

SINDRÔME DE FADIGA CRÔNICA

MED ON LINE EDIÇÃO nº 5

1 - Definição:

Síndrome de Fadiga Crônica é uma condição clínica caracterizada por uma série de sintomas constitucionais e neuro-psiquiátricos que ocorre com diferentes manifestações. Os critérios atuais a definem como um cansaço físico e mental, de início súbito, que é exacerbado exageradamente por atividades físicas.

O paciente deve apresentar fadiga "inexplicada" por mais de 6 meses acarretando moderada incapacidade física e mental.

Sintomas

Os sintomas mais comuns são **fadiga generalizada, dor de cabeça, memória fraca com dificuldade de concentração, mialgias (dores generalizadas), artralgias (dores nas articulações), perturbação do sono e humor irritável.** Além disso faz parte do quadro **enxaquecas ocasionais, linfadenopatia (gânglios no pescoço e axilas), cansaço após o sono, depressão, fibromialgias (dores no pescoço) e síndrome do cólon irritável (diarréia).** Este quadro leva a uma substancial diminuição dos trabalhos ocupacionais, profissionais, sociais, educacionais e até das próprias atividades pessoais.

2 - Critério - diagnóstico para síndrome da fadiga crônica

1 - Fadiga

Avaliado clinicamente, fadiga persistente e inexplicada, ou recidivante, persistente durante seis meses ou mais,

- de início recente e definitivo,
- não é resultado de esforço contínuo,
- não é aliviado substancialmente através do descanso,
- resulta em redução significativa em níveis prévios de atividades profissionais, educacionais, sociais ou pessoais.

2 - Outros Sintomas

Quatro ou mais dos sintomas seguintes que são simultâneos, persistentes durante seis meses ou mais e o qual não precede a fadiga:

- **memória a curto prazo ou concentração prejudicada,**
- **dor de garganta,**
- **linfonodos doloridos (cervicais ou axilares),**
- **dor muscular- mialgias,**
- **dor poliarticular sem artrite,**
- **enxaquecas com um padrão diferente, ou severidade,**
- **acordar cansado,**
- **fraqueza pós exercício que dura mais de 24 horas.**

3 - Laboratório

Em primeiro lugar não existe diagnóstico patognomônico para a síndrome da fadiga crônica. O propósito da investigação laboratorial é excluir outras causas que provoquem fadiga. No entanto para a maioria dos pacientes é suficiente realizarmos o seguinte:

1 - História médica e exame físico.

- exame de sanidade mental, para afastar desordem neurológica ou psiquiátrica .
- exames de Sangue ,Hemograma Completo ,VHS , cálcio , fósforo , prova de funções hepáticas, renais e tiroideanas, além de um exame de urina completo .
- Outros testes podem ser sugeridos por exemplo; uma ressonância magnética nuclear para afastar esclerose múltipla.

Exemplos de condições médicas que podem explicar a fadiga e afastar o diagnóstico de síndrome de fadiga crônica.

- Condições médicas tal como hipotireoidismo, apnéia do sono, nascolepsia, medicamentos e ingestão de tóxicos.
- Diagnóstico prévio de outras enfermidades hepáticas e neoplasias.
- Desordens psiquiátricas importantes tais como depressão, doença bipolar, esquizofrenia e anorexia nervosa.
- Obesidade severa.
- Doenças hematológicas, cardio respiratórias, neuromusculares e metabólicas.

4 - Fatores de risco

Vinte e cinco pacientes com síndrome da fadiga crônica foram estudados no CDC em Atlanta nos Estados Unidos e foram comparados a um grupo-contrôle em idade, sexo e raça similares. Os pacientes foram ainda

Subdivididos quanto ao tempo de início da enfermidade, se abrupto ou gradual.

Vários fatores de risco foram avaliados num painel de sinais e sintomas bem amplos. O resultado mostrou que estatisticamente os pacientes com síndrome da fadiga crônica referiam uma sobrecarga emocional maior, sintomas nasais persistentes, infecções de ouvido e ingestão de vitaminas do complexo B durante o ano antes do início da doença mais do que os pacientes do grupo-contrôle. As mulheres que sofreram histerectomia eram também mais suscetíveis.

Alguns pacientes que referiram um início gradual da SFC foram mais suscetíveis de apresentar um quadro de stress emocional significativo, procedimentos dentários, episódios de sinusite, exposição a pesticidas e uma história de histerectomia, mais do que aqueles que referiam a enfermidade de início súbito. Neste estudo a atividade da SFC não pode ser correlacionada com a presença de asma brônquica, exposição a sol, a ventos, a tintas ou outros químicos, ingestão de leite não-fervido, viagens, ou determinadas profissões.

A conclusão é de que existe uma subdivisão da síndrome da fadiga crônica entre aqueles em que ela surge de início súbito e a de curso crônico. E estudos futuros baseados nestes subgrupos certamente virão a contribuir para a identificação dos fatores de risco baseado em stress, exposição a pesticidas e uma completa e minuciosa história médica e dentária.

5 - PESTICIDAS

Definição e Classificação:

São substâncias ou misturas de substâncias de natureza química quando destinadas a prevenir destruir ou repelir direta ou indiretamente, qualquer forma de agente patogênico ou de vida animal ou vegetal que seja nociva a animais, plantas seus produtos e subprodutos e ao homem. Os pesticidas podem ser acidentalmente inalados, deglutidos ou absorvidos pela pele. Podem ser classificados desde extremamente tóxicos (classe I A) até produtos de improvável ação nociva sob uso controlado. Os primeiros grupos de Pesticidas são organoclorados, organofosforados, carbonatos, piretróides, fumigantes e rodenticidas.

Estas substâncias chegam ao organismo humano por meio de inalação, absorção cutânea e ingestão acidental. O aparelho respiratório é a mais importante via através da qual as substâncias tóxicas penetram no organismo. A maior parte das

substâncias tóxicas entram em contato com as pessoas em seu local de trabalho sob a forma de aerodispersóides: poeiras, fumos, gases, vapores, etc... Os especialistas estimam que 90% das intoxicações ocupacionais decorram da inalação. Já a pele representa 16% do peso corporal e desempenha papel essencial na proteção do organismo contra os agentes ambientais. No homem a média de superfície cutânea é avaliada em cerca de 2 m².

Diversos solventes orgânicos particularmente os **organoclorados**, são usados na remoção de graxas e tinturas das mãos e braços. **Estes produtos são irritantes ao contato, são absorvidos rapidamente, apresentam toxicidade moderada ou acentuada e são bioacumulativos.**

Esta prática é, sem dúvida perigosa. Cada tóxico absorvido pelo organismo poderá afetar um ou mais órgãos. Há possibilidade remota da ingestão de pesticidas, principalmente com a ingestão acidental e com a falta de cuidados higiênicos individuais. São mais comuns entretanto por inalação ou absorção cutânea.

Podemos dividir em 2 tipos a classificação dos sintomas de envenenamento por Pesticidas, quanto ao tempo de exposição: em agudo e crônico, e quanto ao grau de exposição: em leve, moderado e severo. No caso em questão estamos interessados em avaliar uma possível associação entre envenenamento leve ou moderado por pesticida e síndrome de fadiga crônica.

Os sintomas vão desde aqueles que provocam efeitos muscarínicos - bradicardia, broncoespasmo, salivação, lacrimejamento, vômito, diarreia e miose - e os aqueles que provocam efeitos nicotínicos que incluem - taquicardia, hipertensão, fasciculação, midríase, fraqueza e paralisia respiratória. Os efeitos no sistema nervoso central incluem, depressão, agitação, confusão, delírio, coma, convulsão e morte.

5.a - Exposição humana a agentes tóxicos

Como dissemos acima a síndrome da fadiga crônica pela sua definição, exclui por enquanto o critério relativo a exposição à substâncias químicas tóxicas. No entanto como sua etiologia ainda não está definida pode-se especular perfeitamente que alguma substância estranha - um tóxico por exemplo - ao corpo humano seja ultimamente responsável pela sua etiologia. Para que isto aconteça, é necessário realizar um completo histórico do paciente e devemos ter cuidados para não desconsiderarmos aqueles que não tem conhecimento de terem sido expostos a agentes tóxicos. Solventes e pesticidas de organofosforados são excretados rapidamente pelo corpo e níveis séricos correspondentes só podem ser medidos imediatamente depois da exposição. É possível, porém, medir

persistentes concentrações de organoclorados como hexacloro-benzeno (HCB) diclorodifenil-tricloroetano (DDT, ou seu metabólico 1,1-dicloro-2,2-bis (p-clorofenil,eteno, DDE) no soro ou amostras de biópsia tissular. DDT e HCB são pesticidas de hidrocarbonetos clorados que formam um grupo extremamente estável de compostos lipofílicos e tem sido utilizados extensivamente ao redor do mundo para controle de peste desde os idos de 1940.

Este organoclorados não degradam prontamente no meio ambiente e são bioacumulados pelas cadeias de alimentos. Os organoclorados podem ser absorvidos pelo corpo por várias vias inclusive ingestão, absorção pela pele e inalação devido à natureza lipofílica deles, este organoclorados podem acumular nas membranas das células onde alteram a integridade da membrana e podem inibir as ligações protéicas. Os organoclorados se acumulam em altos níveis em tecidos adiposos podem também atravessar a barreira hemato-encefálica podendo provocar algum distúrbio na atividade neurológica.

As fontes destes contaminantes são desconhecidas mas podem refletir uma contaminação profissional ou ambiental. A detecção de DDE em todos os sujeitos examinados em alguns lugares da Austrália é consistente com o uso difundido de DDT na natureza e seus derivados no ambiente. O HCB também tem sido usado extensivamente na Austrália como um fungicida para a proteção de grãos armazenados. **Sua ocorrência como um contaminante na produção de outros solventes clorados (tetracloretos de carbono por exemplo)** e na produção de nitroso-emborrachado para pneus tem sido detectado. HCB e DDT são armazenados em gordura animal onde eles são muito freqüentes e estes tecidos adiposos de animais compõem uma fonte dietética importante de organoclorados na Austrália.

Os sintomas desenvolvidos por exposição prolongada a níveis baixos de organoclorados podem ser graduais e podem não estar associados necessariamente com insultos químicos. Porém, os trabalhadores com contato com inseticidas foram informados dos riscos relativamente elevado de problemas mentais que incluem neurose, depressão e problemas com o sono e uma reação aguda de stress . Outros referiram efeitos das exposições de organoclorados associado a um risco relativo elevado de câncer de mama; deterioração da função imunológica; desenvolvimento de endometriose ; aumentos significantes de aberrações cromossomiais; diminuições da fertilidade masculina, diminuições na freqüência de nascimentos e aumentos em mortes de neonatal e aumentos de defeitos congênitos na descendência de homens expostos a pesticidas .

6.a - Toxicidade por organoclorados

A exposição crônica de inseticidas organoclorados provocam danos

hepáticos e tumores nos rins em animais de experimentação, bem como alterações gástricas.

Sintomas de exposição crônica ao DDT inclui neuropatia periférica, fraqueza muscular, ansiedade, tensão, medo, perda de peso, tremores, anemia e reações alérgicas também tem sido relatadas. A exposição crônica a este grupo de organoclorado, pode resultar também em dor de cabeça, vertigem, sonolência, mal-estar geral, irritabilidade, náusea, perda de apetite, e vômitos. **Isto em parte porque todo organoclorado acumula em tecido adiposo, e pode ocorrer efeito cumulativo.** Estes sintomas podem ocorrer como sintomas progressivos severos ou como uma sensibilidade aumentada para doses agudas pequenas. Isto porque a inibição da acetilcolinesterase é permanente e pode existir um efeito cumulativo tóxico com a exposição crônica se a atividade da enzima está sendo inibida numa taxa mais rápido que o corpo sintetiza.

6.b - Toxicidade por Organofosforados

Os Organofosforados provocam um efeito retardado no sistema nervoso. Estes efeitos vão de alterações de personalidade até desordens psiquiátricas. O EEG apresenta alterações, tipo uma síndrome Parkinson-like, diminuição dos reflexos, reduzida concentração, e provocando até um retardamento mental, além de perda de memória, depressão, dificuldades de fala, ansiedade, irritabilidade, e polineuropatia periférica. Pode existir também uma polineuropatia periférica tóxica retardada.

Nenhuma seqüela neurológica foi detectado em um grupo de 45 de aplicadores masculino de pesticida agrícola que tinham tido anteriormente moderada queda nos níveis de colinesterase na ausência de intoxicação por organofosforados. Holandeses expostos a uma variedade de pesticida durante 20 anos tiveram diminuições da velocidade de condução nervosa em fibras motoras e sensoriais relacionados a dose manipulada.

Bezuglyy et al notaram que **exposição a inseticida crônica incluem redução de funções hepáticas e até mesmo cirroses hepáticas, arritmias cardíacas, problemas oculares e dermatite de contato.** Em um estudo de 65 aplicadores de pesticida, a função renal não estava afetada. Porém as mortes por desordens mentais foram aumentadas.

A exposição crônica a Pesticida foi identificada como um fator de risco para o desenvolvimento da doença de Parkinson. Níveis séricos do pesticida organoclorado estavam mais elevado em um grupo de pessoas com síndrome da fadiga crônica do que em controles saudáveis (15.9 ppb contra 6.3 ppb; $P < 0.05$). Mais que 90% dos **organoclorados** nos pacientes sintomáticos total foram

- DDE e hexaclorobenzeno.

7 - SENSIBILIDADE QUÍMICA MÚLTIPLA (SQM)

A Sensibilidade Química múltipla ou SQM, também conhecida como Enfermidade Ambiental, é uma enfermidade distinta que muitas vezes é diagnosticada secundariamente ao complexo da Síndrome de Fadiga Crônica-Fibromialgia. Basicamente é uma reação a algumas substâncias químicas. Alguns dos sintomas básicos desta enfermidade incluem espirros, dificuldades cognitivas, perturbação do sono, e problemas de coordenação motora. As causas destes sintomas são basicamente devido à incapacidade do corpo de metabolizar várias toxinas dentro nosso organismo. A SQM é uma doença muito complexa com várias etiologias e sistemas orgânicos envolvidos. **É desconhecida se esta enfermidade pode ser curada. Pacientes com SQM podem passar algum tempo com poucos ou nenhum sintoma e só então reaparecer mais tarde sem nenhuma razão ou ao menor contato ou exposição com alguma substância química que poderia ser de um simples perfume, uma loção de mão, contato com gasolina ou ar poluído (em recinto fechado ou fora).**

O problema é que estas doenças são complexas sem cura definitiva. Como muitos pacientes podem ter vários problemas mesmo por pouco tempo, poucos são tratados e isto resulta freqüentemente em curas não definitivas e são seguidos depois por doenças ou sintomas prolongados. A SQM pode ser tornar um grande problema clínico quando é diagnosticada junto com outras enfermidades.

Os fatores e causas de SQM podem incluir;

- **Exposição ou injúria química. (Exposição crônica ou há pouco tempo)**
- **Infecções primárias.**
- **Tensão.**
- **Insuficiência de vitamina ou de nutrientes (Desnutrição)**
- **Acúmulo de toxinas**
- **Alergias a alimentos.**
- **Insuficiência circulatória.**
- **Reações neurológicas deficientes.**
- **Exposição de ar poluído.**
- **Isquemia cardíaca.**
- **Cuidado médico inadequado.**

A melhor maneira de tratar esta enfermidade é encontrar um especialista em SQM e começar o tratamento logo que possível. Isso não quer dizer que você será curado mas agindo precocemente podemos prevenir uma diferença significativa em sua perspectiva em longo prazo. Eliminando Insultos específicos e adicionando vitaminas e terapias holísticas são normalmente as primeiras

condutas para combater a doença . É de responsabilidade do paciente em insistir em encontrar todos os meios para equacionar seus problemas, e fazer o que pode para ver estes problemas resolvidos.

8 - TRATAMENTO:

O primeiro passo nos casos de síndrome da fadiga crônica associados com algum tipo de pesticida é, depois de identificá-lo, promover o tratamento específico. Seja pela retirada do agente causador, seja por tratamento farmacológico específico ou dos próprios sintomas de Fadiga Crônica. É um tratamento multifatorial, que pode exigir uma equipe de especialistas. Não existe atualmente tratamento específico para a SFC. Vários medicamentos têm sido proposto mas sempre com o intento de aliviar as manifestações da enfermidade do que atacar o problema etiológico básico propriamente dito. Analgésicos, antiinflamatórios não-hormonais, antidepressivos tricíclicos, terapias cognitivas e comportamentais, bem como alguns exercícios tem sido advogados como auxiliares na terapia da SFC. Porém nenhum medicamento até agora mostrou-se uniformemente eficaz contra a enfermidade.

Recentemente Pearn et al. descreveram casos de síndrome de fadiga crônica devido a envenenamento crônico pela ingestão de ciguatera (peixes contendo ciguatoxinas). Os casos de envenenamento agudo, é dramático com parestesias, mialgias, artralgias, prostração mas já 20% dos casos de pacientes que ingerem peixes contaminados apresentam sintomas indistinguíveis da síndrome fadiga crônica. O fato de uma potente toxina dos mamíferos causar a síndrome da fadiga crônica abre uma porta para o estudo de outros agentes tóxicos provocarem uma síndrome da fadiga crônica-like.

Recentes estudos realizados por Phioplys et al AV com Amantidina e L-Carnitina no tratamento da síndrome da fadiga crônica resultaram em evidências interessantes. Como a carnitina é essencial para a produção de energia pelas mitocôndrias, e como distúrbios da função da mitocôndria provoca fadiga, a L-Carnitina foi dado aos pacientes com síndrome da fadiga crônica e resultou em melhoria clínica estatisticamente comprovada. Amantadina não foi tolerada pelos pacientes e não promoveu nenhum benefício aos pacientes que fizeram uso deste medicamento.

A conclusão foi de que L-carnitina é um medicamento seguro, bem tolerado, provoca melhoria nos pacientes na maioria dos sintomas que apresentaram. Sendo assim e como não há contra-indicações ao uso de L-Carnitina cremos que um teste com este medicamento merece ser testado em alguns pacientes selecionados com a SFC.

Mais recentemente ainda o FDA aprovou um protocolo para tratar pacientes com

síndrome da fadiga crônica com um medicamento novo que tem capacidade de restaurar as funções físicas e cognitivas destes pacientes. Cerca de 500.000 à 2.000.000 de pacientes sofrem da síndrome da fadiga crônica nos EEUU. O mecanismo de ação do AMPLIGEN não são conhecidos mas os estudos determinarão se os sintomas mais comuns como fadiga, problemas de concentração e de memória, sintomas de gripe, artralguas, mialgias, perturbações do sono serão afetadas positivamente antes de serem liberados para a venda ao público em geral.

Cinco Hospitais dos Estados Unidos receberam aprovação para participar do teste do protocolo de tratamento para pacientes com Síndrome da Fadiga Crônica com o - Ampligen - aprovado pelo FDA. Além dos cinco locais aprovados, uns doze locais adicionais estão sendo considerados para serem aprovados a tratar os pacientes de CFS com Ampligen, desenvolvido por HemispheRx Biopharma, Inc., e que teria o potencial de restabelecer parte das funções físicas e cognitivas afetadas dos pacientes com Síndrome da Fadiga Crônica. Esta é a primeira vez que se aprova um medicamento, em regime experimental para tratar da Síndrome da Fadiga Crônica.

Os pacientes serão tratados com duas infusões da droga semanal e realizarão vários testes laboratoriais para controle. O programa de tratamento nos E.U.A. serão dirigidos inicialmente para os pacientes mais gravemente atacados pela enfermidade. E a duração do tempo de tratamento será de 24 semanas seguido rigorosamente por avaliações médicas periódicas.

Entretanto, vendas do medicamento Ampligen já começou em Montreal e Vancouver sob a coordenação do Programa Canadense de Lançamento de Droga Emergencial.

9 - CONCLUSÃO

Como a síndrome da fadiga crônica é por definição uma síndrome de caráter crônico, qualquer analogia que possamos ter ou vir a fazer com agentes etiológicos químicos ou tóxicos seria com contato prolongado no caso com os pesticidas. Várias pesquisas tem falhado na identificação de um único agente etiológico para a síndrome da fadiga crônica, entretanto existem recentemente algumas pistas que levam a supor que exista uma base molecular para o diagnóstico da síndrome da fadiga crônica.

Em um estudo publicado por Dustanet al., níveis séricos do pesticida-organoclorado foi detectado em todas as amostras de pacientes com SFC em valores superiores a 0,4 ppb. A incidência de contaminação por hexaclorobenzeno foi de 45% maior que os níveis não-tóxicos 2,0 ppb que o observado entre grupo controle. Níveis de organoclorados (15.944 ppb) também

foram encontrados elevados no grupo de síndrome da fadiga crônica. Estes níveis de organoclorados medidos no soro de pacientes com síndrome da fadiga crônica, eram mais altos que os dos outros pacientes do grupo-contrôle, sugerindo que estas substâncias químicas podem ter um papel etiológico na síndrome da fadiga crônica.

Entretanto como em alguns estudos não houve diferença nos níveis séricos de organoclorados entre os pacientes com síndrome da fadiga crônica e os outros com história conhecida de exposição aos tóxicos, a exclusão pura e simples do conceito da síndrome da fadiga crônica baseado na exposição ao tóxico parece não ser válida. O papel da bioacumulação no desenvolvimento dos sintomas da síndrome da fadiga crônica merece investigações futuras.

Por outro lado Mc Gregor estudou 20 pacientes com síndrome da fadiga crônica de acordo com a definição do CDC e 45 pacientes sem síndrome da fadiga crônica. Os pacientes foram submetidos a uma bateria de testes inclusive exames sangüíneos específico de espectrometria em massa para metabólitos anormais presentes na urina.

Análise multivariadas dos metabólitos na urina revelou um aumento significativo de amido-hidroxi-N-pirrolidina tiroxina (chamado de CFSUM-1, "Chronic Fatigue Syndrome Urinary Marker"), b-alanina e ácido acotínico e ácido succínico e concomitantemente uma redução nos níveis de alanina e ácido glutâmico.

As concentrações de amido hidroxi-N-pirrolidina tiroxina (CFSUM-1), e B-alamina estavam proporcionais a incidência dos sintomas da síndrome da fadiga crônica sugerindo uma base molecular para a doença e isto pode no futuro servir como um teste diagnóstico para a síndrome da fadiga crônica. Noutro estudo dos mesmos autores foi demonstrado que os sintomas dos pacientes com elevados níveis da CFSMU 1 estavam associados com alterações do aparelho, músculo-esquelético enquanto níveis elevados de B-alamina estava associado aos problemas gastrointestinais e genitourinários.

Em resumo a SFC é uma entidade nosológica definida mas cujo agente etiológico ainda não foi 100% comprovado. Vários autores têm sugerido diferentes causas para a SFC mas até agora nenhum foi considerado pela comunidade científica como sendo unanimidade. È certo que a o complexo de múltiplos sintomas da SFC podem ser desencadeados por alguns pesticidas como vimos anteriormente, tanto da classe dos organoclorados, organofosforados e carbamatos. Mas nos níveis de conhecimento atuais não de pode implicar os pesticidas como os únicos causadores da SFC.

No entanto com o surgimento de medicamentos que possam combater com mais eficiência os sintomas da SFC recentemente lançados no mercado e,

conjuntamente com o alerta de que os pacientes com suspeita de SFC devam daqui para a frente passar por um "screening" toxicológico seja na urina ou no sangue, certamente teremos contribuições valiosas tanto para se for o caso, afastarmos os pacientes das fontes dos pesticidas, como do tratamento em si contra o envenenamento crônico específico, como na descoberta e no aprimoramento de novos e modernos pesticidas com mais eficiência e menor morbidez.

10 Bibliografia

- Improving the quality of reporting of Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia and multiple chemical sensitivities. Arch Intern Med 1994; 154: 2049-14.
- Behan PO. Chronic fatigue syndrome as a delayed reaction to chronic low-dose organophosphate exposure. J Nutr Med 1996; 6: 341-350.
- Dunstan RH, Donohoe M, Taylor W, et al. A preliminary investigation of chlorinated hydrocarbons and chronic fatigue syndrome. Med J Aust 1995; 163: 294- 297.
- Hoffman RE, Stehr-Gren PA, Webb KB, et al. Health effects of long-term exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. JAMA 1986; 255: 2031-2038.
- Pearn JH. Chronic ciguatera: one cause of the chronic fatigue syndrome. J Chron Fatigue Syndr 1996; 2: 29-34
- Clark MR, Katon W, Russo J, Kith P, Sintay M, Buchwald D. Chronic fatigue: risk factors for symptom persistence in a 2½-year follow-up study. Am J Med. 1995;98:187-195.
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. Ann Intern Med. 1994; 121 : 953-959.
- Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. Ann Intern Med. 1988;108:387-389.
- The Canadian MS Research Group. A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. Can J Neurol Sci. 1987;14:273-278.
- Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. Arch Neurol. 1989;46:676-680.
- Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia and multiple chemical sensitivities. Arch Intern

Med 1994b; 154: 2049-2053.

- Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988; 108: 387-389.
- Katon WJ, Walker EA. The relationship of chronic fatigue to psychiatric illness in community, primary care and tertiary care samples. *Ciba Fnd Symp* 1993; 173: 193-204.
- Kuratsune H, Yamaguti K, Hattori H, et al. Symptoms, signs and laboratory findings in patients with chronic fatigue syndrome. *Nipponrinsho* 1992; 50: 2665-2672.
- Morte S, Castilla A, Civiera M-P, et al. Gamma interferon and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1988; 2: 623-624.
- Joy, R.M. (1993) Chlorinated hydrocarbon pesticides, In: *Pesticides and Neurological Diseases*, 2nd edition, (Ed. D.J. Ecobichon and R.M. Joy), CRC Press, London.
- Srivastava, A.K., Gupta, B.N., Mathur, A.K., Mathur, N., Mahendra, P.N. and Bharti, R.S. (1991) The clinical and biochemical study of pesticide sprayers. *Human and Experimental Toxicology*, 10, 279-283.
- Cascorbi, I. and Foret, M. (1990) Interaction of Xenobiotics on the glucose-transport system and the Na⁺/K⁺-ATPase of human skin fibroblasts. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 21, 38-46.
- Foret, M. and Ahlers, J. (1988) Effects of phenol's on growth rate and adenosine uptake of CHO cells. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 16, 303-309.
- Kanja, L.W., Skaare, J.U., Ojwang, S.B.O. and Maitai, C.K. (1992) A comparison of organochlorine pesticide residues in maternal adipose tissue, maternal blood, cord blood and human milk from mother/infant pairs. *Arch. Environ. Contam. 22*, 21-24.
- Mes, J. (1992) Organochlorine residues in human blood and biopsy fat and their relationship. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 48, 815-820.
- Courtney, K.D. (1979) Hexachlorobenzene (HCB): A review. *Environmental Research* 20, 225-266.
- Ahmad, N., Harsas, W., Marolt, R.S., Morton, M. and Pollak, J.K. (1988) Total DDT and Dieldrin content of human adipose tissue. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 41: 802-808.
- de Jong, G. (1991) Long term health effects of aldrin and dieldrin. *Toxicology Letters Supplement*, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam.
- Wolfe, M.S., Toniolo, P.G., Lee, E.W., Rivera, M. and Dubin, N. (1993) Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 85, 648-652.
- Neubert, R., Jacob-Miller, U., Helge, H., Stahlmann, R. and Neubert, D. (1991) Polyhalogenated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and

the immune system. 2. In vitro effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on lymphocytes of venous blood from man and a non-human primate (*Callithrix jacchus*). *Arch. Toxicol.* 65, 213-219.

- Rier, S.E., Martin, D.C., Bowman, R.E., Dmowski, W.P. and Becker, J.L. (1993) Endometriosis in Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundamental and Applied Toxicology*, 21, 433-441.
- Kourakis, A., Mouratidou, M., Kokkinos, G. Barbouti, A., Kotsis, A., Mourelatos, D. and Dozi-Vassiliades, J. (1992) Frequencies of chromosomal aberrations in pesticide sprayers working in plastic green houses. *Mutation Research*, 279, 145-148.
- Rupa, D.S., Reddy, P.P. and Reddi, O.S. (1991) Reproductive performance in population exposed to pesticides in cotton fields in India. *Environmental Research*, 55, 123-128.
- Dunstan RH, Donohoe M, Taylor W, Roberts TK, Murdoch RN & Watkins JA (1995) Chlorinated hydrocarbons and chronic fatigue syndrome *Med J Aust* 163:294-297.
- Dunstan RH, Roberts TK, Donohoe M, McGregor NR Hope D, Taylor WG, Watkins JA, Murdoch RN & Butt H (1996) Bioaccumulated chlorinated hydrocarbons and red/white blood cell parameters. *Biochem Molec Med*, 58:77-84.
- Dr. Horácio Arruda Falcão, ex-professor de Nefrologia da UFRJ fellow em nefrologia pelo Massachusetts General Hospital, fellow do American College of Physicians.

Para maiores esclarecimentos consultar a revista virtual MED ON LINE 5ª edição . - www.medonline.com.br/med/ed/med5/fadiga.htm