

Suplementação mineral e vitamínica em doenças crônicas e de convalescença

RONALDO FERNANDES ROSA

Professor instrutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Resumo

A síndrome de fadiga crônica (SFC) é uma condição clínica que, apesar de muito prevalente, tem tratamento controverso. A suplementação com substratos como glutamina e vitaminas pode atuar como adjuvante terapêutico. Os autores descrevem um medicamento que pode atender essa finalidade, composto por glutamina 200mg, glutamato de cálcio 250mg, cloridrato de piridoxina 20mg e fosfato de ditetraetilamônio 6mg. São descritas também as ações de cada um dos componentes, e como podem auxiliar na terapêutica da SFC e em períodos de convalescença em diversas condições.

Summary

The chronic fatigue syndrome (CFS) is a clinical condition which, although highly prevalent, treatment is controversial and supplementation of substrates such as glutamine and vitamins can act as therapeutic adjuvant. A drug composition that can serve this purpose, the composition is glutamine 200mg, 250mg calcium glutamate, 20mg pyridoxine hydrochloride and phosphate ditetraethylammonium 6mg is described. Also described the actions of each component and how they can assist in the treatment of CFS and in periods of convalescence from various other conditions described.

Introdução

O medicamento descrito é uma combinação de glutamina 200mg, glutamato de cálcio 250mg, cloridrato de piridoxina 20mg e fosfato de ditetraetilamônio 6mg. É classificado como suplemento vitamínico para idosos e doença crônica, em conformidade com o Art. 1.º da RDC 138/2003 da ANVISA. Encontra indicação nos estados de fadiga física, intelectual, alterações da memória e após estresse físico e mental. A síndrome da fadiga crônica (SFC) é uma condição clínica muito prevalente (1), cujo tratamento é controverso (2). Pode encontrar na suplementação de seus substratos importantes coadjuvantes terapêuticos.

O critério para se estabelecer o diagnóstico da SFC é, após a exclusão de doença ou outras causas, a apresentação, pelo paciente, de pelo menos quatro dos seguintes sinais e sintomas, por um período mínimo de seis meses: dores musculares, dor nas articulações sem sinais inflamatórios, cefaleia sem causa aparente, comprometimento da memória e da atenção, sono

não regenerante, fraqueza que persiste por mais de 24 horas após atividade física, dores de garganta e presença de gânglios discretamente inflamados e pouco dolorosos, sem causa aparente. O paciente com esta síndrome deve ser avaliado quanto à possibilidade de depressão, esquizofrenia ou outra doença psiquiátrica, doenças neurológicas, miopatias, doenças imunológicas ou reumáticas, alterações nutricionais e doenças infecciosas ou neoplásicas ainda não devidamente avaliadas. A etiologia da SFC é complexa, e não há um agente causal exclusivo identificado. Confirmado o diagnóstico, o tratamento consiste no controle dos sintomas, regularização do sono, opção por hábitos alimentares saudáveis, afastamento de fatores prejudiciais à saúde e prática de exercícios. Eventualmente necessita-se de ansiolíticos, antidepressivos e analgésicos, além de suplementação com elementos capazes de restabelecer funções orgânicas que possam contribuir para a melhora clínica (3). Descrevemos, a

Unitermos: Fadiga crônica; vitaminas; idoso.

Keywords: Chronic fatigue; vitamins; elderly.

seguir, a ação sinérgica de um suplemento disponível para tratamento de diversas formas de fadiga e convalescença.

Componentes e descrição

Glutamina 200mg, glutamato de cálcio 250mg, cloridrato de piridoxina 20mg e fosfato de ditetraetilamônio 6mg.

A associação desses componentes promove sinergismo. A ação de cada um dos elementos será explicitada a seguir. A glutamina é a amina do glutamato, ou ácido glutâmico, que é transformado em glutationa, forma que atua como antioxidante e evita a excitotoxicidade provocada pelo glutamato. O glutamato é um dos principais neurotransmissores neurológicos excitatórios e precursor do GABA, neurotransmissor inibitório. Apesar das funções pareadas da glutamina e do glutamato no sistema nervoso central (SNC), essas substâncias serão descritas separadamente.

Glutamina

Definição e importância

A glutamina (L-glutamine (2S)-2-amino-4-carbamoylbutanoic acid) é um aminoácido livre, não essencial, codificado pelo código genético, abundante no tecido muscular e sintetizado conforme necessidades corporais. Atua como nutriente (energético) para as células imunológicas e tem função anabólica, promovendo o crescimento muscular. Sua síntese ocorre a partir do ácido glutâmico (a glutamina é a amina do ácido glutâmico), valina e isoleucina, principalmente nos músculos, mas também nos pulmões, fígado, cérebro e possivelmente no tecido adiposo (3); essa reação é catalisada pela glutamina sintetase, interagindo o glutamato e a amônia, e a sua desintegração é catalisada pela glutaminase (4). Os órgãos consumidores de glutamina são os rins, células do sistema imune e trato gastrointestinal. O fígado é o único órgão que tanto consome como produz glutamina. Em situações de estresse físico, traumatismos, desgastes, carências nutritivas e outras, o fígado se torna grande consumidor de glutamina e a síntese corporal pode não ser suficiente, necessitando da administração de doses suplementares (5).

A glutamina atua no sistema imunológico, no equilíbrio do pH nos estados de acidose,

regula a síntese proteica, controla o volume celular, participa da inativação do nitrogênio e da amônia, do controle do catabolismo e anabolismo; sua produção atenua a síndrome do *overtraining* (OTS) dos atletas e é precursora de nitrogênio para a síntese de nucleotídeos. A glutamina participa da síntese de outros aminoácidos pela doação do radical amina de sua cadeia, assim como participa do ciclo alanina-glicose, na gliconeogênese (6).

Ação no SNC e aplicação clínica

O cérebro é produtor de glutamina, e ela atravessa a barreira hematoencefálica; no cérebro, sofre conversão para ácido glutâmico, ou glutamato, que é neurotransmissor excitatório e também precursor do ácido gama-aminobutírico (GABA), que por sua vez atua como neurotransmissor inibitório. A reação se dá da seguinte forma: a glutamina é transformada em glutamato pela ação da glutaminase, reação dependente da presença de fosfato, e o glutamato tem ação neurotransmissora excitatória, sendo também substrato para a produção do GABA, que tem ação inibitória (7). A suplementação exógena de glutamina interfere na produção do GABA, e sua ingestão pode aumentar a ação GABAérgica (8). A suplementação de glutamina pode ser usada em casos de perda de memória por estresse mental e no caso de síndrome da fadiga crônica (SFC), que é um distúrbio debilitante caracterizado por fadiga de longo prazo e com uma variedade de sintomas, como disfunção cognitiva, sono não restaurador, dor muscular e mal-estar após esforço. Ocorre em menos de cinco em cada 1.000 pessoas. A análise de portadores de SFC mostrou redução significativa do nível sanguíneo de glutamina ($P = 0,002$), quando comparados com indivíduos normais (9), o que pode fundamentar sua suplementação como coadjuvante do tratamento. A glutationa é um subproduto do glutamato, um tripeptídeo linear, constituído pelos aminoácidos ácido glutâmico, cisteína e glicina. É usada como suplemento alimentar nos casos de diminuição dos sintomas de fadiga muscular, tendência a infecção oportunista após treinamento intenso ou em situações carências. A glutationa tem participação significativa na SFC (10) e sua suplementação está indicada nesses casos (11). Estudos *in vivo* mostram que a glutamina tem papel significativo no aprendizado e memória (12). Estudo

Pontos-chave:

- > A glutamina é um aminoácido livre, não essencial, codificado pelo código genético, abundante no tecido muscular;
- > Atua como nutriente (energético) para as células imunológicas e tem função anabólica, promovendo o crescimento muscular;
- > Os órgãos consumidores de glutamina são os rins, células do sistema imune e trato gastrointestinal.

duplo-cego randomizado, com grupo-controle placebo, realizado em Fortaleza, mostrou que o uso de suplementação de glutamina associada à vitamina A e ao zinco, ministrada a meninas de baixo peso com idades entre três meses e nove anos, promoveu índices maiores de aprendizagem, ajustados por idade verbal, do que entre as que receberam apenas placebo (9,5 versus 6,4; $p = 0,007$) (13). Também em estudo duplo-cego randomizado, comparado a grupo placebo, em indivíduos de meia-idade e idosos saudáveis, a ingestão de suplemento de glicina, glutamina e niacina oral, durante três semanas, aumentou a secreção do hormônio do crescimento ($p = 0,03$), que interfere na melhora das funções encefálicas e cognitivas (14).

Precauções com o uso da glutamina

Por não se tratar de um aminoácido essencial, não há recomendação de dose de ingestão diária e não há publicação científica que comprove malefícios causados por uma possível hiperdosagem. O uso da dose oral de glutamina até 0,3g/kg/dia (mais de 25 vezes superior à dose recomendada) em humanos não demonstrou sinais de toxicidade (15). Não se sabe o suficiente sobre o uso da suplementação de glutamina durante a gravidez e aleitamento. A glutamina pode piorar casos de encefalopatia hepática em portadores de doença hepática grave (16). Apesar de não haver estudos específicos, a utilização do glutamato em doses elevadas pode resultar na síndrome do restaurante chinês (17), referente ao uso do molho de soja nos temperos dos restaurantes orientais. Ele contém glutamato monossódico, um ácido que age diretamente no cérebro e pode provocar enxaqueca em pessoas mais suscetíveis, em alguns casos associada a aperto e queimação no peito, dores ao redor dos olhos e no pescoço, suor excessivo e diminuição do humor. Em pessoas com antecedentes de mania ou distúrbio psiquiátrico, a glutamina pode causar ou precipitar algumas alterações mentais (18). É possível que a glutamina aumente a probabilidade de crise convulsiva em pacientes em tratamento de epilepsia (19). Um estudo mostrou que o uso de glutamina em dose excessiva em camundongos provocou neurotoxicidade (20). A glutamina é degradada, resultando em produtos como glutamato e amônia.

Ambos podem ser neurotóxicos, embora o glutamato tenha demonstrado neurotoxicidade apenas em estudos com animais (21).

Glutamato de cálcio

As definições e aplicações clínicas da glutamina servem também para o glutamato, já que a glutamina resulta em glutamato por reação mediada pela enzima glutaminase e o reverso, mediado pela enzima glutamino-sintetase. O glutamato se encontra amplamente distribuído no cérebro e demais regiões do SNC, sendo armazenado em vesículas próximo às sinapses; é um neurotransmissor excitatório e precursor do GABA, neurotransmissor inibitório. Seus receptores sinápticos ionotrópicos são o ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) e o cianato e N-metil-D-aspartato (NMDA), que intermediam a despolarização rápida na maioria das sinapses no cérebro e na medula espinhal. Os receptores metabotrópicos são subdivididos em três grupos (mGlu I, II e III), acoplados a proteínas G. Possuem atividade pré-sináptica e realizam a regulação por feedback da liberação do neurotransmissor. O glutamato atua na memória e cognição do indivíduo. Este fato pode ser relacionado à participação do receptor NMDA na plasticidade sináptica (alteração da "força sináptica", ou seja, da capacidade de excitação ou inibição da célula pós-sináptica) e na indução da potencialização de longo prazo (LTP), que se refere a um aumento prolongado (horas a dias) na magnitude de uma resposta pós-sináptica a um estímulo pré-sináptico.

Ciclo glutamina-glutamato

A homeostase do glutamato na fenda sináptica é mantida por ação de recaptção através de proteínas transportadoras, após sua atividade no receptor. Sua reutilização ocorre através da conversão do glutamato em glutamina pela ação da enzima glutamina sintetase, como descrito acima. A glutamina é transportada, através da membrana da célula glial, para o neurônio pré-sináptico, e então convertida em glutamato pela enzima glutaminase, para ser estocada novamente em vesículas.

A ação reversa, em condições patológicas, desses transportadores de recaptção pode levar a uma condição conhecida como excitotoxicidade, na qual a excessiva entrada de íons na célula pós-sináptica, notadamente íons cálcio, é capaz de ativar mecanismos apoptóticos.

O glutamato se encontra amplamente distribuído no cérebro e demais regiões do SNC, sendo armazenado em vesículas próximo às sinapses; é um neurotransmissor excitatório e precursor do GABA, neurotransmissor inibitório. Seus receptores sinápticos ionotrópicos são o ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) e o cianato e N-metil-D-aspartato (NMDA), que intermediam a despolarização rápida na maioria das sinapses no cérebro e na medula espinhal.

Fonte natural

O glutamato está presente em diversos alimentos. Em torno de 95% do glutamato ingerido são absorvidos rapidamente no intestino e 50% deste são metabolizados em CO₂. Dessa maneira, é o maior contribuinte para a produção de energia usada pelo intestino.

A administração oral suplementar regular de gluconato garante uma fonte eficaz que pode aumentar os estoques de glutatona, que tem ação antioxidante, e melhorar o estado redox das células (22).

Aplicação clínica

Estudo em pacientes com SFC, comparados com pessoas normais, mostra concentração cortical encefálica de glutatona diminuída e concentração de lactato aumentada, sugerindo diminuição da ação antioxidante nos pacientes acometidos pela síndrome, e que a diminuição da concentração de glutatona tem relação com os sinais e sintomas da síndrome (23).

A concentração de glutatona no cérebro diminui com a idade nos seres humanos, e a perda significativa de glutatona pode afetar a função cognitiva. A diminuição de glutatona também está associada à ativação da microglia e disfunção endotelial, sendo que ambas podem contribuir para a deficiência da função cerebral.

As demais instruções quanto à indicação, dose e superdosagem seguem as orientações relacionadas à glutamina.

Cloridrato de piridoxina

(4,5-Bis(hydroxymethyl)- 2-methylpyridin- 3-ol)

Definição e importância

A piridoxina (também conhecida como vitamina B₆) participa da cadeia respiratória das células e ajuda no metabolismo das proteínas e dos aminoácidos, sendo importante no metabolismo do triptofano e para a conversão deste em niacina. É absorvida no intestino delgado e não é totalmente excretada pelos rins, ficando retida principalmente nos músculos.

Fonte natural

A piridoxina é encontrada na carne de galinha, fígado de vaca, porco e vitela, no presunto, peixe, nozes, amendoins, avelãs, pão, milho e cereais de grão integral. Os vegetais e as frutas são fontes pobres de piridoxina,

embora existam produtos nestas classes alimentares com quantidades consideráveis, como os feijões, couve-flor, alho, bananas e passas.

Deficiência e suplementação

A deficiência dessa vitamina é relativamente rara. No entanto, alguns medicamentos diminuem as concentrações plasmáticas da piridoxina. Existem mais de 40 medicamentos que interferem com a vitamina B₆, os quais podem provocar disponibilidade diminuída e mau estado desta vitamina. Os principais antagonistas da vitamina B₆ incluem a desoxipiridoxina, um antimetabólito eficaz; a isoniazida, uma droga tuberculostática; a hidralazina, um anti-hipertensor; a ciclosserina, um antibiótico; e a penicilamina, utilizada no tratamento da doença de Wilson. A vitamina B₆, por outro lado, pode atuar como um antagonista nos pacientes com doença de Parkinson e que estejam sob tratamento com L-dopa. Alcoolismo e mulheres com doença hipertensiva específica da gravidez são condições que podem apresentar deficiência dessa vitamina. Na ocorrência de hipovitaminose B₆ pode haver dermatite, anemia, gengivite, feridas na boca e na língua, náusea e nervosismo.

Uso terapêutico e superdosagem

Estudos *in vivo* mostram a ação de doses elevadas de piridoxina no funcionamento do sistema nervoso central, aumentando a proliferação celular, a diferenciação de neuroblastos e promovendo *up-regulation* no sistema GABAérgico (24). A piridoxina protege os neurônios contra a neurotoxicidade da liberação excessiva de glutamato, que é amplamente considerada um dos mecanismos moleculares de lesão neuronal em várias doenças neurológicas. Estudos sugerem que a piridoxina inibe a liberação de glutamato a partir de sinaptossomas corticais, por meio da supressão da atividade da proteinocinase C (PKC) e suprimindo a entrada pré-sináptica do íon de cálcio (25). O uso de dose elevada de piridoxina é sugerido como uma estratégia "antiestresse", por ter efeito modulador seletivo na produção da serotonina e do GABA, neurotransmissores que controlam a depressão, a percepção da dor e a ansiedade (26). O uso do complexo vitamínico B é sugerido para o tratamento da SFC (27).

Pontos-chave:

- > O glutamato está presente em diversos alimentos;
- > Em torno de 95% do glutamato ingerido são absorvidos rapidamente no intestino;
- > 50% deste são metabolizados em CO₂.

Ingestão diária recomendada e dose terapêutica

A dose diária recomendada de vitamina B₆ é de 1,3mg/dia para maiores de 13 anos (28, 29), com dose máxima de 80 a 100mg/dia para jovens acima de 13 anos (30). Até a dose de 100mg/dia não há consequências do uso na gravidez ou no aleitamento. Doses maiores que essas não são recomendadas.

Efeito adverso

Há relato de dois casos de polineuropatia sensitiva crônica com o uso de 24 e 40mg/dia, respectivamente. Ambos os pacientes se recuperaram após a interrupção do consumo do suplemento. Síndromes neurotóxicas, devido à overdose de piridoxina, foram descritas anteriormente em pacientes que tomam altas doses de vitamina B (31). A vitamina B₆ pode atuar como antagonista nos pacientes com doença de Parkinson e que estejam sob tratamento com L-dopa (32), como mencionado anteriormente. A piridoxina pode interagir com o fenobarbital e igualmente com a fenitoína, acelerando seu metabolismo e excreção, com consequente diminuição da eficácia anticonvulsiva (33).

Fosfato de ditetraetilamônio 6mg

Definição e importância

O fosfato de ditetraetilamônio serve para aumentar o suprimento de fósforo sob a forma orgânica, facilmente assimilável, cuja função é estimular as funções circulatória e respiratória e, por meio de seu radical tetraetilamônio, reduzir as perdas de fósforo, aumentando indiretamente sua utilização por parte do organismo.

O radical tetraetilamônio foi um dos primeiros bloqueadores de canais para potássio dependentes de voltagem conhecidos. Foi utilizado por Hodgkin e Katz, nas décadas de 1950 e 1960, para evidenciar a presença de canais para potássio dependentes de potencial na membrana plasmática de axônio gigante de lula.

A presença de concentrações de tetraetilamônio, na faixa de milimolar, no meio extracelular provocava o prolongamento da excitabilidade celular, por alongar a fase de repolarização do potencial de ação registrado em axônio de lula. Essa observação, juntamente com a de que a tetrodotoxina, toxina isolada do peixe baiacu, bloqueava

totalmente o impulso nervoso no axônio gigante de lula, foram as primeiras evidências da presença de proteínas integrais de membrana, que funcionavam como canais iônicos dependentes de potencial. De fato, hoje está bem estabelecido que essa família de canais iônicos é a responsável pela passagem seletiva e tempo-dependente de íons sódio e potássio através da membrana do axônio, em função da modificação do campo elétrico através da membrana, ou seja, pela excitabilidade celular (34).

O tetraetilamônio, quando acrescentado no meio extracelular na faixa de milimolar, atua como bloqueador dos canais para potássio, dependentes de voltagem, porque se liga ao vestibulo externo da região do poro da proteína que constitui o canal, obstruindo a passagem do íon potássio. Macroscopicamente, o tetraetilamônio diminui parcial ou totalmente a corrente de potássio para fora, retardando ou impedindo assim a fase de repolarização do potencial de membrana, e, portanto, favorecendo a excitabilidade celular. Diversos tipos de canais para potássio — entre eles os canais de retificação de efluxo e os canais para potássio dependentes de cálcio — são bloqueados pela presença extracelular de tetraetilamônio, com concentrações que bloqueiam 50% dos canais variando entre 0,2 e > 100mM (34).

O fosfato de ditetraetilamônio estimula as funções respiratória e circulatória, favorecendo a nutrição do sistema nervoso central. Em artigo de 1942, publicado na *Gazzetta Medica Italiana*, Donelli atribui as seguintes ações ao difosfato de tetraetilamônio: 1. estimulador da troca entre as reservas de fósforo do organismo; 2. estimulador do sistema nervoso central; 3. estimulador da função respiratória, aumentando a amplitude do ato respiratório (capacidade vital), assim como da frequência, seja por ação direta sobre o coração, seja por ação indireta pela dilatação do leito vascular, diminuindo a resistência periférica (35). Além disso, o tetraetilamônio pode interferir tanto na circulação pulmonar como na atividade do centro respiratório. Assim, sabe-se que os canais para potássio exercem um papel crítico na regulação do tônus vasomotor pulmonar, através do controle do potencial de membrana. A modulação da atividade de canais para potássio dependentes de

O fosfato de ditetraetilamônio serve para aumentar o suprimento de fósforo sob a forma orgânica, facilmente assimilável, cuja função é estimular as funções circulatória e respiratória e, por meio de seu radical tetraetilamônio, reduzir as perdas de fósforo, aumentando indiretamente sua utilização por parte do organismo.

voltagem presente nas células musculares lisas pulmonares determina a qualidade da circulação pulmonar (36). Além disso, uma situação de estafa ou fadiga mental, que pode ser entendida como comprometimento da oxigenação e nutrição em diversos órgãos, requer como mecanismo de compensação uma estimulação maior da respiração, acompanhada de ajustes cardiovasculares, para melhorar o aporte de oxigênio aos órgãos mais críticos, como o cérebro e o próprio coração. Sabe-se que a redução da tensão de O₂ (hipoxia) é percebida pelos corpos carotídeos, os principais quimiorreceptores arteriais, que geram uma descarga aferente que ativa o centro respiratório, levando à hiperventilação. Células especializadas do corpo carotídeo possuem canais de potássio sensíveis ao oxigênio, que são dependentes de potencial. Portanto, o bloqueio desses canais por tetraetilamônio simula uma situação de hipoxia, disparando a resposta hiperventilatória (37).

Conforme o exposto, fica claro que a introdução de um agente que interfira na atividade de canais para potássio na formulação de um medicamento indicado para combater estados de fadiga e estafa certamente con-

corre para facilitar a atividade em diversos órgãos, contribuindo para recuperar o estado fisiológico dos mesmos, principalmente por melhorar o aporte de oxigênio para os tecidos.

Dose máxima recomendada

A dose máxima recomendada de fosfato é 800 a 1.200mg/dia. Doses elevadas podem causar diarreia (38). Quanto ao cálcio, recomendam-se doses diárias de até 1.000 a 1.200mg/dia. Doses maiores podem provocar obstipação intestinal (39).

Considerações finais

Apesar da inexistência de comprovação científica do sinergismo da associação dessas substâncias e da aplicação clínica específica da associação, a vasta literatura sobre a importância de cada um dos elementos que compõem o medicamento — nas diversas situações clínicas, principalmente na reposição em estados de carência e de convalescença ou após estresses físicos e mentais — faz com que o uso terapêutico dessa apresentação farmacológica seja muito requerido pela população em geral e indicado por clínicos gerais e principalmente por geriatras.

Referências

1. RANJITH, G. — Epidemiology of chronic fatigue syndrome. *Occupational Medicine*, 55: 13-9, 2005.
2. WHITING, P.; BAGNAL, A. et al. — Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome. A systematic review.
3. YANCEY, J.R. & THOMAS, S.M. — Chronic fatigue syndrome: Diagnosis and treatment. *Am. Fam. Physician*, 86(8): 741-6, 2012.
4. PHILLIPS — *Sports supplement review*. 3. ed., Copyright, Golden, 1997.
5. ROWBOTTOM, G.D.; KEAST, D. & MORTON, R.A. — The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. *Sport Med.*, 21(2): 80-97, 1996.
6. MCARDLE, D.W.; KATCH, I.F. & KATCH, L.V. — *Fisiologia do exercício. Energia, desempenho e nutrição humana*. 4. ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1998.
7. KELLY, A. & STANLEY, C.A. — Disorders of glutamate metabolism. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.*, 7(4): 287-95, 2001.
8. WANG, L.; MAHER, T.J. & WURTMAN, R.J. — Oral L-glutamine increases GABA levels in striatal tissue and extracellular fluid. *FASEB J.*, 21(4): 1227-32, 2007.
9. ARMSTRONG, C.W.; MCGREGOR, N.R. et al. — NMR metabolic profiling of serum identifies amino acid disturbances in chronic fatigue syndrome. *Clin. Chim. Acta.*, 413(19-20): 1525-31, 2012.
10. REID, S.F.; CHALDER, T. et al. — Chronic fatigue syndrome. *Clin. Evid. (online)*. Aug 28; 2008. pii: 1101.

Obs.: As 29 referências restantes que compõem este artigo se encontram na Redação, à disposição dos interessados.

Endereço para correspondência:

Ronaldo Fernandes Rosa
Rua Pedro de Toledo, 520
— Vila Clementino
04039-001
São Paulo-SP