mecanismo de enfrentamento.^{52,53}

Baseados em estudos da literatura, podemos observar que a administração intracerebroventricular e intraperitoneal de IL-1, induz o comportamento patológico nos animais, a citocina IL-1 é umas das citocinas mais bem caracterizadas e estudadas, que possui papel crucial na sinalização do comportamento das doenças. Os monócitos e os macrófagos são as principais fontes de IL-1, produzindo especialmente IL-1 β , e a forma ativa é expressa principalmente na superfície de monócitos. A síntese de IL-1 pode ser induzida por TNF- α / β /g, LPS, vírus e antígenos.⁵⁴

As citocinas produzidas periféricamente podem agir sobre o cérebro através de quatro vias principais: a ativação do nervo vago e outros nervos através de sinalização para o cérebro, transporte ativo e passivo através da barreira hematoencefálica, nos órgãos circunventriculares e no plexo coroide, e a partir da secreção de células nos órgãos circunventriculares (FIG. 1).^{55,56}

Figura 1- Comportamento patológico mediado por citocinas pró-inflamatórias agindo sobre o cérebro



Abreviações: DAMP: associado aos danos da via molecular. PAMP: via molecular associada ao patógeno.

Fonte: Norheim KB. et al.⁴⁴

Outros agentes biológicos que fazem interação com os processos do sistema imune parecem ter um efeito similar com a fadiga, essas observações indicam que um dos mecanismos biológicos da fadiga é operado precocemente por uma cascata inflamatória, essa influência através de agentes biológicos que interferem na sinalização das citocinas pró-inflamatória.⁴⁴

Em um estudo recente, dezessete citocinas tiveram uma tendência linear ascendente estatisticamente significativa que correlacionou-se com a gravidade da Síndrome da fadiga crônica: CCL11 (Eotaxin-1), CXCL1 (GRO α), CXCL10 (IP-10), IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-7, IL-12p70, IL13, IL-17F, leptina, G-CSF, GM-CSF, LIF, NGF, SCF e TGF- α . Das 17 citocinas que se correlacionaram com a gravidade, 13 são pró-inflamatórias, contribuindo provavelmente para muitos dos sintomas relatados pelos pacientes e estabelecendo um forte componente do sistema imunológico da doença. Esse estudo confirma que a SFC é uma doença inflamatória. Além disso, as citocinas recentemente identificadas podem ajudar a diagnosticar a doença e desenvolver novas terapêuticas.⁵⁷

3.3.3 A síndrome da fadiga crônica

A síndrome da fadiga crônica (SFC) foi definida em 1988 pelo “*US Centes for Disease Control and Prevention-CDC*”. Em 1994 a definição de SFC foi revisada por Fukuda et al⁵, e atualmente é a definição mais aceita e também a mais conhecida internacionalmente. Assim a SFC é definida como uma condição caracterizada por uma profunda fadiga, de início definido, que persistem durante pelo menos 6 meses, que causa uma perturbação substancial no indivíduo, atingindo sua funcionalidade diária.⁵ O QUADRO 2, faz uma cronologia das definições da SFC e compara as características de cada definição⁵⁸.

De acordo com Wessely S.⁵⁹, a história da síndrome da fadiga crônica começou com publicações no início da década de 80, com uma séries de casos que descreviam uma doença, com sintomas semelhantes aos efeitos retardados de uma infecção viral, manifestada por fadiga e outro sintomas na maioria das vezes subjetivos e aparentemente associados as evidências sorológicas de infecções prolongadas, como a causada pelo vírus Epstein-Barr (EB), embora alguns estudos da literatura científica não tenham demonstrado essa relação entre os parâmetros sorológicos desse vírus e as condições clínicas.^{3,4}

Assim definida, a prevalência da SFC afeta cerca de 0,23% e 2.6% da população adulta geral.^{6,7,8,9} O início da SFC ocorre entre os 20 e 40 anos de idade, é importante destacar que

qualquer grupo etário pode ser afetado, e que o número de mulheres afetadas é ligeiramente maior que o dos homens. Em 1997, os pesquisadores Dowsett EG, Colby J⁶⁰, observaram o aumento da síndrome em crianças, mostrando que o quadro clínico é similar ao dos adultos, porém ainda não existe associações que o nível social possa estar relacionado com a síndrome, embora exista fortes indícios do aparecimento entre professores e profissionais de saúde.⁶⁰

Quadro 2- Definições da SFC

	CDC 1988	CDC 1994	Austrália	Inglaterra
Duração mínima	6 meses	6 meses	6 meses	6 meses
Dano Funcional	Redução de 50% da atividade	Substancial	Substancial	Inativo
Sintomas cognitivos e Neuropsiquiátricos	Pode estar presente	Pode estar presente	Obrigatório	Fadiga mental obrigatória
Outros Sintomas	6-8 sintomas obrigatórios	4 sintomas	Não especificado	Não especificado
Início recente	Obrigatório	Obrigatório	Não obrigatório	Obrigatório
Exclusões médicas	Ampla lista com causas físicas	Importância clínica	Causas físicas conhecidas	Causas físicas conhecidas
Exclusões Psiquiátricas	Psicoses, bipolaridade, abuso de drogas	Depressão, abuso de drogas, desordem alimentar, psicoses, bipolaridade	Psicose, bipolaridade, uso de drogas, desordem alimentar	Psicoses, bipolaridade, desordem alimentar, doença orgânica cerebral.

Fonte: Wessely S., et al⁵⁸.

Desde 1980 a síndrome da fadiga crônica está presente no CID-10 (G93.3), e tem sido comparada ao quadro novecentista da neurastenia, devido a semelhança com as manifestações sintomáticas, como fadiga, sintomas gástricos, geniturinários e neuropsicológico. A SFC está inserida em um cenário ainda mais amplo, as ditas síndromes funcionais, tais como a síndrome do intestino irritável, a fibromialgia, a síndrome pré-menstrual, a disfunção temporomandibular, a dor no peito não cardíaca e as por esforço repetitivo e a sensibilidade química.^{61,62} Podemos observar a dificuldade em definir e diagnosticar a SFC a partir da presença de um substrato anatomofisiológico e a inexistência de um padrão biológico que se possa considerar o agente causador dessa patologia, são inúmeros os debates e dilemas que dificultam a aceitação da doença entre os pares dos pacientes, familiares, amigos de trabalho, médicos e planos de saúde. Ampliando os horizontes sobre essa síndrome, podemos fazer uma breve análise das mudanças sociais, principalmente na década de 1970 na vida da mulher. Foi nessa década, o modelo de sucesso passou a combinar uma família feliz com uma carreira em ascensão, implicando em uma série de fatores tais como eficiência e realização profissional no trabalho, paciência e cuidado com os parentes em casa, feminilidade nos relacionamentos íntimos. Nos anos 80, o

padrão de sucesso se alterava em alguma medida, mas dentro das gerações “baby boom”, as mulheres passaram a trabalhar mais e melhor do que as gerações passadas para obter empregos em um mercado de trabalho competitivo, com jornadas de trabalho longas, a produtividade alta ditava a norma. A fadiga era compatível com uma vida excessivamente comprometida cuja motivação nem sempre era diretamente proporcional ao grau de comprometimento. Este é um exemplo do esforço de alguns autores para contextualizar a emergência da SFC em panorama mais abrangente que apenas os mecanismos biológicos, sejam apenas sua causa.⁴

O Diagnóstico da SFC continua sendo um desafio para os profissionais de saúde por diversas razões, uma das mais importantes lacunas é que a fadiga está presente em um grande número de desordens. Entretanto atualmente, existem pelos menos quatro sintomas principais que são obrigatórios para diagnóstico: dores musculares e nas articulações, dores de cabeça, disfunção cognitiva e sono não reparador¹⁰. O QUADRO 3 abaixo mostra os critérios para diagnóstico da SFC de acordo com CDC (*Centers fo Disease Control and Prevention*).⁶³

Quadro 3-Critérios para Síndrome da Fadiga Crônica (SFC)

Critérios da Fadiga Crônica
1. Inexplicada e persistente fadiga, que não é devido ao esforço contínuo, não é aliviada substancialmente pelo descanso, é de novo início (não ao longo da vida), e resulta em uma redução significativa dos níveis da atividade.
e
2. Quatro ou mais sintomas presentes por 6 meses ou mais que incluem:
♣ Transtornos da memória ou concentração
♣ Mal-estar extremo, exaustão prolongada e exacerbação dos sintomas após esforços físicos ou mentais.
♣ Baixa qualidade do sono
♣ Dor muscular
♣ Dores de cabeça sem gravidade
♣ Dores nas articulações sem inchaço ou rubor
♣ Dores de garganta frequente ou recorrentes
♣ Tensões nos gânglios linfáticos cervicais ou auxiliares
♣ Dores de cabeça tipo novo ou com agravo

Fonte: CDC (*Centers fo Disease Control and Prevention*).⁶³

3.3.4 Etiologias da síndrome da fadiga crônica

A etiologia da síndrome da fadiga crônica (SFC) ainda não é bem estabelecida, entretanto alguns fatores podem contribuir, como: fatores genéticos, epigenéticos, imunológicos, infecciosos, psicossociais, psiquiátricos e neurológicos.

3.3.4.1 Fatores Genéticos e Epigenéticos

Alguns casos de síndrome da fadiga crônica foram descritos em membros da mesma família.^{64,65} A predisposição familiar e o background genético, são apontados, pela literatura, como possivelmente associados à SFC. A associação de certos genes e candidatos a doença em estudos de genotipagem, demonstra várias mutações pontuais a nível de DNA ou polimorfismos de base única, concluindo que alguns genes podem ser identificados como marcadores para SFC.^{66,67} Embora a maioria dos estudos contemple um número pequeno de pacientes, alguns genes foram identificados em vários deles como potenciais fatores genéticos herdados relacionados à SFC.^{66,68}

Um estudo apontado como o mais abrangente de associação genômica ampla de um coorte de pacientes com SFC. Através da utilização de um chip de polimorfismo de base única de DNA, que representa mais de 906.600 polimorfismos de base única conhecidos, analisou os participantes com SFC e controles saudáveis e identificou 442 polimorfismos de base única associados aos pacientes com SFC (valor de P ajustado <0,05). A maioria está localizada em regiões não codificantes do genoma, 12 foram identificados na região codificadora de seu respectivo gene. Ainda identificou-se cinco polimorfismos de base única que se agrupam nas regiões não codificadoras dos locos dos receptores de células T.⁶⁹

Além disso, é possível encontrar na literatura a descrição de fatores epigenéticos também associados a SFC, um exemplo é a ruptura dos padrões de metilação do DNA que estaria relacionada a síndrome, porém os estudos nessa área ainda são insipientes e necessitam de coortes maiores para determinação de validade externa.^{70,71}

3.3.4.2 Fatores Imunológicos

Em relação a imunidade humoral autoanticorpos foram descritos em pacientes com SFC, em vários estudos, principalmente contra estruturas nucleares, de membrana (antigangliosídeo, antifosfolípidos e anticardiolipina) e de receptores de neurotransmissores, como por exemplo: anticorpos contra o receptor muscarínico de acetilcolina M1 (AChR), associados com fraqueza

muscular, contra receptores β_1 e β_2 adrenérgicos (AdR) e M2/3 AChR, associados a síndrome da taquicardia ortostática postural e contra os receptores de serotonina.⁷²

É possível ressaltar ainda, que são relatados também anticorpos IgM contra autoantígenos, gerados após o estresse oxidativo, que podem estar relacionados com a gravidade da doença e dos sintomas. Pois nos pacientes com SFC a ativação glial sustentada devido imunidade e consequente danos inflamatórios, no contexto de infecção neurotrófica imunotrópica, está associada ao estresse oxidativo e nitrosativo, neuroinflamação e sensibilidade neural. Tais processos aumentam o potencial de desordem multisistêmica, alterações da via endócrina, disfunção imunológica, mitocondrial, neurodegeneração e tendem à disfunção neuroglial (gliopatia) sinérgica ainda mais intratável, autoimunidade e sensibilização neuronal central.⁷³

Diversos estudos descrevem também níveis mais elevados de IgG em um subconjunto de pacientes com SFC.⁷⁴

No que diz respeito a imunidade celular, alterações de subconjuntos de células B são relatadas, dentre elas: números elevados de células CD21⁺, CD19⁺, CD5⁺ ativadas e aumento em uma fração encontrada elevada em doenças autoimunes, as células B CD24⁺.^{75,76,77} Foi demonstrado ainda, um aumento na frequência de células T ativadas que expressam o marcador de ativação CD26 e HLA-DR, concomitantemente a níveis mais baixos de células T CD45RA⁺ CD4⁺ e frequências mais altas de células T CD8⁺ coexpressando CD38 e HLA-DR.^{74,75,76} Os resultados das pesquisas, apontam um aumento na expressão das células TCD2 que expressam o marcador de ativação CDw26.⁷⁸ Entretanto, vale ressaltar, que essas alterações autoimunes, possuem uma característica multifacetada e não apresentaram constância de resultados em outros estudos, o que demonstra a necessidade de mais pesquisas utilizando novas tecnologias, testes padronizados e coortes bem definidas para demonstrar claramente padrões comuns.⁷² A redução de células NK circulantes e de sua atividade citotóxica, por outro lado, foram uniformemente demonstradas.^{75,79,80}

3.3.4.3 Fatores Infeciosos

Há décadas doenças fatigantes crônicas, tem sido relatadas após infecções bem documentadas e doenças agudas semelhantes a doenças infecciosas. Apesar de nenhum agente ter sido identificado como causa da SFC, existem evidências ligando várias infecções crônicas direta ou indiretamente, ao desencadeamento e perpetuação da síndrome, pois os sintomas estariam

ligados a afecção do sistema nervoso e a resposta imune à infecção. Boa parte desses agentes infecciosos constituem um incitamento constante ao sistema imunológico, uma vez que são capazes de produzir uma infecção persistente, muitas vezes ao longo da vida. A maioria deles também tem demonstrado ser neuropatógenos.⁸¹

A explicação de como os fatores infecciosos participam da etiologia da SFC, reside no fato da infecção iniciar um processo autoimune, que afeta várias funções, incluindo o metabolismo cerebral e energético. Os pacientes com uma predisposição genética e disbiose experimentam um desenvolvimento gradual de clones de células B propensos à autoreatividade, de acordo com o modelo do estudo que propõe essa patogênese. Um gatilho infeccioso pode levar produção de anticorpos contra autoantígenos envolvidos na produção de energia aeróbica e / ou receptores hormonais e proteínas do canal iônico, produzindo mal-estar pós-funcional e SFC, afetando tanto o músculo quanto o cérebro. Entretanto ainda existem vários elos perdidos nesse modelo, apesar das evidências consistentes, acumuladas nos últimos anos.⁸²

A atenção no campo científico, voltou-se as doenças infecciosas causadas pelos os agentes: *Epstein-Barr virus*, *Candida albicans*, *Borrelia burgdorferi*, *Enterovirus*, *Citomegalovirus*, *Herpesvirus Humano*, *Espumavirus*, *Retrovirus*, *Borna virus*, *Coxsackie B virus* e *Hepatitis C virus* e sua associação com a SFC.^{83,84} Alguns estudos apontam o *Herpesvirus Humano 6*, como um possível biomarcador da SFC. Embora as infecções não sejam os únicos agentes etiológico importantes, alguns trabalhos a relacionam com melhores prognósticos quando comparadas os casos de etiologia não infecciosas.^{85,86}

3.3.4.4 Fatores psicossociais/Psiquiátricos

A fadiga é, também, fortemente associada com a depressão e vice versa. Podemos estabelecer que existe uma sobreposição nas sintomatologias entre fadiga e depressão. Dentre os critérios para diagnóstico da depressão pela Sociedade Americana de Psiquiatria temos: a fadiga física e a perda de energia, dificuldades na concentração e falta de iniciativa para a tomada de decisão. Grande parte dos instrumentos e escalas utilizados para mensurar a fadiga também incluem itens que são encontrados para avaliar outros transtornos tais como os de humor.⁸⁷ Dessa maneira, pacientes erroneamente diagnosticados como deprimidos, podem na verdade apresentar fadiga crônica sem depressão. Em um estudo com pacientes diagnosticados com esclerose sistêmica progressiva, a fadiga estava presente em 67% dos 94 pacientes examinados, dos quais a maioria também estava acometida por depressão.⁸⁸ Portanto, a distinção entre a

fadiga crônica e a depressão, é de suma importância, especialmente quando um paciente tem queixa de fadiga. Os pesquisadores acreditam que o detalhamento de todo histórico do indivíduo e o acompanhamento dos questionários é fundamental para realizar o diagnóstico diferencial da SFC e as desordens depressivas. Atualmente os fatores que distinguem as duas patologias tem sido alvo de busca dos mais diversos estudos (QUADRO 4).⁸⁶ Dessa forma, é necessário incluir o exame mental, afim de identificar anormalidades no estado de humor, na função intelectual, na memória e na personalidade, para realização do diagnóstico precoce da SFC. Podemos destacar os sintomas em particular como: depressão, ansiedade, pensamentos autodestrutivos e a observação de sinais no retardo psicomotor. Entretanto, não existe um sintoma físico definitivo, acredita-se que o exame físico possa ajudar nos critérios de exclusão.⁶³

Quadro 4- Comparação entre SFC e Depressão em alguns estudos

Domínio	SFC	Depressão
Histórico	<p>Mal estar;</p> <p>Sono mal dormido/excesso de sono;</p> <p>A fadiga está associada a uma grande frustração;</p> <p>Pacientes são menos propensos a interpretar sintomas em termos de estados emocionais negativos;</p> <p>Os pacientes atribuem a sua doença as experiências externas ou somáticas;</p> <p>Mais propensos a lidar com sua doença, limitando os níveis de estresse e as atividades;</p> <p>Dificuldades na relação médico-paciente relacionada à frustração de não diagnóstico;</p>	<p>Se sente melhor após atividades físicas;</p> <p>Insônia ou excesso de sono;</p> <p>Fadiga é associada apatia e anedonia.</p> <p>Pacientes são menos propensos a interpretar sintomas em termos de estados emocionais negativos;</p> <p>Os pacientes atribuem a sua doença a fatores psicológicos;</p> <p>Mais propensos a lidar com sua doença, aumentando os níveis de atividades;</p> <p>Menos propensos a desenvolver dificuldades na relação médico-paciente e muito provavelmente relacionados com o tratamento de doenças comorbidades;</p>

Exame Físico e Mental	Os pacientes são mais fracos e eles têm mais queixas de dor; Dor de garganta que é frequente ou recorrente; Aparecimento gânglios linfáticos cervicais ou axilares; Pacientes com SFC, geralmente tiveram um pior desempenho em testes cognitivos do que o controle saudável, mas melhor do que os pacientes com desordem depressiva;	Os pacientes são mais fortes e eles têm menos queixa de dor; NA; NA; Pacientes com depressão geralmente tiveram um pior desempenho nos testes cognitivos do que os controles saudáveis, e pior do que pacientes com
Testes Diagnósticos	Baixos níveis de desidroepiandrosterona (DHEA); Estudos do sono mostram mais distúrbios no sono não-REM; Mais testes com as células T (CD3+/CD25-); Poucos testes com as células B (CD20+/CD5+);	Baixos níveis de desidroepiandrosterona sulfato (DHEA); Estudos mostram mais distúrbios no sono REM; Poucos testes com as células T (CD3+/CD25-); Mais testes com as células B (CD20+/CD5+);

Abreviações: NA (não se aplica); REM (movimento rápido dos olhos); DHEA (desidroepiandrosterona).

Fonte: Griffith JP, Zarrouf FA.⁸⁶

A SFC também está associada a outros transtornos psiquiátricos, um estudo demonstrou o aumento na prevalência de transtornos de personalidade nestes pacientes. Esta associação pode ocorrer, devido ao não cumprimento do tratamento proposto, à exibição de estratégias comportamentais não saudáveis e à falta de um ambiente social estável.⁸⁹

3.3.4.5 Fatores neurológicos

O encéfalo sempre esteve entre hipóteses etiológicas dos transtornos ligados à fadiga. No caso da síndrome da fadiga crônica (SFC), as hipóteses também o apontam como uma possível etiologia. O envolvimento do sistema nervoso central, é sugerido por muitos dos sintomas relatados na SFC, tais como a dificuldade de concentração, atenção, memorização. Com base nesses dados, diversas pesquisas têm sido realizadas para investigar a relação entre o sistema nervoso central e a SFC pelo uso de métodos estruturais e funcionais de neuroimagem.⁹⁰ De acordo com Schwartz RB., et al⁹¹ os pacientes com SFC apresentam anormalidades encefálicas tanto na ressonância nuclear magnética quanto no SPECT (*single photon emission computed tomography*), quando comparados a controles saudáveis.⁹¹

Além das alterações nos exames de imagem é possível encontrar alterações relacionadas ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal na SFC. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal desempenha um

papel importante na regulação das respostas ao estresse e os pacientes com SFC normalmente apresentam hipoatividade dessa via neuroendócrina.⁹² Essa hipoatividade é mais, provavelmente, uma consequência de uma ampla variedade de vias inflamatórias ativas, do estresse oxidativo e nitrosativo nessa doença.⁹³ Os fatores desencadeantes da SFC, impactam no hipocampo, levando a déficits neurocognitivos e perturbações na regulação do sistema de estresse e na percepção da dor. Esses déficits levam a uma diminuição substancial da atividade e aos distúrbios do sono, que, por sua vez, afetam o hipocampo e iniciam um círculo vicioso de maior incapacidade.⁹⁴

Recentemente alguns pesquisadores tem demonstrado que o sono também é um fator etiológico importante. Os estudos indicam que os pacientes com SFC apresentaram distúrbios do sono com um grande comprometimento funcional.^{95,96} O sono biologicamente perturbado é uma causa conhecida de fadiga e pode desempenhar um papel na patogênese da SFC. No entanto, a natureza do prejuízo presumido do sono na SFC permanece incerto. Além disso, os distúrbios primários do sono são frequentemente detectados em pacientes que se qualificam para o diagnóstico de SFC. Esses distúrbios podem contribuir para a presença de disfunção diurna.⁹⁷

3.3.5 Ciclo circadiano

Um dos maiores mistérios da neurociência atual de grande complexidade é o sono.⁹⁸ Em 1953, o sono com movimentos oculares rápidos (REM) foi identificado por Aserinsky E, Kleitman N⁹⁹, inaugurando assim o entendimento do sono. Em 1998, a descoberta, dos peptídeos hipotalâmicos, hipocretinas e seus papéis no ciclo vigília-sono e na fisiopatologia da narcolepsia (cataplexia) redimensionou o hipotálamo no controle do ciclo sono-vigília, anteriormente atribuído apenas a estruturas localizadas no tronco cerebral e tálamo.^{100,101} O controle desse ciclo é atribuído, atualmente, aos sistemas hipotalâmicos e suas respectivas interações funcionais com o sistema de controle temporizador circadiano.^{102,103}

Devido às diversas dimensões que cada um apresenta a insônia e sonolência são sintomas complexos e difíceis de se quantificar. Insônia, por exemplo, pode causar sofrimento importante, com prejuízo funcional, mas, se quantificada em termos de número de horas de sono perdidas, pode ser trivial. Da mesma forma, enquanto causa enorme preocupação aos familiares que observam cochilos em situações inapropriadas, a sonolência pode passar despercebida.¹⁰⁴

Atualmente a síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono é causa mais comum de sonolência entre indivíduos. São distúrbios respiratórios relacionados ao sono, com duração de mais de 10 segundos, que causam hipoxemia e terminam com o despertar.^{105,106} Entre os distúrbios não-respiratórios de insônia e sonolência, talvez as causas mais negligenciadas sejam aquelas relacionadas aos *circadian rhythm sleep disorders* (CRSDs, transtornos do sono relacionados ao ritmo circadiano). O desalinhamento entre o período do sono e o ambiente físico e social de 24 h, relacionado a alterações dos sistemas de temporização internos, são manifestações desses transtornos.¹⁰⁴

3.3.5.1 O Sistema do Sono e Temporização.

Os sistemas de temporização, ou osciladores, estão presentes em todas as formas de vida e em um planeta marcado por ciclos de dia e noite e por estações do ano, melhoram as chances de sobrevivência. Podemos entender, assim, que a presença ou ausência de sol, representa para os vegetais, o fornecimento de energia ou necessidade de poupar energia. Já para os animais, além de seu “nicho espacial”, é necessário, um “nicho temporal”, um horário em que se exponham menos a predadores e tenham mais chance de obter alimento. O *homo sapiens* é uma espécie diurna, adaptada para exercer suas atividades na fase clara do ciclo claro/escuro e repousar na fase escura. Somos caracterizados como espécie diurna devido ao desenvolvimento de nosso sistema visual e nossa dependência da informação luminosa.¹⁰⁷ Portanto, na nossa espécie, o período principal de sono, está na fase escura, mas pode ocorrer em outros momentos de repouso ao longo do dia. O sistema que controla os comportamentos ligados ao sono é complexo e conta com diversos elementos.^{108,109} A coordenação da cronobiologia, no mamíferos, está no núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo, localizando junto ao nervo óptico, é nessa região que ocorre as conexões da retina que informam o sistema sobre a existência de luz. Obedecendo a estímulo do NSQ na ausência de luz, a melatonina é secretada pela glândula pineal, traduzindo a informação fótica em estímulo químico a todas as células. A exposição à luz interage com o NSQ e pode alterar os ciclos do relógio. Dessa maneira, a luz intensa no final da tarde atrasa o relógio, já luz intensa no início da manhã adianta o relógio.^{110,111} O QUADRO 5 mostra uma classificação dos transtornos relacionados ao ritmo circadiano.¹¹²

Quadro 5-Classificação dos *circadian rhythm sleep disorders* (transtornos do sono relacionados ao ritmo circadiano).

Transtornos primários

1. Fase atrasada do sono
 2. Fase avançada do sono
 3. Padrão irregular do ciclo sono-vigília
 4. Transtorno do ciclo sono-vigília diferente de 24h
-

Transtornos secundários

5. Síndrome de mudança rápida do fuso/horário (*jet lag*)
 6. CRSD secundário ao trabalho em horário irregular
 7. CRSD secundário a doenças
 8. CRSD secundário ao uso de drogas ou medicamentos
-

Abreviações: CRSD (*circadian rhythm sleep disorders*).

Fonte: Martinez D, Lenz MD ¹¹².

A fadiga apresenta variação circadiana bem definida, e a pobre qualidade do sono está associada com fadiga e, portanto, distúrbios do sono deveriam ser mais bem avaliados e tratados no grupo desses pacientes.¹¹³

3.3.6 Exames Complementares

O diagnóstico da SFC torna-se complexo no momento em que não existe uma rotina laboratorial própria que seja direcionada à condição, muito por conta da sua sintomatologia multifacetada. Alterações nos níveis de imunoglobulinas, citocinas inflamatórias e carga linfocitária são comumente reportadas como condição associada à SFC. Além disso a deficiência de alguns nutrientes (vitaminas B e C, sódio, magnésio, zinco e coenzima Q10) parece se relacionar a quadros severos da síndrome.¹¹⁴

Um estudo isolado apresentou o teste de inclinação (*Tilt test*) como uma medida de um Escore de Instabilidade Hemodinâmica, com especificidade de 90,3% e sensibilidade de 84,5% para o SFC, porém, o estudo ainda necessita de outras pesquisas, antes de ser aplicado na prática clínica, pois esse estudo apresentou limitações importantes, como ter sido testado em um grupo restrito de pacientes com formas leves a moderada da doença, não ser um estudo duplo-cego, além de ter sido utilizados como padrão-ouro os critérios clínicos estabelecidos pelo CDC.^{63,115}

Nesse contexto, um dos principais objetivos da investigação laboratorial é excluir outras condições que podem causar a fadiga. Durante um estudo do tipo Coorte, envolvendo 220 pacientes, os exames foram úteis para detectar cerca de 8% de outras condições.¹¹⁶ Assim os exames recomendados para avaliação inicial da fadiga crônica são: hemograma, velocidade de sedimentação eritrocitária (VHS), hormônio tireoide estimulante (TSH), Eletrólitos (sódio, potássio, cálcio e fosfato), transaminases, exame de urina (proteína, sangue e glicose). Baseado no histórico e no exame físico, outros exames podem ser solicitados para direcionarem as causas específicas. Até o presente momento não existe nenhum teste diagnóstico com alta especificidade para SFC.¹¹⁷

3.3.7 Tratamento da fadiga

O fato de não existir um tratamento que cure as pessoas, faz com que a Fadiga Crônica exija uma atenção especial no manejo. Os tratamentos disponíveis evidenciaram efetividade, mas não garantem remissão completa dos sintomas de forma isolada. Dessa forma, para promover uma melhor qualidade de vida ainda é necessário um cuidado biopsicossocial destes pacientes.¹¹ Portanto, podemos considerar alguns princípios fundamentais para o manejo desses pacientes, baseado nessa necessidade: a) desenvolver um plano de manejo individualizado para a reabilitação física e social; b) desencorajar o excesso de descanso e minimizar o isolamento social; c) manter contato regular; d) Avaliar a origem de qualquer novo sintoma ou deterioração da função; e) prover suporte para a pessoa e sua família, incluindo acesso a seguridade social, assistência educacional e serviços de reabilitação, quando apropriado. Os objetivos primários consistem em aliviar os sintomas e em maximizar a capacidade funcional, como a maioria dos tratamentos, adicionalmente pode se desenvolver um entendimento claro e mútuo da natureza do problema, e expectativas mais realistas sobre as possibilidades do desfecho em longo prazo.¹¹⁷

3.3.7.1 Terapia Cognitiva Comportamental (TCC)

Originada no trabalho inovador de Aaron Beck em 1960, a terapia cognitivo-comportamental, era usada como tratamento psicológico experimental para a depressão.¹¹⁸ Desde o final da década de 1970, a aplicação do TCC se ampliou para o tratamento de ansiedade, fobias, transtorno obsessivo compulsivo e, mais recentemente SFC. Embora alguns achados da literatura, como por exemplo três ensaios clínicos tenham relatado benefícios significativos no funcionamento físico em adultos com SFC (em atendimento ambulatorial) quando comparados com manejo médico habitual ou relaxamento e que 68% dos pacientes que receberam TCC referiram estar “melhores ou muito melhores, mostrando assim benefício de longo prazo da TCC¹¹⁹, as evidências para a eficácia da TCC no tratamento do SFC são inconsistentes e altamente contestadas.^{120,121}

A TCC é um tratamento psicoterápico oferecido e a lógica por trás dele, os benefícios potenciais e possíveis reações adversas, devem ser informados aos pacientes antes do início do tratamento. Além disso a TCC pode gerar resultados negativos para alguns pacientes com SFC caso se culpem por falta de melhoria, ou se erroneamente não percebem que eles estão sofrendo de doença psicológica.¹²²

3.3.7.2 Terapia com exercícios gradativos (TEG)

Uma recente revisão Cochrane de terapia com exercício gradativos (TEG) para o tratamento da síndrome da fadiga crônica, concluiu que a TEG é eficaz e segura.¹²³ A revisão, visava determinar os efeitos da terapia para pacientes com SFC, em comparação com qualquer outra intervenção ou controle. Contou com oito estudos controlados randomizados e descreveu dados de 1510 participantes. Ao contrário das descobertas dessa revisão, uma reanálise desse estudo demonstrou diversas falhas e que conseqüentemente não há evidências de que a terapia com exercício gradual seja eficaz nos pacientes com SFC. Não se pode dizer que a terapia com exercício gradual seja segura, devido à falha em relatar os danos adequadamente nos ensaios cobertos pela revisão. A análise dos desfechos objetivos nos estudos fornece evidências suficientes para concluir que a terapia com exercícios gradativos é um tratamento ineficaz para a síndrome de fadiga crônica.¹²⁴

3.3.7.3 Tratamentos Imunológicos

Em relação as imunoglobulinas, dois ensaios clínicos randomizados (ECR) foram realizados em pacientes com SFC, e o não houve diferença estatisticamente significativa na melhora dos sintomas na comparação entre imunoglobulina em relação ao placebo.^{125,126} Outro ECR com imunoglobulina comparada a placebo demonstrou melhora na redução dos sintomas e na capacidade funcional de 43% versus 11% ($p=0,03$).¹²⁷ Uma posterior revisão concluiu que os perigos potenciais da imunoterapia para SFC superavam suas possíveis vantagens.¹²⁸

Já, quanto aos interferons, dois ECR pequenos avaliaram o efeito do interferon α versus placebo na SFC. Ambos os estudos foram considerados de má qualidade.¹¹ O primeiro ECR demonstrou apenas benefício terapêutico em um subgrupo de participantes com função celular NK diminuída, mas com proliferação linfocitária normal. O segundo estudo não permitiu uma interpretação clara do efeito da terapia.¹²⁹

No que diz respeito ao uso de vacinas, as análises de um estudo conduzido por Vedhara et al.¹³⁰, comparando vacina para poliomielite e placebo demonstrou que não houve diferença clínica pós-vacinação, além de não piorar os sintomas, contrariando relatos prévios, não sendo, portanto, contraindicada aos pacientes com SFC. Dois ensaios clínicos randomizados foram realizados com a vacina de toxoide estafilocócico. O primeiro demonstrou benefício considerável¹³¹ e segundo um grande ECR de acompanhamento durante 6 meses em que a administração repetida da vacina e o teste contra placebo mostraram um benefício geral.¹³² No entanto, uma revisão concluiu que não há evidências suficientes para tratamentos desse tipo.¹³³

Entre as terapias mais recentes podemos destacar o rituximabe, um anticorpo monoclonal ativo contra CD20, um receptor de célula B. O rituximabe funciona esgotando as células B, reduzindo assim a inflamação. Um pequeno ensaio piloto foi realizado na Noruega, usando rituximab em três pacientes com SFC. Todos os três pacientes experimentaram melhora significativa; dois deles responderam dentro de 6 semanas, e o terceiro apresentou uma resposta tardia após 6 meses. Os efeitos positivos duraram entre 16 e 44 semanas.¹³⁴ Um ECR em 2009 com 30 pacientes, demonstrou que as respostas ao rituximabe foram significativas. Melhorias gerais sustentadas foram observadas em 67% dos pacientes (em oposição a 13% dos controles).¹³⁵ Os compostos de ácido nucléico (RNA de fita dupla), como o rintatolimod, representam uma nova classe potencial de produtos farmacêuticos que são projetados para atuar a nível molecular.

Estes são indutores de interferon e são considerados antivirais e imunomoduladores. Um ECR encontrou um efeito benéfico geral.¹¹

3.3.7.4 Corticoides

Ainda não foi demonstrado bons resultados nos ensaios clínicos com corticoides e SFC, apenas um ensaio clínico com hidrocortisona em baixa dose (5-10mg) versus placebo demonstrou benefício em reduzir o escore de fadiga em 4,5 pontos (1,2- 7,7; p=0,009) na escala de fadiga de auto aplicação, em pacientes com SFC.¹³⁶ Outros quatro ECR com corticosteroides, dois com hidrocortisona e dois com fludrocortisona, não demonstraram melhora clínica da fadiga estatisticamente significativa, inclusive um deles revelou supressão adrenal importante, levando os autores a concluir que esse efeito impede o uso prático da medicação na SFC.^{137,138,139,140}

3.3.7.5 Antidepressivos

Os pacientes frequentemente fazem uso de antidepressivos devido à associação entre depressão e SFC, com graus variados de sucesso.¹⁴¹ Os antidepressivos inibidores da receptação de serotonina amplamente utilizados (fluoxetina, sertralina e paroxetina), podem ser úteis para indivíduos com SFC que apresentam dor neuropática crônica significativa, fibromialgia, ansiedade / depressão e outros transtornos do humor.¹⁴² Os ensaios clínicos (ECR) com fluoxetina (20 mg/dia) por oito semanas versus placebo não demonstraram nenhum benefício em pacientes com SFC e com baixa adesão no grupo da fluoxetina que apresentou mais efeitos colaterais.¹⁴³ Os antidepressivos tricíclicos podem ser particularmente úteis para pacientes com SFC. Por exemplo, a amitriptilina é conhecida por aliviar muitos sintomas, incluindo insônia e baixos níveis de energia nesses pacientes, já outros tricíclicos (doxepina, desipramina, nortriptilina, clomipramina e imipramina) melhoram o sono e aliviam a dor.¹⁴⁴ Em 2000, um estudo conduzido por Hickie B., et al.¹⁴⁵, mostrou que os ensaios com moclobemida (inibidor da monoamina oxidase - IMAO) (450-600 mg/ dia) versus placebo por seis semanas demonstrou tendência de melhora dos sintomas, embora não estatisticamente significativo (OR = 2,16, IC 95%: 0,9- 5,1). Observamos que existem muitos estudos pequenos (número amostral bem reduzido), ainda isolados em pacientes com SFC, que evidenciaram alguma melhora dos sintomas ou capacidade funcional, mas devem ser vistos com limitações, necessitando de outros estudos maiores que confirmem os achados.^{139,146}

3.4 ASPECTOS SOCIAIS DA FADIGA

3.4.1 A fadiga na ocupação

Nos últimos anos foi visto que alguns grupos ocupacionais apresentaram taxas maiores da fadiga crônica quando comparados aos grupos controles. Os estudos mostraram que os grupos de risco incluem trabalhadores da área de saúde, aviação, veteranos de guerra, pessoas com classe social mais baixa e outras pessoas com longas jornadas de trabalho^{12,13,14}. No que tange os veteranos de guerra, existe uma síndrome conhecida como "Gulf War Illness (GWI)" que estima acometer até 32% da população envolvida na guerra e que engloba, além da fadiga crônica, dor crônica, fraqueza musculoesquelética, dor de cabeça, déficit cognitivo e alteração no humor.¹⁴⁷

3.4.2 Promoção de saúde e qualidade de vida

As condições de vida e saúde têm melhorado de forma contínua e sustentada na maioria dos países, no último século, isso, pode estar relacionado, aos progressos políticos, econômicos, sociais e ambientais, assim como aos avanços na saúde pública e na medicina. Na América Latina, por exemplo, a expectativa de vida cresceu de 50 anos, depois da II Guerra Mundial, para 67 anos, em 1990, e para 69 anos, em 1995. Entretanto, as mesmas organizações são taxativas ao informar que tal melhoria seja incontestável, porém ainda existe a permanência das profundas desigualdades nas condições de vida e saúde entre os países e, dentro deles, entre regiões e grupos sociais. Diferentes estudos publicados, incluindo diferentes autores e os relatórios sobre a saúde mundial¹⁴⁸ e da região das Américas são conclusivos a respeito.¹⁴⁹

Data-se o surgimento do conceito da Promoção da Saúde da publicação de um documento intitulado "*A New perspective on the Health of Canadians*", de 1974, também conhecido como Informe Lalonde. Quatro componentes na determinação dos níveis de saúde da população destacavam-se neste documento: organização da assistência, biologia humana, meio ambiente e estilo de vida, sugerindo também que o foco nos serviços de assistência não era a melhor forma de investir recursos públicos com vista à promoção saúde. De acordo com Robertson A.¹⁵⁰, os crescentes investimentos tecnológicos e em assistência médica motivaram a análise do custo benefício da rede de atenção à saúde, instalada como parte da política pública de bem estar canadense. Em novembro de 1986, na cidade de Ottawa, Canadá, reunia-se a I Conferência Internacional sobre Promoção da Saúde. Essa conferência foi uma resposta à demanda crescente

e imperiosa de uma nova concepção de saúde, que pudesse responder à complexidade emergente dos problemas de saúde da atualidade, cujo entendimento não é possível através do enfoque estritamente preventivista, que vincula determinada doença a determinado agente ou grupo de agentes, mas que se relaciona a questões como as condições e modos de vida¹⁵⁰.

Em face dos desafios colocados atualmente pelos processos em curso de saúde/doença, a saúde pública vem repensando sua atuação com base na discussão acerca da promoção da saúde, que tem contribuído de forma importante no redirecionamento das práticas em saúde. Este novo enfoque, que parte de uma concepção ampla do processo saúde-doença, aponta para os determinantes múltiplos da saúde e para a intersetorialidade, afirmando que os requisitos para a saúde são: paz, educação, habitação, alimentação, renda, ecossistema estável, recursos sustentáveis, justiça social e equidade.¹⁵² No Brasil, a promoção da saúde vem adquirindo diferentes significados, conforme as concepções defendidas¹⁵⁰. Na década de 1980, as políticas sociais no Brasil foram classificadas como residuais, pelo simples fato de não incluírem toda a comunidade nacional, com objetivo da proteção social e meritocracia-corporativas (porque a definição dos direitos sociais ficou restrita aos indivíduos que contribuíram para a Previdência Social). Nessa ocasião, mediante esforços da sociedade que culminaram com a Constituição de 1988, a política de saúde no Brasil tem hoje em sua estrutura elementos para o desenvolvimento de ações e estratégias de promoção da saúde. Os princípios de universalidade, integralidade e equidade e as diretrizes de descentralização e organização hierarquizada podem ser potencializados a partir do olhar e de ações de promoção de saúde, contribuindo para a qualificação do Sistema Único de Saúde (SUS), onde o centro é a qualidade de vida.¹⁵³

Em relação a saúde do trabalhador e promoção de saúde a Lei Orgânica da Saúde (Lei Federal 8080/90)³⁴, em seu artigo 6º, parágrafo 3º, regulamenta os dispositivos constitucionais sobre Saúde do Trabalhador, da seguinte forma: Entende-se por Saúde do Trabalhador, para fins desta lei, um conjunto de atividades que se destina, através das ações de vigilância epidemiológica e vigilância sanitária, à promoção e proteção da saúde dos trabalhadores, assim como visa à recuperação e reabilitação da saúde dos trabalhadores submetidos aos riscos e agravos advindos das condições de trabalho. Reconhece-se que o local de trabalho é um espaço importante para os programas de proteção da saúde, promoção da saúde e prevenção de doenças. Enquanto os empregadores têm a responsabilidade de fornecer um local de trabalho seguro e livre de riscos, eles também têm grandes oportunidades para promover a saúde individual e um ambiente de trabalho saudável. A utilização de programas e políticas eficazes

no local de trabalho pode reduzir os riscos para a saúde e melhorar a qualidade de vida dos trabalhadores.¹⁵⁴

A partir do momento em que se considera a saúde como algo mais amplo e não apenas a ausência de doenças, as estratégias de intervenção deslocam-se do eixo puramente individual para a atuação sobre esses diferentes elementos, o que demanda, necessariamente, a interdisciplinaridade e a intersetorialidade. Dessa maneira, a configuração da Saúde do Trabalhador se dá diretamente no âmbito do direito à saúde, previsto como competência do SUS. Devido à abrangência de seu campo de ação, apresenta caráter intrasetorial (envolvendo todos os níveis de atenção e esferas de governo do SUS) e intersetorial (envolvendo a Previdência Social, Trabalho, Meio Ambiente, Justiça, Educação e demais setores relacionados com as políticas de desenvolvimento), exigindo uma abordagem interdisciplinar e com a gestão participativa dos trabalhadores.¹⁵⁵

A terminologia Qualidade de Vida no Trabalho (QVT) tem sido largamente difundida nos últimos. A sua origem pode ser encontrada no longínquo pós-guerra, como consequência da implantação do Plano Marshall para a reconstrução da Europa.¹⁵⁶ Os principais aspectos enfatizados são a reação individual do trabalhador às experiências de trabalho (década de 1960) e a melhoria das condições e ambientes de trabalho, visando maior satisfação e produtividade (década de 1970).¹⁵⁷ Observa-se, assim, que a QVT dialoga com noções como motivação, satisfação, saúde-segurança no trabalho, envolvendo discussões mais recentes sobre novas formas de organização do trabalho e novas tecnologias.¹⁵⁸

A Síndrome da Fadiga Crônica a longo prazo, relaciona-se com sintomas importantes e imprevisíveis. Como não há um marcador clínico-laboratorial claro devido sua heterogeneidade, essa condição muitas vezes é desacreditada mesmo que leve a uma mudança dramática nas habilidades funcionais e aspectos emocionais do paciente. Nesse contexto, é fundamental que, mesmo que de forma subjetiva, estratégias clínicas de promoção de saúde objetivando melhoria na qualidade de vida a longo prazo desses pacientes sejam criteriosamente tomadas.¹⁵⁹

3.4.3 Os fatores laborais que propiciam o aparecimento de fadiga

Com o desenvolvimento da Revolução Industrial, no início do século XVIII, a forma de organização do trabalho tem suscitado inúmeras reclamações por parte dos trabalhadores. As

queixas vão desde ambientes insalubres de trabalho, exposição a produtos tóxicos, falta de equipamentos de segurança e condições inadequadas de trabalho (má luminosidade, barulho, ferramentas obsoletas, etc.) até longas jornadas de trabalho, baixos salários, autoritarismo, ameaça de desemprego, pressão por produção, falta de autonomia do empregado e outros. Todos esses fatores têm consequência direta na vida dos trabalhadores no que diz respeito à sua saúde física e mental.¹⁵

Em 2001, Glina DM., et al¹⁶⁰ discutiram o caso de um trabalhador na linha de produção diagnosticado com SFC, cuja causa comprovava-se estar relacionada com as condições de trabalho. Entre os fatores apontados como geradores do sintoma estão o excesso de trabalho e a pressão por produção, "a existência de ritmo intenso, falta de autonomia, falta de reconhecimento em relação ao desempenho, a automação gerando desemprego e modificando o processo de trabalho sem a participação dos trabalhadores".¹⁶⁰

Outros pesquisadores, apontam que o ambiente de trabalho em saúde é naturalmente gerador de fadiga e mobilizador de emoções em seus trabalhadores. As atividades em turnos alternados, jornada de trabalho extensa, risco químico, biológico e físico, necessidade de atenção constante, elevado nível de complexidade para o desenvolvimento das ações, a própria natureza do trabalho e o fato de lidar com o sofrimento, dor e morte são fatores agressores à saúde e ao bem estar dos profissionais e podem deixá-los suscetíveis à fadiga decorrente do trabalho.¹⁶

Rocha LE, Debert-Ribeiro M.¹⁶¹ também demonstraram em seus estudos que a sobrecarga do trabalho e os prazos curtos, o alto grau de responsabilidade, a exigência mental do trabalho e a complexidade da tarefa como fatores de incômodo para os trabalhadores de análise de sistemas, com repercussões na saúde, sendo a fadiga apontada em grande porcentagem das mulheres.

Baseados em alguns estudos citados acima, podemos observar que em sua grande maioria indicam que a estrutura atual do trabalho (longa jornada, pressão por produção, falta de autonomia, pouco tempo para descanso e férias) e condições como alternância de turnos, riscos físicos, complexidade da atividade, postura durante a execução, entre outras, favorecem o aparecimento da fadiga, a qual pode manifestar-se em trabalhadores de diferentes tipos de atividade, desde os operários até os profissionais da saúde. Do mesmo modo, também as formas de manifestação destas vão se dar em diferentes níveis, a depender da relação do indivíduo com a atividade nociva.^{15,16,162}

3.4.4 As consequências da fadiga para a saúde do trabalhador

O homem passa grande parte de sua vida no ambiente laboral atualmente e conseqüentemente, está sujeito a diversos tipos de intercorrência que poderão repercutir negativa ou positivamente sobre sua saúde física e mental. O trabalho é uma atividade inerente ao indivíduo enquanto ser social. Para os pesquisadores Dejours C., et al¹⁶², a atividade laboral é um fator de equilíbrio, de satisfação e de desenvolvimento pessoal, mas pode também representar um fator de infelicidade e de envelhecimento e causador de doenças.

A fadiga traz diversas implicações, tanto para o indivíduo, quanto para o empregador, bem como para a economia, além de tornar a SFC um considerável fardo para a saúde pública. Para os empregados podemos destacar: os indivíduos podem achar difícil desempenhar suas obrigações de trabalho de acordo com seu padrão usual, podem ter períodos de ausência por doença e em casos graves podem não conseguir continuar trabalhando, resultando em perda de seu sustento. Já para o empregador, temos: aumento dos níveis de ausência por doença¹⁷ comprometimento do desempenho, tanto físico quanto cognitivo¹⁸ e possivelmente um risco aumentado de lesões ocupacionais.¹⁹ Em relação à economia: a fadiga crônica e SFC, na atenção primária, impõem custos econômicos substanciais à sociedade, principalmente na forma de cuidados informais (cuidados prestados por amigos e família) e perda de emprego.²⁰ Segundo um estudo americano estima-se um declínio de 37% na produtividade doméstica e uma redução de 54% na produtividade da força de trabalho entre pessoas com SFC. O valor total anual estimado de perda de produtividade nos EUA foi de US \$ 9,1 bilhões, representando aproximadamente US \$ 20.000 por pessoa com SFC.¹⁶³

O trabalho de um empregado afetado pela fadiga crônica, culmina no envolvimento dos médicos do trabalho, inevitavelmente. Pois embora o médico do trabalho não seja normalmente o principal impulsionador da terapia de coordenação, é possível que ele seja capaz de contribuir decisivamente para o processo terapêutico, no intuito de assessorar estes pacientes em questões como recrutamento, aptidão para o trabalho, ausência de doença, reabilitação e se necessário aposentadoria médica.¹⁶⁴ É importante ainda, dentro das organizações que os diferentes profissionais criem parcerias, para que juntos reflitam sobre o problema da fadiga e delimitem ações a curto, médio e a longo prazo. Uma vez que com este nível de impacto, é importante que estejam bem informados sobre a SFC, para que possam fornecer conselhos precisos de saúde ocupacional aos pacientes e em conjunto com as outras estruturas de promoção da saúde do

trabalhador, que já existem dentro das organizações, possam realizar de uma maneira multidisciplinar, trabalhos em equipes para saber lidar com o problema.¹⁶⁵

4 CONCLUSÃO

Diante do exposto, podemos concluir no que tange os aspectos biológicos os instrumentos de mensuração da fadiga, na grande maioria estão principalmente baseados no auto relato dos sintomas. Salientamos a ausência de um marcador objetivo consistentemente associado à fadiga. Ressaltamos que a fadiga está relacionada a alguns aspectos biológicos, sendo que os mais relevantes são as citocinas e toda sua cadeia de ações, dentre outras cascatas inflamatórias. Concluimos também que em relação à Síndrome da Fadiga Crônica ainda não há etiologia bem estabelecida, mas podemos destacar alguns fatores que podem contribuir: fatores genéticos, epigenéticos, imunológicos, infecciosos, psicossociais, psiquiátricos e neurológicos. Percebe-se que a fadiga apresenta uma variação circadiana bem definida, e a pobre qualidade do sono está associada com fadiga e, portanto, distúrbios do sono deveriam ser mais bem avaliados e tratados. Destaca-se ainda, que o objetivo da investigação laboratorial é excluir outras condições que podem causar a fadiga. Os exames recomendados para avaliação inicial são: hemograma, velocidade de sedimentação eritrocitária (VSG), hormônio tireoide estimulante (TSH), Eletrólitos (sódio, potássio, cálcio e fosfato), transaminases, exame de urina (proteína, sangue e glicose). Notamos também que, os objetivos primários do tratamento consistem em aliviar os sintomas e maximizar a capacidade funcional dos pacientes. Os tratamentos disponíveis evidenciaram efetividade mas não garantem remissão completa dos sintomas de forma isolada. Portanto é notória a necessidade de mais pesquisas nessa área específica afim de melhor definição do tratamento adequado.

Podemos afirmar em relação aos aspectos sociais a existência de grupos de risco mais susceptíveis à fadiga crônica, que incluem trabalhadores da área de saúde, aviação, veteranos de guerra, pessoas com classe social mais baixa e outras pessoas com longas jornadas de trabalho. Visando a promoção da saúde e da qualidade de vida dos trabalhadores é fundamental que, mesmo que de forma subjetiva, estratégias clínicas sejam criteriosamente tomadas, exigindo uma abordagem interdisciplinar e com a gestão participativa dos trabalhadores com consequente ampliação entendimento do processo de adoecimento e todos os fatores inerentes ao bem estar. Observamos ainda que em sua grande maioria os fatores de propensão ao aparecimento da fadiga indicam que a estrutura atual do trabalho (longa jornada, pressão por produção, falta de autonomia, pouco tempo para descanso e férias) e condições como alternância de turnos, riscos físicos, complexidade da atividade, postura durante a execução, entre outras, favorecem o aparecimento da fadiga, a qual pode manifestar-se em trabalhadores

de diferentes tipos de atividade, desde os operários até os profissionais da saúde. Por fim, concluímos que a fadiga traz diversas implicações, tanto para o indivíduo, quanto para o empregador, bem como para a economia, além de tornar a SFC um considerável fardo para a saúde pública.

5 REFERÊNCIAS

1. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. The lancet [periódicos na internet]. 2004 Mar [acesso em 23 jan 2019]; 363(9413):978-88. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15043967>
2. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Archives of neurology [periódicos na internet]. 1989 Oct [acesso em 12 dez 2018];46(10):1121-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2803071>
3. Gold D, Bowden R, Sixbey J, Riggs R, Katon WJ, Ashley R, Obrigewitch R, Corey L. Chronic fatigue: a prospective clinical and virologic study. JAMA [periódicos de internet]. 1990 Jul [acesso em 23 jan 2019];264(1):48-53. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2162397>
4. Zorzanelli RT. A síndrome da fadiga crônica: apresentação e controvérsias. Psicol estud [periódicos na internet]. 2010 Mar [acesso em 23 jan 2019];15(1):65-71. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-73722010000100008&script=sci_abstract
5. Fukuda K, Strauss SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. Journal Of Chronic Fatigue Syndrome [periódicos na internet]. 1995 Jan [acesso em 23 jan 2019];1(2):67-84. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7978722>
6. Gotts ZM, Deary V, Newton J, Van der Dussen D, De Roy P, Ellis JG. Are there sleep-specific phenotypes in patients with chronic fatigue syndrome? A cross-sectional polysomnography analysis. BMJ open [periódicos na internet]. 2013 May [acesso em 18 fev 2019];3(6):53-73. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/3/6/e002999>
7. Wessely S. Chronic fatigue syndrome: a 20th century illness?. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health. 1997 Jan [acesso em 18 fev 2019];23 (3) :17-34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9456063>
8. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR, McCready W, Huang CF, Plioplys S. A community-based study of chronic fatigue syndrome. Archives of internal medicine [periódicos na internet]. 1999 Oct [acesso em 16 fev 2019];159(18):2129-37. Disponível em: https://www.jstor.org/stable/40966699?seq=1#page_scan_tab_contents

9. Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC, Unger ER, Emmons C, Randall B, Stewart JA, Abbey S, Jones JF, Gantz N, Minden S. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Archives of internal medicine* [periódicos na internet]. 2003 Jul [acesso em 29 jan 2019];163(13):1530-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860574>
10. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, Staines D, Powles AP, Speight N, Vallings R, Bateman L. Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria. *Journal of internal medicine* [periódicos na internet]. 2011 Oct [acesso em 04 feb 2019];270(4):327-38. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3427890/>
11. Whiting P, Bagnall AM, Sowden AJ, Cornell JE, Mulrow CD, Ramírez G. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Jama* [periódicos na internet]. 2001 Sep [acesso em 22 jan 2019];286(11):1360-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11560542>
12. Ranjith G. Epidemiology of chronic fatigue syndrome. *Occupational Medicine* [periódicos na internet]. 2005 Jan [acesso em 18 feb 2019];55(1):13-9. Disponível em: <https://academic.oup.com/occm/article/55/1/13/1392382>
13. Cox BD, Blaxter M, Buckle AL, Fenner NP, Golding JF, Gore M, Huppert FA, Nickson J, Roth SM, Stark J, Wadsworth ME. The health and lifestyle survey. Preliminary report of a nationwide survey of the physical and mental health, attitudes and lifestyle of a random sample of 9,003 British adults. Health Promotion Research Trust; 1987 [acesso em 15 mar 2019]. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/The-health-and-lifestyle-survey.-Preliminary-report-Cox-Blaxter/5d9df57bc61df95b05d1ddbc82e975e531ccb545>
14. Fuhrer R, Wessely S. The epidemiology of fatigue and depression: a French primary-care study. *Psychological medicine* [periódico na internet]. 1995 Sep [acesso em 17 jan 2019];25(5):895-905. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8588008>
15. Oliveira JR, Viganó MG, Lunardelli MC, Canêo LC, Goulart Júnior E. Fadiga no trabalho: como o psicólogo pode atuar?. *Psicologia em Estudo* [periódico na internet]. 2010 Sep [acesso em 22 feb 2019] :633-8. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-73722010000300021&script=sci_abstract&tlng=pt

16. Oliniski SR, Rothbarth S, Ulbrich EM, Felisbino K. A fadiga no trabalho em saúde: revisão bibliográfica [Apresentação no Congresso Brasileiro de Enfermagem, 2005 nov 1-15; Goiânia, Brasil].
17. Janssen N, Kant IJ, Swaen GM, Janssen PP, Schröer CA. Fatigue as a predictor of sickness absence: results from the Maastricht cohort study on fatigue at work. *Occupational and environmental medicine* [periódico na internet]. 2003 Jun [acesso em 23 feb 2019];60(1):71-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1765725/>
18. Van Amelsvoort LG, Kant IJ, Beurskens AJ, Schröer CA, Swaen GM. Fatigue as a predictor of work disability. *Occup Environ Med* [periódico na internet]. 2002 Oct [acesso em 18 jan 2019];59(10):712-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12356934>
19. Swaen GM, Van Amelsvoort LG, Bültmann U, Kant IJ. Fatigue as a risk factor for being injured in an occupational accident: results from the Maastricht Cohort Study. *Occupational and environmental medicine* [periódico na internet]. 2003 Jun [acesso em 01 mar 2019];60(suppl 1):88-92. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12782753>
20. McCrone P, Darbishire L, Ridsdale L, Seed P. The economic cost of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome in UK primary care. *Psychological Medicine* [periódico na internet]. 2003 Feb [acesso em 18 jan 2019];33(2):253-61. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12622304>
21. Araújo M. A Bíblia Sagrada. São Paulo (SP): Manole; 1995.
22. Ramazzini B. De morbis artificum diatriba, 1700. São Paulo: Fundacentro. 2000.
23. Rosen G. Da polícia médica à medicina social: ensaios sobre a história da assistência médica. Rio de Janeiro: Graal, 1980.
24. Bitencourt CL, Quelhas OL. Histórico da evolução dos conceitos de segurança. [Apresentação no Encontro Nacional de Engenharia de Produção; 1998; Niterói, Brasil].
25. Fausto B. Trabalho e conflito social (1890-1920). 2.ed. São Paulo: Companhia das letras; 2016.
26. VITACA RODRIGUES PF, BARROS BELLINI MI. A Organização do Trabalho e as Repercussões na Saúde do Trabalhador e de sua Família. *Textos & Contextos* [periódico na internet]. 2010 jun [acesso em 25 jan 2019];9(2). Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/fass/article/view/7458/5794>

27. Medici AC. Economia e financiamento do setor saúde no Brasil: balanços e perspectivas do processo de descentralização. São Paulo: Universidade de São Paulo;1994.
28. Bertolozzi MR, Greco RM. As políticas de saúde no Brasil: reconstrução histórica e perspectivas atuais. Revista da Escola de Enfermagem da USP [periódico na internet]. 1996 Dec [acesso em 15 feb 2019];30(3):380-98. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0080-62341996000300004&script=sci_abstract&tlng=pt
29. Carvalho BG, MARTIN GB, Cordoní Jr L. A organização do sistema de saúde no Brasil. Bases da saúde coletiva. Londrina: Ed. UEL; 2001.
30. Belinati W. Avaliação crítica do aumento da capacidade operativa dos serviços de saúde ao nível primário, Londrina, 1986-1992. Tese [Doutorado em Saúde Pública] – Universidade de São Paulo; 1994.
31. Cordoní Junior L, Donnangelo MCF. Medicina comunitaria. Emergencia e desenvolvimento na sociedade brasileira. 1979 .
32. Finkelman J. Caminhos da saúde pública no Brasil. Rio de Janeiro; Editora FIOCRUZ; 2002.
33. Brasil. Constituição (1998). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal; 1988.
34. Brasil. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. 1990; 18055:59.
35. Brasil. Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990. Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências. 1990; 25694.
36. Brasil. Emenda Constitucional nº 29, de 13 de setembro de 2000. Altera os arts. 34, 35, 156, 160, 167 e 198 da Constituição Federal e acrescenta artigo ao Ato das Disposições Constitucionais Transitórias, para assegurar os recursos mínimos para o financiamento das ações e serviços públicos de saúde. 2000; 1:2.
37. Westphal M. Capela em ação e a gestão integrada e participativa de políticas públicas. Relatório Técnico. São Paulo: Fapesp; 2008.
38. Da Cunha AG. Dicionário etimológico da língua portuguesa. São Paulo: Lexikon Editora; 2019.

39. Corrêa de Faria Mota DD, Lopes Monteiro da Cruz DD, Andrucio de Mattos Pimenta C. Fadiga: uma análise do conceito. *Acta Paulista de Enfermagem* [periódico na internet]. 2005 jun [acesso em 23 feb 2019];18(3): 285-93. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-21002005000300009&script=sci_abstract&tlng=pt
40. Rogers BL, Knafl KA. *Concept development in nursing. Foundations, techniques, and applications*. 2 ed. São Paulo: Editora Saunders; 2000.
41. Walker LO, Avant KC. *Strategies for Theory Construction in Nursing*, 3.ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1995
42. Nail LM, Winningham ML. Fatigue and weakness in cancer patients: the symptom experience. *Semin Oncol Nurs* [periódico na internet]. 1995 Nov [acesso em 15 jan 2019];11(4):272-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8578035>
43. Krupp LB, Pollina DA. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Current opinion in neurology* [periódico na internet]. 1996 Dec [acesso em 22 feb 2019];9(6):456-60. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9007405>
44. Norheim KB, Jonsson G, Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology* [periódico na internet]. 2011 Feb [acesso em 25 feb 2019];50(6):1009-18. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285230>
45. Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, Kitchen K, Tipler S, Pope D, Hehir M. Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Care & Research* [periódico na internet]. 2005 Oct [acesso em 08 feb 2019];53(5):697-702. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16208668>
46. Berrios GE. Feelings of fatigue and psychopathology: a conceptual history. *Comprehensive psychiatry* [periódico na internet]. 1990 Mar [acesso em 18 mar 2019];31(2):140-51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2178863>
47. Borish LC, Steinke JW. 2. Cytokines and chemokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [periódico na internet]. 2003 Feb [acesso em 24 jan 2019];111(2):460-75. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488914001967>
48. Hutchinson MR, Shavit Y, Grace PM, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Exploring the neuroimmunopharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signaling and their implications for opioid analgesia. *Pharmacological reviews*

- [periódico na internet]. 2011 Sep [acesso em 19 feb 2019];63(3):772-810. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21752874>
49. Viviani B, Bartesaghi S, Gardoni F, Vezzani A, Behrens MM, Bartfai T, Binaglia M, Corsini E, Di Luca M, Galli CL, Marinovich M. Interleukin-1 β enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *Journal of Neuroscience* [periódico na internet]. 2003 Sep [acesso em 15 feb 2019];23(25):8692-700. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14507968>
50. Zhang Y, Lin M, Zhang S, Wang Z, Jiang L, Shen J, Bai J, Gao F, Zhou M, Chen Q. NF- κ B-dependent cytokines in saliva and serum from patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese population. *Cytokine* [periódico na internet]. 2008 Feb [acesso em 03 mar 2019];41(2):144-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222093>
51. Adler MW, Rogers TJ. Are chemokines the third major system in the brain?. *Journal of leukocyte biology* [periódico na internet]. 2005 Dec [acesso em 22 jan 2019];78(6):1204-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204637>
52. Hart BL. Biological basis of the behavior of sick animals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [periódico na internet]. 1988 Jun [acesso em 22 jan 2019];12(2):123-37. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050629>
53. Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain, behavior, and immunity* [periódico na internet]. 2007 Feb [acesso em 18 mar 2019];21(2):153-60. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17088043>
54. Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clinical and experimental rheumatology* [periódico na internet]. 2002 Sep [acesso em 25 feb 2019];20(5; Suppl 27):S1-13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14989423>
55. Maier SF. Bi-directional immune-brain communication: implications for understanding stress, pain, and cognition. *Brain, behavior, and immunity* [periódico na internet]. 2003 Apr [acesso em 12 jan 2019];17(2):69-85. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12676570>
56. Quan N, Banks WA. Brain-immune communication pathways. *Brain, behavior, and immunity* [periódico na internet]. 2007 Aug [acesso em 03 mar 2019];21(6):727-35. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17604598>
57. Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN, Maecker HT, Rosenberg-Hasson Y, Valencia IJ, Chu L, Younger JW, Tato CM, Davis MM. Cytokine signature associated with disease

- severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [periódico na internet]. 2017 Aug [acesso em 18 feb 2019];114(34):E7150-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28760971>
58. Wessely S, Sharpe M, Hotopf M. *Chronic fatigue and its syndromes*. Oxford: Oxford University Press; 1998.
59. Wessely, S. Neurasthenia and fatigue syndromes. In G. Berrios & R. Porter. *A history of clinical Psychiatry: the origins and history of psychiatry disorders*. London: The Athlone Press; 1995.p.509-32
60. Dowsett EG, Colby J. Long-term sickness absence due to ME/CFS in UK schools: an epidemiological study with medical and educational implications. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* [periódico na internet]. 1997 Jan [acesso em 22 feb 2019];3(2):29-42. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J092v03n02_04
61. Manu P. *The psychopathology of functional somatic syndromes: neurobiology and illness behavior in chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, Gulf War illness, irritable bowel, and premenstrual dysphoria*. Reino Unido: Routledge; 2004.
62. Wallace DJ, Clauw DJ, editors. *Fibromyalgia and other central pain syndromes*. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
63. Public Health Service, US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Syndrome CF*. Atlanta: National Center for Infectious Disease; 1998.
64. Rangel L, Garralda ME, Jeffs J, Rose G. Family health and characteristics in chronic fatigue syndrome, juvenile rheumatoid arthritis, and emotional disorders of childhood. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* [periódico na internet]. 2005 Feb [acesso em 19 feb 2019];44(2):150-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15689728>
65. Endicott NA. Chronic fatigue syndrome in private practice psychiatry: Family history of physical and mental health. *Journal of Psychosomatic Research* [periódico na internet]. 1999 Oct [acesso em 19 feb 2019];47(4):343-54. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10616228>
66. Saiki T, Kawai T, Morita K, Ohta M, Saito T, Rokutan K, Ban N. Identification of marker genes for differential diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Molecular Medicine* [periódico na internet]. 2008 Sep [acesso em 03 mar 2019];14(9-10):599-607. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18596870>

67. Gow JW, Hagan S, Herzyk P, Cannon C, Behan PO, Chaudhuri A. A gene signature for post-infectious chronic fatigue syndrome. *BMC medical genomics* [periódico na internet]. 2009 Dec [acesso em 25 jan 2019];2(1):38. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2716361/>
68. Fang H, Xie Q, Boneva R, Fostel J, Perkins R, Tong W. Gene expression profile exploration of a large dataset on chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics* [periódico na internet]. 2006 Apr [acesso em 18 feb 2019];7(3):429-40. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16610953>
69. Schlauch KA, Khaiboullina SF, De Meirleir KL, Rawat S, Petereit J, Rizvanov AA, Blatt N, Mijatovic T, Kulick D, Palotas A, Lombardi VC. Genome-wide association analysis identifies genetic variations in subjects with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Translational psychiatry* [periódico na internet]. 2016 Feb [acesso em 25 jan 2019];6(2). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26859813>
70. Trivedi MS, Oltra E, Sarria L, Rose N, Beljanski V, Fletcher MA, Klimas NG, Nathanson L. Identification of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome-associated DNA methylation patterns. *PloS one* [periódico na internet]. 2018 Jul [acesso em 23 jan 2019] 23;13(7). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30036399>
71. de Vega WC, McGowan PO. The epigenetic landscape of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: deciphering complex phenotypes. *Epigenomics* [periódico na internet]. 2017 Nov [acesso em 12 mar 2019];9(11):1337-40. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29043854>
72. Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M, Scheibenbogen C. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome—evidence for an autoimmune disease. *Autoimmunity reviews* [periódico na internet]. 2018 Jun [acesso em 22 feb 2019];17(6):601-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29635081>
73. Glassford JA. The neuroinflammatory etiopathology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Frontiers in physiology* [periódico na internet]. 2017 Feb [acesso em 28 jan 2019] 17;8:88. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28261110>
74. Landay AL, Lennette ET, Jessop C, Levy JA. Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *The Lancet* [periódico na internet]. 1991 Sep [acesso

- em 18 feb 2019];338(8769):707-12.Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1679864>
75. Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA. Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *Journal of clinical microbiology* [periódico na internet]. 1990 Jun [acesso em 03 mar 2019];28(6):1403-10. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC267940/>
76. Tirelli U, Marotta G, Improta S, Pinto A. Immunological abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. *Scandinavian journal of immunology* [periódico na internet]. 1994 Dec [acesso em 05 feb 2019];40(6):601-8. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7997849>
77. Mensah F, Bansal A, Berkovitz S, Sharma A, Reddy V, Leandro MJ, Cambridge G. Extended B cell phenotype in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a cross-sectional study. *Clinical & Experimental Immunology* [periódico na internet]. 2016 May [acesso em 17 jan 2019];184(2):237-47. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646713>
78. Hafler DA, Fox DA, Manning ME, Schlossman SF, Reinherz EL, Weiner HL. In vivo activated T lymphocytes in the peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* [periódico na internet]. 1985 May [acesso em 22 feb 2019];312(22):1405-11. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2985995>
79. Brenu EW, Van Driel ML, Staines DR, Ashton KJ, Hardcastle SL, Keane J, Tajouri L, Peterson D, Ramos SB, Marshall-Gradisnik SM. Longitudinal investigation of natural killer cells and cytokines in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Journal of translational medicine* [periódico na internet]. 2012 Dec [acesso em 15 feb 2019];10(1):88. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3464733/>
80. Curriu M, Carrillo J, Massanella M, Rigau J, Alegre J, Puig J, Garcia-Quintana AM, Castro-Marrero J, Negredo E, Clotet B, Cabrera C. Screening NK-, B-and T-cell phenotype and function in patients suffering from Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of translational medicine* [periódico na internet]. 2013 Dec [acesso em 19 jan 2019];11(1):68. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3614537/>
81. Komaroff AL, Cho TA. Role of infection and neurologic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Semin Neurol* [periódicos na internet]. 2011 Jul [acesso em 22 dez 2018];31

- (03): 325-337. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0031-1287654>
82. Blomberg J, Gottfries CG, Elfaitouri A, Rizwan M, Rosén A. Infection elicited autoimmunity and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an explanatory model. *Front Immunol* [periódicos na internet]. 2018 Feb [acesso em 22 dez 2018];15(9):229. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00229>
83. Engleberg, N. Chronic Fatigue Syndrome. In *infectious diseases*. Edited by Mandell, Douglas, Bennett. Buenos Aires: Ed. Panamericana;2002. 1871-1877.
84. Fernández AA, Martín ÁP, Martínez MI, Bustillo MA, Hernández FJ, de la Cruz Labrado J, Peñas RD, Rivas EG, Delgado CP, Redondo JR, Giménez JR. Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. *BMC psychiatry* [periódicos na internet]. 2009 Oct [acesso em 22 dez 2018];9(1):S1. Disponível em: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-9-S1-S1>
85. Kondo K. Human herpesvirus latency and fatigue. *Uirusu* [periódicos na internet]. 2005 Jun [acesso em 23 dez 2018];55(1):9-17. Disponível em: <https://europepmc.org/abstract/med/16308525>
86. Griffith JP, Zarrouf FA. A systematic review of chronic fatigue syndrome: don't assume it's depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* [periódicos na internet]. 2008 [acesso em 23 dez 2018];10(2):120. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2292451/>
87. Jacobsen PB, Donovan KA, Weitzner MA. Distinguishing Fatigue and Depression in. *Semin Clin Neuropsychiatry* [periódicos na internet]. 2003 Oct [acesso em 26 dez 2018];8(4):229-240. Disponível em: <http://www.cas.usf.edu/~jacobsen/fatigue%20&%20depression.pdf>
88. Segal B, Thomas W, Rogers T, Leon JM, Hughes P, Patel D, Patel K, Novitzke J, Rohrer M, Gopalakrishnan R, Myers S. Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care & Research* [periódicos na internet]. 2008 Dec [acesso em 26 dez 2018];59(12):1780-7. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.24311>
89. Nater UM, Jones JF, Lin JM, Maloney E, Reeves WC, Heim C. Personality features and personality disorders in chronic fatigue syndrome: a population-based study. *Psychother Psychosom* [periódicos na internet]. 2010 [acesso em 27 dez 2018];79(5):312-8. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/319312>

90. Ortega F, Zorzanelli R. Neuroimaging and the case of chronic fatigue syndrome. *Cien Saude Colet* [periódicos na internet]. 2011 Apr [acesso em 27 dez 2018];16(4):2123-32. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232011000400012&script=sci_arttext&tlng=pt
91. Schwartz RB, Garada BM, Komaroff AL, Tice HM, Gleit M, Jolesz FA, Holman BL. Detection of intracranial abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome: comparison of MR imaging and SPECT. *AJR* [periódicos na internet]. 1994 Apr [acesso em 28 dez 2018];162(4):935-41. Disponível em: <https://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/ajr.162.4.8141020>
92. Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F. The hypothalamo–pituitary–adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress* [periódicos na internet]. 2007 Jan 1 [acesso em 28 dez 2018];10(1):13-25. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10253890601130823>
93. Morris G, Anderson G, Maes M. Hypothalamic-pituitary-adrenal hypofunction in myalgic encephalomyelitis (ME)/chronic fatigue syndrome (CFS) as a consequence of activated immune-inflammatory and oxidative and nitrosative pathways. *Molecular neurobiology* [periódicos na internet]. 2017 Nov [acesso em 28 dez 2018];54(9):6806-19. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-016-0170-2>
94. Saury JM. The role of the hippocampus in the pathogenesis of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Med Hypotheses* [periódicos na internet]. 2016 Jan [acesso em 29 dez 2018];86:30-8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987715004478>
95. Morriss R, Sharpe M, Sharpley AL, Cowen PJ, Hawton K, Morris J. Abnormalities of sleep in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ* [periódicos na internet]. 1993 May [acesso em 29 dez 2018];306(6886):1161-4. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/306/6886/1161.short>
96. Morriss RK, Wearden AJ, Battersby L. The relation of sleep difficulties to fatigue, mood and disability in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* [periódicos na internet]. 1997 Jun 1 [acesso em 29 dez 2018];42(6):597-605. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022399997898959>
97. Mariman AN, Vogelaers DP, Tobback E, Delesie LM, Hanouille IP, Pevernagie DA. Sleep in the chronic fatigue syndrome. *Sleep Med Rev* [periódicos na internet]. 2013 Jun [acesso em 30 dez 2018];17(3):193-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23046847>

98. Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep: Journal of Sleep and Sleep Disorders Research* [periódicos na internet]. 2002 Feb [acesso em 30 dez 2018];25(1):18-24. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/record/2002-12712-004>
99. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Neuropsychiatry Clin Neurosci* [periódicos na internet]. 2003 Nov [acesso em 2 jan 2019];15(4):454-5. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/242c/d7cd847764f5eb5e90ffa0f3372c49062646.pdf>
100. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* [periódicos na internet]. 1998 Feb [acesso em 2 jan 2019];92(4):573-85. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867400809496>
101. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao XB, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg EL, Gautvik VT, Bartlett F2, Frankel WN. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *National Academies Press* [periódicos na internet]. 1998 Jan [acesso em 3 jan 2019];95(1):322-7. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/95/1/322.short>
102. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* [periódicos na internet]. 2002 Aug [acesso em 3 jan 2019];3(8):591. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn895>
103. Alóe F, Azevedo AP, Hasan R. Sleep-wake cycle mechanisms. *Braz J Psychiatry* [periódicos na internet]. 2005 May [acesso em 4 de jan de 2019];27:33-9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462005000500007&script=sci_arttext&tlng=es
104. Martinez D, Lenz MD, Menna-Barreto LS. Diagnóstico dos transtornos do sono relacionados ao ritmo circadiano. *J Bras Pneumo* [periódicos na internet]. 2008 mar [acesso em 4 jan 2019];34(3):173-180. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v34n3/v34n3a08>
105. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* [periódicos na internet]. 2002 Aug [acesso em 16 jan 2019];347(7):498-504. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181405>
106. Martins AB, Tufik S, Moura SM. Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Bras Pneumo* [periódicos na internet]. 2007 Feb [acesso em 18 jan

- 2019];33(1):93-100. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132007000100017&script=sci_arttext
107. Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int* [periódicos na internet]. 2006 Jan [acesso em 17 jan 2019];23(1-2):21-37. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07420520500464361>
108. Mauk MD, Buonomano DV. The neural basis of temporal processing. *Rev Neurosci* [periódicos na internet]. 2004 Jul [acesso em 15 jan 2019];27:307-40. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144247>
109. Herzog ED, Schwartz WJ. Invited Review: A neural clockwork for encoding circadian time. *J Appl Physiol* [periódicos na internet]. 2002 Jan [acesso em 13 jan 2019];92(1):401-8. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/abs/10.1152/jappphysiol.00836.2001>
110. Scheer FA, Czeisler CA. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. *Sleep Med Rev* [periódicos na internet]. 2005 Feb [acesso em 12 fev 2019];9(1):5-9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S108707920400111X?via%3Dihub>
111. Hastings MH, Herzog ED. Clock genes, oscillators, and cellular networks in the suprachiasmatic nuclei. *J Biol Rhythms* [periódicos na internet]. 2004 Oct [acesso em 11 jan 2019];19(5):400-13. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0748730404268786>
112. Martinez D, Lenz MD. Circadian rhythm sleep disorders. *Indian J Med Res* [periódicos na internet]. 2010 fev [acesso em 20 dez 2018];131(2): 41-149. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308739>
113. Viana CF, Pradella-Hallinan M, Quadros AA, Marin LF, Oliveira AS. Circadian variation of fatigue in both patients with paralytic poliomyelitis and post-polio syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* [periódicos na internet]. 2013 Jul [acesso em 19 de dez 2018];71(7):442-5. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-282X2013000700442&script=sci_arttext&tlng=es
114. Bjørklund G, Dadar M, Pen JJ, Chirumbolo S, Aaseth J. Chronic fatigue syndrome (CFS): Suggestions for a nutritional treatment in the therapeutic approach. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [periódicos na internet]. 2019 Jan [acesso em 13 fev 2019];109:1000-7. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218342987>
115. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Naschitz S, Musafia-Priselac R, Shaviv N, Fields M, Isseroff H, Norheim KB, Jonsson G and Omdal. Biological mechanisms of chronic fatigue. *J Rheumatol* [periódicos na internet]. 2011 [acesso em 15 jan 2019];50:1009-1018. Disponível em: <http://www.jrheum.org/content/28/6/1356.short>

116. Ridsdale L, Evans A, Jerrett W, Mandalia S, Osler K, Vora H. Patients with fatigue in general practice: a prospective study. *BMJ* [periódicos na internet]. 1993 Jul [acesso em 15 jun 2018];307(6896):103-6. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/307/6896/103.short>
117. Workin Group of the Royal Australasian College of Physicians. Chronic fatigue syndrome: Clinical practice guidelines. *Med J Aust* [periódicos na internet]. 2002 may [acesso em 16 ago 2018];176: S23-56. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12056987>
118. Beck, J. S. *Terapia Cognitivo-comportamental (Teoria e Prática)*. Porto Alegre: ARTMED EDITORA S.A.; 2013.
119. Deale A, Husain K, Chalder T, Wessely S. Long-term outcome of cognitive behavior therapy versus relaxation therapy for chronic fatigue syndrome: a 5-year follow-up study. *Am J Psychiatry* [periódicos na internet]. 2001 Dec [acesso em 2 nov 2018];158(12):2038-42. Disponível em: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.158.12.2038>
120. Vink M. The PACE trial invalidates the use of cognitive behavioral and graded exercise therapy in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A review. *J Neurol Neurobiol* [periódicos na internet]. 2016 [acesso em 3 ago 2018];2(3):1-2. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/0557/3e31f5b59d640f3467e93654aef5f7cd05af.pdf>
121. Maes M, Twisk FN. Chronic fatigue syndrome: Harvey and Wessely's (bio) psychosocial model versus a bio (psychosocial) model based on inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways. *BMC* [periódicos na internet]. 2010 Dec [acesso em 30 ago 2018];8(1):35. Disponível em: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-8-35>
122. Blease C, Geraghty KJ. Are ME/CFS Patient Organizations “Militant”? *J Bioeth Inq* [periódicos na internet]. 2018 Sep [acesso em 17 jan 2019];15(3):393-401. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11673-018-9866-5>
123. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [periódicos na internet]. 2016 feb [acesso em 17 mar 2018];(2). Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003200.pub4/abstract>
124. Vink M, Vink-Niese A. Graded exercise therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective and unsafe. Re-analysis of a Cochrane review. *Health Psychol Open* [periódicos na internet]. 2018 Oct [acesso em 18 mai 2018];5(2):1-12. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2055102918805187>

125. Peterson PK, Pheley A, Schroepel J, Schenck C, Marshall P, Kind A, Haugland JM, Lambrecht LJ, Swan S, Goldsmith S. A preliminary placebo-controlled crossover trial of fludrocortisone for chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med (Chic)* [periódicos na internet]. 1998 Apr 27 [acesso em 16 out 2018];158(8):908-14. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/191900>
126. Vollmer-Conna U, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D, Tymms K, Wakefield D, Dwyer J, Lloyd A. Intravenous immunoglobulin is ineffective in the treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* [periódicos na internet]. 1997 Jul [acesso em 13 set 2018];103(1):38-43. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934397900450>
127. Lloyd A, Hickie I, Wakefield D, Boughton C, Dwyer J. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* [periódicos na internet]. 1990 Nov [acesso em 13 set 2018];89(5):561-8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000293439090173B>
128. Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *BMJ* [periódicos na internet]. 2011 may [acesso em 14 out 2018];1101. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275316/>
129. Brook MG, Bannister BA, Weir WR. Interferon- α therapy for patients with chronic fatigue syndrome. *J Infect Dis* [periódicos na internet]. 1993 Sep [acesso em mar 2019];168(3):791-2. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/168/3/791/870716>
130. Vedhara K, Llewelyn MB, Fox JD, Jones M, Jones R, Clements GB, Wang EC, Smith AP, Borysiewicz LK. Consequences of live poliovirus vaccine administration in chronic fatigue syndrome. *J Neuroimmunol* [periódicos na internet]. 1997 May [acesso em 13 fev 2019];75(1-2):183-95. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165572897000325>
131. Andersson M, Bagby JR, Dyrehag LE, Gottfries CG. Effects of staphylococcus toxoid vaccine on pain and fatigue in patients with fibromyalgia/chronic fatigue syndrome. *Eur J Pain* [periódicos na internet]. 1998 Jun [acesso em 14 mar 2019];2(2):133-42. Disponível em: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/S1090-3801\(98\)90006-4](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/S1090-3801(98)90006-4)
132. Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, Jonsson M, Kron M, Gottfries CG. Treatment with staphylococcus toxoid in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome: a randomised controlled trial. *Eur J Pain* [periódicos na internet]. 2002 Dec [acesso em 12 dez

- 2018];6(6):455-66. Disponível em: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/S1090-3801\(02\)00044-7](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/S1090-3801(02)00044-7)
133. Chambers D, Bagnall AM, Hempel S, Forbes C. Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an updated systematic review. *J R Soc Med* [periódicos na internet]. 2006 Oct [acesso em 15 set 2018];99(10):506-20. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/014107680609901012>
134. 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* [periódicos na internet]. 2009 Dec [acesso em 19 ago 2018];9(1):28. Disponível em: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-9-28>
135. Fluge Ø, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, Sapkota D, Næss H, Dahl O, Nyland H, Mella O. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PloS one* [periódicos na internet]. 2011 Oct [acesso em 21 ago 2018];6(10):e26358. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0026358>
136. Cleare AJ, Heap E, Malhi GS, Wessely S, O'Keane V, Miell J. Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial. *The Lancet* [periódicos na internet]. 1999 Feb [acesso em 17 jan 2019];353(9151):455-8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673698040744>
137. McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, Demitrack M, Sharma G, Deloria M, Garcia-Borreguero D, Blackwelder W, Straus SE. Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Jama* [periódicos na internet]. 1998 Sep [acesso em 23 fev 2018];280(12):1061-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9757853>
138. Rowe PC, Calkins H, DeBusk K, McKenzie R, Anand R, Sharma G, Cuccherini BA, Soto N, Hohman P, Snader S, Lucas KE. Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Jama* [periódicos na internet]. 2001 Jan [acesso em 25 jun 2018];285(1):52-9. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/193426>
139. Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, Bobbaers H. Does methylphenidate reduce the symptoms of chronic fatigue syndrome?. *Am J Med* [periódicos na internet]. 2006 Feb [acesso em jul 2018];119(2):167-e23. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000293430500656X>

140. Peterson PK, Pheley A, Schroepel J, Schenck C, Marshall P, Kind A, Haugland JM, Lambrecht LJ, Swan S, Goldsmith S. A preliminary placebo-controlled crossover trial of fludrocortisone for chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med (Chic)* [periódicos na internet]. 1998 Apr [acesso em 16 abr 2019];158(8):908-14. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/191900>
141. Attree EA, Arroll MA, Dancey CP, Griffith C, Bansal AS. Psychosocial factors involved in memory and cognitive failures in people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Psychol Res Behav Manag* [periódicos na internet]. 2014 [acesso em 16 nov 2018];7:67. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3940708/>
142. Theoharides TC, Asadi S, Weng Z, Zhang B. Serotonin-selective reuptake inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs-important considerations of adverse interactions especially for the treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychopharmacol* [periódicos na internet]. 2011 Aug [acesso em 28 jan 2019];31(4):403-5. Disponível em: https://journals.lww.com/psychopharmacology/Fulltext/2011/08000/Serotonin_Selective_Reuptake_Inhibitors_and.1.aspx
143. Vercoulen JH, Hoofs MP, Bleijenberg G, Swanink CM, Vreden SG, Fennis JF, van der Meer JW, Galama JM, Zitman FG. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *The Lancet* [periódicos na internet]. 1996 Mar [acesso em 25 jan 2019];347(9005):858-61. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622391>
144. Clemons A, Vasiadi M, Kempuraj D, Kourelis T, Vantoros G, Theoharides TC. Amitriptyline and prochlorperazine inhibit pro-inflammatory mediator release from human mast cells—Possible relevance to chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychopharmacol* [periódicos na internet]. 2011 Jun [acesso em 17 mai 2018];31(3):385. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498825/>
145. Hickie IB, Wilson AJ, Wright JM, Bennett BK, Wakefield D, Lloyd AR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of moclobemide in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychiatry* [periódicos na internet]. 2000 Sep [acesso em 3 jan 2019];61(9):643-8. Disponível em: <https://europepmc.org/abstract/med/11030484>
146. Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *The Lancet* [periódicos na internet]. 1991 Mar [acesso em 13 fev 2018];337(8744):757-60. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/014067369191371Z>

147. Mawson A, Croft A. Gulf War Illness: unifying hypothesis for a continuing health problem. *Int J Environ Res Public Health* [periódicos na internet]. 2019 Jan [acesso em 24 fev 2019];16(1):111. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/1/111>
148. World Health Organization [homepage na internet]. The World Health Report 1998: Life in the 21st century a vision for all [acesso em 17 nov 2018]. Disponível em: https://www.who.int/whr/1998/en/whr98_en.pdf?ua=1
149. Organização Pan-Americana de Saúde. *La Salud en las Américas*. Washington: OPAS. 1998.
150. Robertson A. Shifting discourses on health in Canada: from health promotion to population health. *Health Promot Int* [periódicos na internet]. 1998 Jan [acesso em 15 jan 2019];13(2):155-66. Disponível em: <https://academic.oup.com/heapro/article-abstract/13/2/155/615396>
151. Buss PM. Promoção da saúde e qualidade de vida. *Cien Saude Colet* [periódicos na internet]. 2000 [acesso em 15 jan 2019];5:163-77. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csc/2000.v5n1/163-177/>
152. Rocha DG. O movimento da promoção da saúde na década de 1990: um estudo do seu desenvolvimento e difusão na saúde pública brasileira. São Paulo (SP). Tese [Doutorado em Saúde Pública]-Faculdade de Saúde Pública da USP;2001
153. Draibe, Sonia. *O Welfare State no Brasil: características e perspectivas*. Núcleo de Estudos de Políticas Públicas: Universidade Estadual de Campinas; 1993.8
154. Ogata AJ. Promoção da saúde no ambiente de trabalho. *Rev bras med trab* [periódicos na internet]. 2018 [acesso em 25 de mar 2019];16(1):1-44. Disponível em: <http://www.rbmt.org.br/export-pdf/350/v16s1a22.pdf>
155. Alves RB. Vigilância em saúde do trabalhador e promoção da saúde: aproximações possíveis e desafios. *Cad Saude Publica* [periódicos na internet]. 2003 [acesso em 17 abr 2019];19:319-22. Disponível em: https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0102-311X2003000100036&script=sci_arttext&lng=en
156. Vieira, Débora Feijó Villas Boas. *Qualidade de vida no trabalho dos enfermeiros em hospital de ensino*. Porto Alegre (RS). Tese [Mestrado em administração]- Universidade Federal do Rio Grande do Sul;1993
157. Rodrigues MC. *Qualidade de vida no trabalho: evolução e análise no nível gerencial*. Fortaleza: Fundação Edson Queirós; 1991.
158. Lacaz FA. Qualidade de vida no trabalho e saúde/doença. *Cien Saude Colet* [periódicos na internet]. 2000 [acesso em 22 abr 2019];5:151-61. Disponível em:

- https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S1413-81232000000100013&script=sci_arttext&tlng=es
159. Roberts, D. Chronic fatigue syndrome and quality of life. Patient related outcome measures [periódicos na internet]. 2018 Aug [acesso em 21 dez 2018];9:253- 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6078083/>
160. Glina DM, Rocha LE, Batista ML, Mendonça MG. Saúde mental e trabalho: uma reflexão sobre o nexos com o trabalho e o diagnóstico, com base na prática. Cad Saude Publica [periódicos na internet]. 2001 [acesso em 25 jan 2019];17:607-16. Disponível: https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0102-311X2001000300015&script=sci_arttext&tlng=es
161. Rocha LE, Debert-Ribeiro M. Trabalho, saúde e gênero: estudo comparativo sobre analistas de sistemas. Rev Saude Publica [periódicos na internet]. 2001 [acesso em 12 fev 2019];35:539-47. Disponível em: https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0034-89102001000600007&script=sci_arttext&tlng=es
162. Dejours C, Dessors D, Desrioux F. Por um trabalho, fator de equilíbrio. Revista de Administração de empresas [periódicos na internet]. 1993 Jun [acesso em 24 mar 2019];33(3):98-104. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-75901993000300009&script=sci_arttext&tlng=es
163. Reynolds KJ, Vernon SD, Bouchery E, Reeves WC. The economic impact of chronic fatigue syndrome. Cost Eff Resour Alloc [periódicos na internet]. 2004 Dec [acesso e, 26 fev 2019];2(1):4. Disponível em: <https://resource-allocation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1478-7547-2-4>
164. Mounstephen A, Sharpe M. Chronic fatigue syndrome and occupational health. Occup Med [periódicos da internet]. 1997 May [acesso em 29 abr 2018];47(4):217-27. Disponível em: <https://academic.oup.com/occmed/article-abstract/47/4/217/1430872>
165. Plus NH. Occupational aspects of the management of chronic fatigue syndrome: A national guideline. London: COI for the Department of Health. 2006 oct.