



FOLHETO INFORMATIVO

pelo DR. CHARLES SHEPHERD, o nosso médico conselheiro

Este folheto é uma versão revista de um artigo publicado pela primeira vez na revista trimestral *ME Essential*, da ME Association. O custo de adesão da MEA é de 18 £ por ano para quem reside no Reino Unido ou está abrangido pelo BFPO. Para quem reside em Portugal, consulte o rodapé desta página para as informações de contacto da EM-Movimento.



Fevereiro 2020

A EM É UMA DOENÇA NEUROLÓGICA?

Este folheto resume todas as principais evidências clínicas, científicas e políticas que sustentam uma classificação neurológica para a encefalopatia/encefalomielite miálgica (EM).

A perspetiva da ME Association é a de que a encefalopatia miálgica, associada a problemas musculares (mialgia) e da função cerebral (encefalopatia), é, neste momento, a denominação mais adequada para a doença.

Não existem evidências patológicas significativas ou consistentes para sustentar o uso do termo «encefalomielite» (inflamação generalizada do cérebro e da medula espinal), embora os termos «encefalomielite miálgica benigna» e «síndrome da fadiga pós-viral» tenham sido (e continuem a ser) usados pela Organização Mundial da Saúde para descrever esta condição.

Esta falta de evidências concretas explica, em parte, a relutância da neurologia em aceitar a EM como parte do seu âmbito clínico. Embora muitos médicos continuem a preferir o termo «síndrome da fadiga crónica», não concordamos com esta denominação, uma vez que não ajuda a explicar as causas e minimiza a severidade da doença. É como chamar à demência «síndrome de esquecimento crónico»!

Acreditamos que a encefalopatia miálgica não deve ser ignorada pela neurologia e que os neurologistas têm um papel fundamental a desempenhar no seu diagnóstico e na sua gestão, mas também acreditamos que a causa dos sintomas pode ter origem noutros sistemas do organismo.



Enquanto a investigação médica não determinar as causas reais dos sintomas e não for possível definir com maior precisão o nome e a descrição desta doença, continuamos a reivindicar a sua classificação como doença neurológica.

◆ Consulte a nossa ficha informativa gratuita para obter uma visão geral da EM: <https://tinyurl.com/yxlc46qw>

O QUE SE ENTENDE POR «NEUROLÓGICO»?

Os distúrbios neurológicos são doenças do sistema nervoso, que incluem anomalias estruturais, bioquímicas ou elétricas no cérebro, na medula espinal ou nos nervos periféricos, podendo dar origem a uma série de sintomas.

◆ Consulte a nossa ficha informativa gratuita para obter um resumo das principais evidências científicas relativas às anomalias detetadas na EM: <https://tinyurl.com/rpkkp7z>

CLASSIFICAÇÃO DA OMS

A encefalomielite miálgica benigna (EM) e a síndrome da fadiga pós-viral (SFPV) são reconhecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como exemplos de doenças neurológicas desde 1969.

A OMS lista todas as doenças conhecidas na Classificação Internacional de Doenças (CID), utilizando um sistema de códigos de diagnóstico reconhecido por Portugal, pelo Reino Unido e por outros Estados-Membros.

Na CID-10, a EM e a SFPV foram ambas classificadas como distúrbios neurológicos na secção G93.3, sob «[Outros distúrbios do cérebro](#)», no Capítulo VI «Doenças do sistema nervoso». A síndrome da fadiga crónica (SFC) não foi especificamente listada, mas foi indexada nesta secção.

A CID-11 foi lançada em janeiro de 2020 e substituirá a CID-10 quando for finalmente implementada em janeiro de 2022. A CID-11 lista tanto a EM como a SFC no Capítulo 08, «[Doenças do sistema nervoso](#)». Ambas aparecem sob «Outros distúrbios do sistema nervoso» na secção 8E49, como inclusões na entrada referente à SFPV.

A POSIÇÃO DO GOVERNO DO REINO UNIDO

Os ministros britânicos têm repetidamente deixado claro que os seus departamentos aceitam a classificação da OMS da encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crónica (EM/SFC) como sendo de origem neurológica.

Em 2010, o gabinete do **Diretor-Geral de Saúde do Reino Unido** confirmou:

«A posição do Departamento é que é importante reconhecer que a EM/SFC é uma doença neurológica verdadeira e incapacitante, e que os profissionais de saúde devem reconhecê-la como tal.»

Em 2011, **Paul Burstow, o Ministro de Estado do Departamento de Saúde**, afirmou num debate:

«Existe um forte consenso internacional de que a EM/SFC é uma doença neurológica crónica e incapacitante. Quero salientar que se trata de uma doença neurológica. Não é um problema de saúde mental.»

Numa resposta por escrito apresentada em 2013, o **Ministro dos Serviços de Cuidados, Norman Lamb**, afirmou:

«A Classificação Internacional de Doenças (CID-10) da Organização Mundial da Saúde classifica a encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crónica (EM/SFC) na categoria de distúrbios neurológicos na Referência 93.3 e utiliza os termos “síndrome da fadiga pós-viral” (SFPV) e “encefalomielite miálgica benigna”. O Departamento aceita esta classificação e reconhece a EM/SFC como

uma condição neurológica de origem desconhecida.»

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DE DISFUNÇÃO NEUROLÓGICA

As pessoas com EM apresentam diversos sintomas neurológicos, incluindo:

■ Intolerância a Álcool/Medicação

A intolerância ou sensibilidade não é incomum, especialmente em relação a medicamentos como antidepressivos e analgésicos, que atuam no cérebro e sistema nervoso. Os medicamentos podem ter de ser introduzidos lentamente, começando com uma dose baixa que vai sendo aumentada ao longo do tempo.

■ Disfunção do Sistema Nervoso

Autónomo Pode causar sintomas como sensação de desmaio ao levantar-se, intolerância ortostática e síndrome de taquicardia ortostática postural.

■ **Disfunção Cognitiva** Problemas de memória de curto prazo, concentração, atenção, processamento de informação e capacidade de encontrar as palavras certas, frequentemente referidos como «névoa mental» por pacientes.

■ Fadiga Crónica

A fadiga induzida pela atividade está quase sempre presente e mesmo um esforço físico e/ou cognitivo mínimo pode resultar em mal-estar pós esforço (PEM) e numa exacerbação dos sintomas que tende a ser tardia. A fadiga na EM apresenta características semelhantes à fadiga central observada noutras doenças neurológicas, como a esclerose múltipla, e é possível que estejam envolvidos mecanismos patológicos semelhantes, embora se considere que o PEM seja um sintoma bastante único e característico da EM.

■ Desequilíbrio

Problemas de equilíbrio que podem provocar sensação de vertigem e náuseas.

■ Dores de Cabeça e Enxaquecas

As dores de cabeça e enxaquecas (por vezes sem dor de cabeça, mas com sensibilidade aguda à luz e/ou náuseas) são frequentes.

■ Disfunção Hipotalâmica

Resulta em perturbações no controlo da temperatura e na infrarregulação do eixo

hipotálamo-hipófise-adrenal, que regula a produção de cortisol.

■ **Dor Neuropática** Dor que se caracteriza por uma sensação de ardor ou pontada.

■ Perturbações Sensoriais

Incluem a perda de sensibilidade, sensações anormais/parestesia e aumento da sensibilidade à luz, som e toque.

■ Distúrbios do Sono

Incluem a hipersónia, padrões de sono fragmentados, sono não-reparador, insónia, sonhos vívidos e suores noturnos.

■ **Acufenos** A perceção auditiva de ruídos, frequentemente um zumbido nos ouvidos.

■ Outros Sintomas

Alguns indivíduos, especialmente aqueles com sintomas severos, podem manifestar sintomas neurológicos mais graves, incluindo convulsões atípicas (ou seja, não relacionadas com a epilepsia), desmaios, visão dupla, perda da fala e perda da capacidade de engolir (o que requer alimentação por sonda).

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE ANOMALIAS NEUROLÓGICAS

Existem cada vez mais evidências de anomalias significativas no cérebro, que envolvem tanto a estrutura como a função, assim como a neuroinflamação e alterações bioquímicas. Entre as descobertas mais importantes até hoje, destacam-se:

■ Diferenças nos volumes das substâncias branca e cinzenta no cérebro

– Estudos independentes de ressonância magnética (RM) demonstram uma redução significativa do volume de substância cinzenta (de Lange et al., 2005; Okada et al., 2004) na parte externa do cérebro. Okada et al. afirmam que a redução do volume de substância cinzenta no córtex pré-frontal direito está relacionada com o grau de severidade da fadiga.

– Estudos de RM e morfometria baseada em voxel (MBV) demonstraram uma redução geral do conteúdo de substância branca nos cérebros de pacientes com EM/SFC, comparativamente aos cérebros de indivíduos saudáveis, que está ligada ao seu estado funcional (Barnden et al., 2015; Cook et al., 2001; Finkelmeyer et al., 2018; Zeineh et al., 2015).

– Um estudo de MBV revelou reduções significativas no volume das substâncias branca e cinzenta em pacientes com SFC comparativamente ao grupo de controlo (Puri et al., 2012). Os autores concluíram que «...estes dados sustentam a hipótese de que ocorrem alterações neuroanatômicas significativas na SFC, consistentes com queixas de problemas de memória comuns nesta doença.»

– Shan et al. (2016) investigaram alterações cerebrais progressivas através de exames de RM longitudinal em 15 pacientes com EM/SFC e 10 casos-controlo saudáveis. Ambos os grupos foram submetidos a dois exames com um intervalo de seis anos no mesmo scanner de 1,5 Tesla. Verificou-se uma diminuição significativa no volume de substância branca no fascículo fronto-occipital inferior esquerdo no grupo com EM/SFC. Por outro lado, não se observaram alterações nos casos-controlos saudáveis. Os volumes regionais das substâncias branca e cinzenta apresentaram correlações significativas com as classificações de sintomas de EM/SFC.

■ Alterações nos químicos cerebrais

– Observaram-se alterações na atividade de neurotransmissores, especificamente na serotonina (Badawy et al., 2003) e na modulação da dopamina (Georgiades et al., 2003).

– Foram identificadas anomalias que envolvem químicos cerebrais, como a redução da absorção de acetilcarnitina (Kuratsune et al., 2002) e níveis elevados de colina (Chaudhuri et al., 2003; Mueller et al., 2019; Puri et al., 2002).

– Observou-se uma redução significativa da concentração de N-acetilaspártato, um marcador de função neuronal, na região do hipocampo direito de pacientes com EM/SFC (Brooks et al., 2000).

– Verificou-se um aumento dos níveis de lactato ventricular e uma diminuição de glutatona em pacientes com EM/SFC em comparação com voluntários saudáveis (Natelson et al., 2017; Shungu et al., 2012).

– Mueller et al. (2019) identificaram diferenças nos níveis de lactato, colina, mesoinositol e N-acetilaspártato em

pacientes com EM/SFC, em comparação com o grupo de controlo, através de análise por espectroscopia por RM.

■ Redução do fluxo sanguíneo cerebral

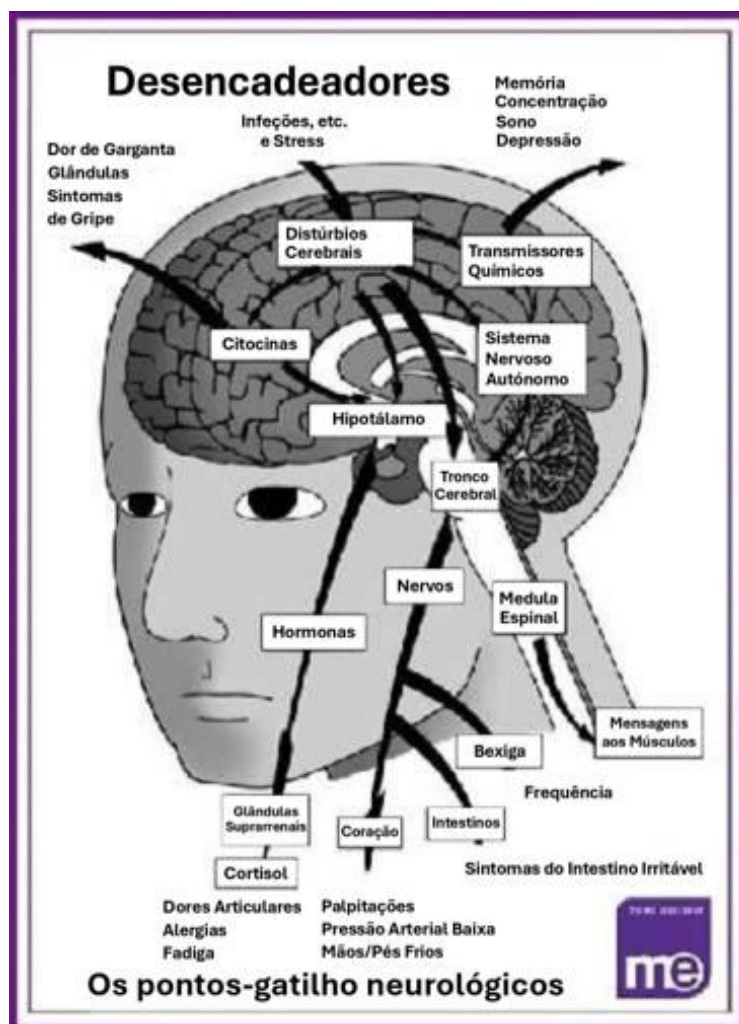
– Observou-se uma redução do fluxo sanguíneo (hipoperfusão) em várias áreas do cérebro, incluindo o tronco cerebral (Costa et al., 1995; Natelson et al., 2017; Yoshiuchi et al., 2006).

– Dois estudos recentes observaram alterações no fluxo sanguíneo cerebral relacionadas com a fadiga após atividade associada a tarefas (Boissoneault et al., 2018; Staud et al., 2018).

■ Alterações no fluido cerebrospinal

– Níveis elevados de proteínas e glóbulos brancos no fluido cerebrospinal (Natelson et al., 2005 & 2017), uma anomalia que sugere uma desregulação do sistema imunitário dentro do sistema nervoso central.

– Níveis elevados de lactato no fluido cerebrospinal ventricular (Mathew et al., 2009; Murrough et al., 2010; Natelson et al., 2017).



■ Neuroinflamação

– Recentemente, um grupo japonês apresentou anomalias em diversas áreas do cérebro que são consistentes com neuroinflamação, a qual se revelou associada à severidade dos sintomas (Nakatomi et al., 2014 & 2018).

– Observaram-se níveis elevados de temperatura cerebral, assim como diferenças nos níveis de marcadores-chave de neuroinflamação, em pacientes com EM/SFC, em comparação com o grupo de controlo, através de análise por espectroscopia por RM (Mueller et al., 2019).

■ Conetividade funcional reduzida

– Inúmeros estudos revelaram evidência objetiva de disfunção cognitiva através de estudos de neuroimagem funcional. Observou-se conetividade funcional reduzida em várias áreas neurocognitivas centrais do cérebro, incluindo o tronco cerebral (Barnden et al., 2019; Boissoneault et al., 2018; Lange et al., 2005; Michiels Cluydts, 2001; Wortinger et al., 2017; Zinn et al., 2016 & 2018).

■ Investigação *post mortem*

– Um relatório sobre as alterações histopatológicas nos gânglios da raiz dorsal de três pacientes do sexo feminino com EM/SFC concluiu que a anomalia mais notável e consistente foi a presença de inflamação ativa, assim como infiltração linfocitária por células T8 no gânglio da raiz dorsal de uma paciente e evidência de uma inflamação prévia (nódulos de Nageotte) em duas pacientes (Cader et al., 2009).

– Ferrero et al. (2017) publicaram um segundo relatório *post mortem* que refere áreas localizadas de perda de substância branca, inflamação de axónios e dendrites, e placas amiloides.

■ Outros resultados

– Redução da responsividade dos gânglios da base, associada à severidade dos sintomas (Miller et al., 2014).

– Diminuição da atividade em regiões do lobo frontal (Zinn et al., 2018).

– Anomalias estruturais em várias áreas do cérebro (Kimura et al., 2019; Zeineh et al., 2015). Shan et al. (2017) demonstraram que diferenças na estrutura cerebral estão associadas à qualidade do sono na EM/SFC.

– Evidência de disfunção hipotalâmica, uma parte fundamental do cérebro que regula diversas funções do corpo, como o controlo da temperatura e a produção hormonal, nomeadamente a produção de cortisol pelas glândulas suprarrenais (Papanicolaou et al., 2004) e o sistema nervoso autónomo (Freeman, 2002).

PORQUE É QUE ALGUNS MÉDICOS NÃO CONSIDERAM A EM UMA DOENÇA NEUROLÓGICA?

O NHS (o Serviço Nacional de Saúde no Reino Unido) define patologias neurológicas como «resultantes de lesões no cérebro, na coluna vertebral ou nos nervos periféricos». Isto poderá explicar a relutância de certos médicos em considerar a EM uma doença neurológica, dada a ausência de provas definitivas ou amplamente aceites de lesões no cérebro, na coluna vertebral ou nos nervos, embora existam evidências substanciais de anomalias cerebrais (ver acima).

Embora estes resultados relativos tanto à estrutura como à função do cérebro sejam importantes, a maioria não é consistente ou decisiva o suficiente para provar que estão diretamente relacionados com sintomas de EM. Por exemplo, em relação aos estudos de neuroimagem, existem diferenças nas técnicas de neuroimagem, nos critérios de avaliação e na metodologia entre estudos, limitações técnicas e diferentes formas de interpretar e analisar os dados imagiológicos.

O facto de não existir, até ao momento, nenhum biomarcador definitivo de doença neurológica na EM pode também explicar o porquê de certos neurologistas estarem particularmente relutantes em aceitar uma classificação neurológica.

E embora seja evidente que pacientes com EM apresentam muitos sintomas neurológicos e anomalias clínicas, ainda se desconhece o que os causa. Para além de um diagnóstico de doença neurológica, existem outras explicações possíveis, incluindo anomalias do sistema imunitário, infeções ou cardiopatias.

O NHS E A DIRETRIZ CLÍNICA DO NICE

A EM/SFC faz parte da categoria «Distúrbios do sistema nervoso» no SNOMED CT (Terminologia Clínica), um sistema eletrónico abrangente de classificação clínica utilizado pelo NHS. No *website* do NHS England, na secção «Condições neurológicas», a EM é dada como exemplo na categoria «Condições intermitentes e imprevisíveis».

A atual diretriz clínica do NICE de 2007 para a EM/SFC (CG53) menciona várias etiologias potenciais diferentes, como neurológicas, endócrinas, imunológicas, genéticas, psiquiátricas e infecciosas. A diretriz indica o seguinte:

«A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a EM/SFC como uma doença neurológica (G93.3) e alguns membros do Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes consideraram que, até que se identifique com maior precisão a sua etiologia e patogenia, a diretriz deveria reconhecer esta classificação. Outros consideraram que fazê-lo não refletiria a natureza da doença e que se correria o risco de restringir a investigação sobre

as causas, os mecanismos e os futuros tratamentos para a EM/SFC.»

A diretriz de 2007 está atualmente a ser reescrita. Espera-se que a nova versão seja publicada em dezembro de 2020, após consulta às partes interessadas. Infelizmente, apesar do reconhecimento da classificação, é improvável que os pacientes sejam encaminhados para um neurologista, exceto nos casos de aconselhamento diagnóstico. Além disso, é improvável que o encaminhamento altere as opções de tratamento ou de gestão recebidas.

O Dr. Charles Shepherd (Médico Conselheiro Honorário da MEA) comentou: «O principal problema relativamente à neurologia e à EM é que a grande maioria dos neurologistas britânicos (84 % num inquérito publicado em 2011) não acredita que se trate efetivamente de uma doença neurológica. Isto geralmente deve-se à ideia de que as pessoas com EM não apresentam sinais neurológicos considerados evidentes nos exames físicos, assim como à convicção de que não existem evidências científicas convincentes que associem anomalias neurológicas aos sintomas. Por estes motivos, muitos neurologistas não desejam atender pacientes com EM, argumentando que estes devem ser acompanhados nos cuidados de saúde primários, ou seja, por um médico de clínica geral ou de família.»

Diretriz Clínica do NICE sobre EM/SFC (2007): <https://tinyurl.com/u9g9jj8>

Inquérito a Neurologistas: «Chronic fatigue syndrome: labels, meanings and consequences», de Wojcik et al., 2011: <https://tinyurl.com/u5bxmvgg>

As informações médicas contidas neste folheto não se destinam a substituir o aconselhamento ou tratamento médico.

A MEA recomenda que consulte sempre o seu médico ou profissional de saúde sobre qualquer problema específico.

Recomendamos também que qualquer informação médica apresentada pela MEA neste folheto seja, sempre que relevante, partilhada e discutida com o seu médico ou dentista.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

Estudos que revelam anomalias neurológicas objetivas na EM/SFC:

- Badaway AA-B et al. (2005). Heterogeneity of serum tryptophan concentration and availability to the brain in patients with chronic fatigue syndrome, *Journal of Psychopharmacology* 19: 385-91
- Barnden LR et al. (2015). Evidence in chronic fatigue syndrome for severity-dependent upregulation of prefrontal myelination that is independent of anxiety and depression. *NMR in Biomedicine* 28(3): 404-413.
- Barnden LR et al. (2019). Intra brainstem connectivity is impaired in chronic fatigue syndrome. *NeuroImage: Clinical* 24.
- Boissoneault J et al. (2018). Static and dynamic functional connectivity in patients with chronic fatigue syndrome: use of arterial spin labelling fMRI. *Clinical and Physiological Functional Imaging* 38 (1): 128-137.
- Cader S et al. (2009). Neuropathology of post-infectious chronic fatigue syndrome. *Journal of the Neurological Sciences* 285: S60-S61.
- Chaudhuri A and Behan PO (2004). Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 363: 978-88.
- Cook DB et al. (2001). Relationship of brain MRI abnormalities and physical functional status in chronic fatigue syndrome. *International Journal of Neuroscience* 107: 1-6.
- Costa DC et al. (1995). Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *Quarterly Journal of Medicine* 88: 767-73.
- de Lange FP et al. (2005). Grey matter volume reduction in chronic fatigue syndrome. *Neuroimage* 26: 777-81.
- Ferrero K et al. (2017). CNS findings in chronic fatigue syndrome and a neuropathological case report. *Journal of Investigative Medicine* 2017 Aug 65(6):974-983. doi: 10.1136/jim-2016-000390. Epub 2017 Apr 6.
- Finklemeyer A et al. (2018). Grey and white matter differences in Chronic Fatigue Syndrome – A voxel-based morphometry study. *Neuroimage: Clinical* 17: 24–30. Published online 2017 Sep 28. doi: 10.1016/j.nicl.2017.09.024
- Freeman R (2002). The chronic fatigue syndrome is a disease of the autonomic nervous system. Sometimes. *Clinical Autonomic Research* 12: 231-3.
- Georgiades E et al. (2001). Chronic fatigue syndrome: new evidence for a central fatigue disorder. *Clinical Science* 10: 213-8.
- Glasford JA (2017). The Neuro-inflammatory Etiopathology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Frontiers in Physiology* 8:88.
- Heesen C et al. (2006). Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine-mediated sickness behaviour? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 77: 34-9.
- Keenan PA (1999). Brain regions involved in fatigue sensation: reduced acetylcarnitine uptake into the brain. *Neuroimage* 17: 1256-65.
- Kimura Y et al. (2019). Brain abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Evaluation by diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 49 (3): 818-824.
- Lange G et al. (2005). Objective evidence of cognitive complaints in chronic fatigue syndrome: a BOLD fMRI study of verbal working memory. *Neuroimage* 26: 513-524.
- Mathew SJ et al. (2009). Ventricular cerebrospinal fluid lactate is increased in chronic fatigue syndrome compared with generalized anxiety disorder: an in vivo 3.0 T 1H MRS imaging study. *NMR in Biomedicine* 22(3): 251-258.
- Michiels V and Cluydts R (2001). Neuropsychological functioning in chronic fatigue syndrome: a review. *Acta Psychiatr Scand* 103: 84-93.
- Miller AH et al. (2014). Decreased Basal Ganglia Activation in Subjects with Chronic Fatigue Syndrome: Association with Symptoms of Fatigue. *PLoS ONE* 9(5): e98156.
- Morris G and Maes M (2013). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and encephalomyelitis disseminata/multiple sclerosis show remarkable levels of similarity in phenomenology and neuroimmune characteristics. *BMC Medicine* 11.
- Mueller C et al. (2019). Evidence of widespread metabolite abnormalities in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy. *Brain Imaging and Behaviour* (in press).
- Murrough JW et al. (2010). Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome measured by 1H MRS imaging at 3.0 T. II: comparison with major depressive disorder. *NMR in Biomedicine* 23(6): 643-650.
- Nakatomi Y et al. (2014). Neuro-inflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An 11C-(R)-PK11195 PET Study. *Journal of Nuclear Medicine* 55(6): 945-950.
- Nakatomi Y et al. (2018). Neuro-inflammation in the Brain of Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Brain and Nerves* 70 (1): 19-25.
- Natelson BH et al. (2005). Spinal fluid abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology* 12: 52-5.
- Natelson BH et al. (2017a). Elevations of Ventricular Lactate Levels Occur in Both Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia. *Fatigue* 2017;5(1):15-20. doi: 10.1080/21641846.2017.1280114. Epub 2017 Feb 20.
- Natelson BH et al. (2017b). Multimodal and simultaneous assessments of brain and spinal fluid abnormalities in chronic fatigue syndrome and effects of psychiatric comorbidity. *Journal of the*

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS (CONTINUAÇÃO)

- Neurological Sciences* 2017 Apr 15;375: 411-416. doi: 10.1016/j.jns.2017.02.046. Epub 2017 Feb 22.
- Okada T et al. (2004). Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurology* 4: 14.
- Papanicolaou DA et al. (2004). Neuroendocrine aspects of chronic fatigue syndrome. *Neuroimmunomodulation* 11: 65-74.
- Puri BK et al. (2002). Relative increase in choline in the occipital cortex in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 106: 224-226.
- Puri BK et al. (2012). Regional grey and white matter volumetric changes in myalgic encephalomyelitis (chronic fatigue syndrome): a voxel-based morphometry 3 T MRI study. *The British Journal of Radiology* 85(1015): e270-e273.
- Sevel LS et al. (2018). Structural brain changes versus self-report: machine-learning classification of chronic fatigue syndrome patients. *Exploratory Brain Research* 236 (8): 2245-2253.
- Shan ZY et al. (2016). Progressive brain changes in patients with chronic fatigue syndrome: A longitudinal MRI study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* doi: 10.1002/jmri.25283.
- Shan ZY et al. (2017). Medial prefrontal cortex deficits correlate with unrefreshing sleep in patients with chronic fatigue syndrome. *NMR in Biomedicine* 30(10). doi: 10.1002/nbm.3757. Epub 2017 Jun 29.
- Shungu DC et al. (2012). Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome. III. Relationships to cortical glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology. *NMR in Biomedicine* 25(9): 1073-1087.
- Staud R et al. (2018). Task-Related Cerebral Blood Flow Changes of Patients with Chronic Fatigue Syndrome: An Arterial Spin Labeling Study. *Fatigue* 6 (2): 63-79.
- Wortinger L et al. (2017). Altered right anterior insular connectivity and loss of associated functions in adolescent chronic fatigue syndrome. *PLoS ONE* 12 (9).
- Yoshiuchi K et al. (2006). Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow. *Clin Physiol Funct Imaging* 16: 83-6.
- Zeineh MM et al. (2015). Right Arcuate Fasciculus Abnormality in Chronic Fatigue Syndrome. *Radiology* 274(2): 517-526.
- Zinn ML et al. (2016). Intrinsic Functional Hypoconnectivity in Core Neurocognitive Networks Suggests Central Nervous System Pathology in Patients with Myalgic Encephalomyelitis: A Pilot Study. *Applied Psychophysiological Biofeedback* 41 (3): 283-300.
- Zinn ML et al. (2018). Cortical hypoactivation during resting EEG suggests central nervous system pathology in patients with chronic fatigue syndrome. *Biology* 14.1: 87-99.

FICHA TÉCNICA

Tradução

Ana Marta Espírito Santo

Artur Santos

Beatriz Oliveira

Joana Margarida Gomes

João Ferreira

Martina Silva

Revisão linguística

Ana Marta Espírito Santo

Artur Santos

Beatriz Oliveira

Joana Margarida Gomes

João Ferreira

Martina Silva

Revisão terminológica

Ana Marta Espírito Santo

Artur Santos

Beatriz Oliveira

Joana Margarida Gomes

João Ferreira

Martina Silva

Edição de texto e formatação

Artur Santos

Beatriz Oliveira

A tradução, revisão e edição deste documento foi realizada por alunos de Licenciatura em Tradução da Universidade NOVA de Lisboa – Faculdade de Ciências Sociais e Humanas, no âmbito da unidade curricular de Prática de Tradução Técnica e Científica (Inglês/Português), lecionada pela Prof. Ana Brígida Paiva, no segundo semestre do ano letivo de 2025/2026.