UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

ALAN VINICIUS ASSUNÇÃO LUIZ

**O metabolismo energético mitocondrial e a síndrome da fadiga crônica: uma
scoping review**

Ribeirão Preto
2018

ALAN VINICIUS ASSUNÇÃO LUIZ

O metabolismo energético mitocondrial e a síndrome da fadiga crônica: uma scoping
review

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP-
USP), para obtenção do título de Mestre em Ciências
da Saúde, Programa de Pós-Graduação em
Enfermagem em Saúde Pública.

Linha de pesquisa: Genômica e Imunobiologia
Aplicadas à Saúde Pública

Orientador: Profa. Dra. Milena Flória-Santos

RIBEIRÃO PRETO

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Assunção-Luiz, Alan Vinicius

O metabolismo energético mitocondrial e a síndrome da fadiga crônica:
uma scoping review. Ribeirão Preto, 2018.

60 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Escola de Enfermagem de
Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem Saúde Pública.

Orientador: Milena Flória-Santos

1. Mitocôndria. 2. Síndrome de Fadiga Crônica. 3.Fadiga. 4.Fosforilação
Oxidativa. 5.Revisão.

FICHA DE APROVAÇÃO

ASSUNÇÃO-LUIZ, Alan Vinicius

O metabolismo energético mitocondrial e a síndrome da fadiga crônica: uma scoping
review

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP-
USP), para obtenção do título de Mestre em Ciências
da Saúde, Programa de Pós-Graduação em
Enfermagem em Saúde Pública.

Aprovado em/...../.....

Comissão Julgadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os meus familiares, que não mediram esforços para que esse sonho acontecesse.

Ao meu avô José (in memoriam), que nos deixou recentemente, e sei que de onde o senhor estiver, está olhando e torcendo muito por todos nós. Saudades eternas meu avô.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a minha orientadora Prof. Dra. Milena Flória Santos, por acreditar em meu potencial e me proporcionar experiências e conhecimentos inigualáveis. Desde o início lutamos juntos para que tudo desse certo, e mesmo com tantas barreiras e pedras no caminho, sempre me deu apoio e nunca me deixou desistir, por isso, não tenho palavras para agradecer.

Ao colaborador internacional do nosso grupo de pesquisa e meu co-orientador Dr. Leorey Saligan, por abrir as portas de seu laboratório, e me receber com tanto carinho em sua casa, uma experiência que nunca irei esquecer.

Aos funcionários da pós-graduação que me auxiliaram durante todo o percurso, em especial a Srta. Shirley, que nunca mediu esforços para nos ajudar.

A minha fiel companheira, Thalita Targino, que desde o início da pós-graduação foi como uma irmã, segurando minhas mãos nos momentos mais difíceis e partilhou-os comigo, assim como nossos momentos de vitória. Obrigado minha amiga, sem você tudo seria mais difícil e se Deus quiser teremos mais inúmeros anos de companheirismo pela frente, te amo.

Agradeço imensamente minha querida amiga Bruna Bacalá, por me auxiliar em todo o processo nessa reta final, você está ao meu lado desde a graduação e sei que nunca deixaremos de fazer parte da vida um do outro. Obrigado por ser meu braço direito e me amparar em todos os momentos em que mais preciso.

Ao meu parceiro e irmão Paulo Borges, por ser essa pessoa tão incrível e de grande coração, que sempre me ajuda e me fortalece, deixando meus dias mais felizes.

A todos os membros do meu grupo de pesquisa, GEPEG, por dividir comigo grandes momentos de aprendizado e conhecimento nesses dois anos.

A todos meus amigos maravilhosos, que viram tudo acontecer, até mesmo os que estão longe, e sempre estiveram torcendo e me auxiliando por esse estreito caminho que foi a pós-graduação. Fernanda, Carlos e Breno, vocês estiveram arduamente comigo nesses dois anos de mestrado, agradeço do fundo do meu coração por todo amor, apoio e amizade, os considero parte da minha família.

Ao meu companheiro Fernando Chiappa por estar ao meu lado em todos os momentos da vida, por ter paciência e compreensão, sempre dando o seu máximo para que tudo ficasse bem. A única certeza que tenho é que sem você nada disso teria sido possível. Você nunca mediu esforços para ver minha felicidade e não consigo mensurar o quão agradecido sou por tudo isso, obrigado por acreditar em mim, te amo.

As minhas irmãs, que são meu presente de Deus e minhas fiéis escudeiras, por serem essas pessoas incríveis e tornarem minha vida mais feliz e colorida, amo vocês.

A todos os meus familiares, que sempre me enaltecem com tanto amor e carinho, sendo meu principal combustível, de onde tiro toda força para tornar meu sonho possível.

Agradeço aos meus tios, Iria Loraci e Luiz, pois sem eles o sonho de realizar o estágio nos estados unidos não teria acontecido, amo vocês e serei eternamente grato.

Aos meus avós Ana Maria e José Luiz, por serem meus segundos pais e fazerem o impossível para minha felicidade.

E finalmente, aos meus grandiosos pais, Eliana e João. Eu já disse milhões de vezes o quanto sou grato por tudo o que fizeram e ainda fazem por mim, pois vocês são meu alicerce. Muito obrigado por apostarem tudo em meu sonho e acreditar que tudo isso um dia seria possível.

Assim, graças a todos vocês, a cada um que foi citado, meu sonho não termina aqui, voarei bem mais alto em busca da minha felicidade e realização profissional.

Amo vocês!

RESUMO

ASSUNÇÃO-LUIZ, Alan Vinicius. **O metabolismo energético mitocondrial e a síndrome da fadiga crônica: uma *scoping review***. 2018. 60 f. Dissertação (Mestrado em Genômica e Imunobiologia Aplicadas à Saúde Pública) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Nessa dissertação foi realizada uma *scoping review* com objetivo de buscar na literatura o que existe, até o presente momento, para explicar a relação entre o metabolismo mitocondrial com a síndrome da fadiga crônica (SFC). A SFC se apresenta de forma diferente para cada indivíduo, o que torna complexo seu entendimento, uma vez que não foram identificados biomarcadores específicos para auxiliar em um diagnóstico definitivo que favoreça uma intervenção adequada e tratamentos mais eficazes. Diferentes mecanismos biológicos são estudados, sendo que alterações no metabolismo mitocondrial têm sido foco de pesquisas recentes. Tais alterações podem ser a causa de fadiga severa e estudos sobre SFC mostraram que entre os principais indicadores da disfunção mitocondrial, envolvidos com a menor produção de ATP, está o comprometimento das vias de fosforilação oxidativa. O método utilizado nessa revisão, *scoping review*, é utilizado para investigar conceitos-chave subjacentes a uma nova área de pesquisa, bem como esclarecer definições de trabalhos, analisando o título e resumo de artigos para selecioná-los. Como critérios de inclusão ficaram determinados: (1) estudos clínicos que registram pacientes adultos (≥ 18 anos de idade); (2) mostram uma relação entre questões do metabolismo e bioenergética mitocondrial com síndrome da fadiga crônica; (3) são escritos em português, inglês ou espanhol; (4) artigos publicados nos últimos 10 anos. E de exclusão: (1) utilizaram modelos animais; (2) relatos de casos, editoriais, cartas, revisões de literatura, resumos e dissertações de reuniões; (3) literatura cinzenta. Entre os descritores comuns, utilizados para realizar a busca nas bases de dados estão: *mitochondria OR mitochondrial, fatigue, bioenergy OR bioenergetic OR energy metabolism*. O estudo foi guiado pela seguinte questão: “Alterações no metabolismo energético mitocondrial estão relacionados com a origem e prevalência da síndrome da fadiga crônica?”. Após utilizar a estratégia de busca, específica para cada uma das quatro bases de dados (PubMed, EMBASE, SCOPUS e Web of Science), foram encontrados 228 artigos, os quais foram exportados para o software Rayyan QCRI e removidos aqueles que se encontravam em duplicata. Este software permitiu que dois revisores executassem, de forma independente, a leitura dos títulos e resumos de 150 artigos e 27

foram selecionados para a leitura na íntegra, por atenderem aos critérios supracitados. Dentre esses últimos, apenas 10 relatavam alterações no metabolismo mitocondrial relacionadas à SFC. As alterações compreendem modificações nas vias de transporte mitocondrial e na cadeia respiratória; mutações no DNA mitocondrial e, até mesmo, disfunções energéticas em células do sistema imune, como as *natural-killer*. Foram encontrados dados de pesquisas em diversas áreas clínicas, tais como: cardiologia, oncologia e distúrbios musculares, os quais podem colaborar para trazer luz às causas biológicas dessa síndrome. Desta forma, tornou-se ainda mais evidente a conexão entre distúrbios na bioenergética mitocondrial, como uma menor capacidade de transporte de oxigênio por meio das vias de transporte, ou até mesmo, a insuficiência mitocondrial para produção de ATP, com a SFC. De acordo com os estudos que compuseram a amostra final desta revisão (n=10), o metabolismo mitocondrial e suas principais atividades, como a produção e transporte de ATP, são um alvo potencial para auxiliar na compreensão de incógnitas existentes sobre a SFC. Esses resultados são promissores para a enfermagem, sobretudo na área da ciência dos sintomas, com impacto na qualidade de vida e no manejo personalizado de sintomas em diferentes condições crônicas, especialmente na SFC.

Palavras-chave: Mitocôndria. Metabolismo Energético. Fosforilação Oxidativa. Fadiga. Síndrome de Fadiga Crônica. Revisão.

ABSTRACT

ASSUNÇÃO LUIZ, A.V. *The mitochondrial energy metabolism and chronic fatigue syndrome: A scoping review*. 2018. 60 f. Dissertação (Mestrado em Genômica e Imunobiologia Aplicadas à Saúde Pública) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

In this dissertation a scoping review was carried out with the objective of searching in the literature what exists to date to explain the relationship between mitochondrial metabolism and chronic fatigue syndrome (CFS). CFS presents itself differently for each individual, which makes complex their understanding, since no specific biomarkers were identified to aid in a definitive diagnosis that favors an appropriate intervention and more effective treatments. Different biological mechanisms are studied, and changes in mitochondrial metabolism have been the focus of recent research. Such alterations may be the cause of severe fatigue and studies on CFS have shown that among the main indicators of mitochondrial dysfunction, involved in the lower production of ATP, is the involvement of oxidative phosphorylation pathways. The method used in this review, scoping review, is used to investigate key concepts underlying a new research area, as well as clarifying definitions of papers, analyzing the title and abstract articles to select them. As inclusion criteria were determined: (1) clinical studies that register adult patients (≥ 18 years of age); (2) show a relationship between metabolism and bioenergetic mitochondrial issues with chronic fatigue syndrome; (3) written in Portuguese, English or Spanish; (4) articles published in the last 10 years. The exclusion criteria: (1) used animal models; (2) case reports, editorials, letters, literature reviews, abstracts and dissertations; (3) gray literature. Among the common descriptors used to perform the search in the databases are: mitochondria OR mitochondrial, fatigue, bioenergy OR bioenergetic OR energy metabolism. The study was guided by the following question: "Changes in mitochondrial energy metabolism are related to the origin and prevalence of chronic fatigue syndrome?". After using the search strategy, specific to each of the four databases (PubMed, EMBASE, SCOPUS and Web of Science), 228 articles were found, which were exported to the Rayyan QCRI software and removed from those that were in duplicate. This software allowed two reviewers to independently perform the reading of the titles and abstracts of 150 articles and 27 were selected for reading in full, because they meet the aforementioned criteria. Among the latter, only 10 reported changes in mitochondrial metabolism related to CFS. The changes comprise modifications in

mitochondrial transport pathways and respiratory chain; mutations in mitochondrial DNA, and even energy dysfunctions in cells of the immune system, such as natural killer. Research data have been found in several clinical areas, such as: cardiology, oncology and muscular disorders, which can collaborate to bring light to the biological causes of this syndrome. Thus, the connection between disturbances in mitochondrial bioenergetics, such as reduced oxygen transport capacity, or even mitochondrial insufficiency for ATP production, with CFS became even more evident. According to the studies that compose the final sample of this review ($n = 10$), mitochondrial metabolism and its main activities, such as the production and transport of ATP, are a potential target to aid in the understanding of existing unknowns about CFS. These results are promising for nursing, especially in the area of symptom science, with an impact on quality of life and personalized management of symptoms in different chronic conditions, especially CFS.

Keywords: Mitochondria. Energy Metabolism. Oxidative phosphorylation. Fatigue. Chronic Fatigue Syndrome. Review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Equipamento Seahorse Bioscience – <i>Mito Stress Test</i>	17
Figura 2 – Drogas presentes no <i>mito stress kit</i>	19
Figura 3 - Gráfico representativo do estresse mitocondrial.....	20
Figura 4 - Representação gráfica do <i>mito stress test</i> em SFC e controles.....	21
Figura 5 – Representação da estrutura mitocondrial.....	26
Figura 6 – Complexos mitocondriais.....	27
Figura 7 - Divergências existentes entre os revisores apontadas pelo software Rayyan.....	40
Figura 8 – Fluxograma PRISMA.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descritores e palavras-chaves utilizados para as buscas nas bases de dados.....	36
Tabela 2 – Características dos projetos de pesquisa subsidiados, em andamento encontrados durante o processo de triagem dos estudos.....	42
Tabela 3 - Principais características dos estudos incluídos. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2018.....	43

LISTA DE SIGLAS

ADP	Adenosina difosfato
ATP	Adenosina Trifosfato
DC	District Of Columbia
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EM	Encefalomielite miálgica
EMBASE	Excerpta Médica Database
GEPEG	Grupo de estudos e pesquisa de enfermagem em genômica
MeSH	Medical Subject Headings
NIH	National Institutes of Health
NK	Natural killer
OCR	Oxygen consumption rate
PubMed	Public MEDLINE
SFC	Síndrome da fadiga crônica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	23
2.1	Síndrome da Fadiga Crônica (SFC).....	23
2.2	Hipóteses da etiologia da síndrome da fadiga crônica.....	23
2.3	Mitocôndria: Estrutura, função e importância.....	25
2.4	Alterações do metabolismo energético mitocondrial na síndrome da fadiga crônica.....	27
3	OBJETIVOS	30
4	MÉTODOS.....	32
4.1.1	Etapa 1: Identificação da questão de pesquisa	32
4.1.2	Etapa 2: Identificação de estudos relevantes.....	33
4.1.3	Etapa 3: Seleção dos estudos.....	33
4.2	Estudos relevantes.....	34
4.3	Seleção dos estudos.....	37
4.4	Tabulação, agrupamento e síntese dos resultados.....	38
5	RESULTADOS.....	40
5.1.	Características do estudo.....	42
6	DISCUSSÃO.....	47
7	CONCLUSÃO.....	55

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A síndrome da fadiga crônica (SFC) é um complexo distúrbio muito debilitante, sendo caracterizado, principalmente, pela presença do sintoma de fadiga extrema, um cansaço que não passa nem após o repouso (VANNESS; SNELL; STEVENS, 2008). Essa síndrome também recebe o nome de encefalomielite miálgica (EM) e, juntamente, com comprometimentos neurocognitivos, pode reduzir drasticamente a qualidade de vida (FISCHER et al., 2014). Esta síndrome se manifesta de forma individualizada e sua identificação e manejo ainda são muito frágeis, pois não foram encontrados biomarcadores específicos, para auxiliar em um diagnóstico definitivo, que favoreça intervenções adequadas e tratamentos eficazes (TOMAS et al., 2017).

Estudos focados na variabilidade interindividual, na persistência e na severidade da SFC, em diferentes situações clínicas, tais como em pacientes oncológicos (PEOPLES et al., 2017), em quadros de insuficiência muscular (ALLARD et al., 2018) e em patologias cardíacas (SCHAEFER et al., 2013) têm conduzido a investigações que apontam para a contribuição de fatores genéticos e moleculares na sua fisiopatologia (LUTGENDORF; SOOD, 2011; VEECK 2010). Diferentes mecanismos biológicos têm recebido destaque, podendo possuir um papel na etiologia da SFC, como a ação das citocinas inflamatórias e a disfunção de neurotransmissores (WANG, 2008), e do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (SURAPANENI et al., 2012). Ademais, pesquisas recentes, têm se focado em alterações no metabolismo mitocondrial (TOMAS et al., 2017; NGOUYEN et al., 2018; PIERCE et al., 2018).

Os estudos de alterações nas mitocôndrias se tornaram um alvo de grande interesse, para os pesquisadores que buscam evidenciar mecanismos biológicos que podem contribuir para a compreensão da SFC (BOOTH et al., 2012). Disfunções do metabolismo energético mitocondrial já foram relacionadas com a presença e a permanência dos sintomas de cansaço extremo (FILLER et al., 2014). HAAS e colaboradores (2008) observaram que pessoas com fraqueza muscular, fadiga e um agrupamento de sintomas presentes SFC tinham energia reduzida e complicações na produção de trifosfato de adenosina (ATP), como modificações na cadeia de fosforilação oxidativa.

Os sintomas cruciais associados à SFC, como a fadiga, a intolerância ao exercício e a mialgia, também são compartilhados por pacientes com doenças mitocondriais primárias, causadas por disfunção mitocondrial resultante de mutações do DNA mitocondrial (mtDNA) (FILLER et al., 2014). Estudos sobre SFC mostraram que entre os indicadores-

chave da disfunção mitocondrial, envolvidos com a menor produção de ATP, estão as alterações das vias de fosforilação oxidativa (NAVIAUX et al., 2016; TOMAS et al., 2017). Desta forma, tem sido proposto que anormalidades no metabolismo mitocondrial podem ser a causa da fadiga severa, experimentada por diversas pessoas em diferentes situações. Essas evidências corroboram para uma possível relação da SFC com a disfunção mitocondrial, pois todos esses sintomas são semelhantes aos que estão presentes nas doenças mitocondriais (HSIAO et al., 2014; FILLER et al., 2014; VERMEULEN et al., 2010).

Pesquisadores da área sugerem que as vias relacionadas à integridade da membrana mitocondrial, aos mecanismos de transporte mitocondrial e à cadeia respiratória podem contribuir para o desenvolvimento e a intensificação da fadiga relatada pelas pessoas acometidas por SFC. Portanto, é necessário aprofundar as investigações científicas para validar essa potencial relação, com vistas a ampliar a compreensão sobre a etiologia dos sintomas da SFC (HSIAO et al, 2014; TOMAS et al, 2017; PIERCE et al, 2018).

Assim, ao me defrontar com a complexidade da temática da fadiga, sobretudo na SFC e na etiologia do agrupamento de sintomas neuropsicológicos, que acometem pessoas com neoplasias malignas, durante o tratamento oncológico (SAVANT et al., 2018; YOUNG et al., 2018), busquei oportunidades que pudessem contribuir para elucidar meus questionamentos sobre a fadiga. Durante o último ano, como acadêmico do Mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, tive a oportunidade de realizar um estágio no Laboratório de Biologia dos Sintomas, do *National Institute of Nursing Research (NINR)*, um dos institutos do *National Institutes of Health (NIH)*, localizado em Washington DC, *USA*, sob supervisão do Dr. Leorey N. Saligan, chefe da *Symptoms Biology Unit*, que desenvolve com o seu programa de pesquisa estudos genéticos e moleculares relacionados à fadiga, especialmente em pacientes oncológicos. Nesse período, pude ter contato com métodos e tecnologias inovadoras, utilizados para estudar a biologia e a etiologia desse sintoma. Destaca-se, dentre tais estudos, aquele que tem como foco o metabolismo mitocondrial de pessoas saudáveis e acometidas por câncer, no caso, o câncer de próstata.

A técnica utilizada pelo referido laboratório é a técnica de *Mito Stress* utilizando o *Seahorse* (Figura 1) (NICHOLLS et al., 2010). Essa técnica pode evidenciar a presença de fadiga, ao nível celular, por meio de mensuração da taxa de consumo de oxigênio

(OCR) e produção de ATP, ambos comprometidos em situações de estresse mitocondrial (NICHOLLS et al., 2010; FENG et al., 2018).

Figura 1 – Equipamento Seahorse Bioscience- *Mito Stress Test* (Agilent Technologies, Inc. 2017)

Fonte: Acervo pessoal

Duas principais fontes são utilizadas para produção de energia (ATP) pela mitocôndria: a) os piruvatos, originários da glicose e de outros açúcares; e b) os ácidos graxos, que provêm das gorduras. Essas fontes de energia são transportadas através da membrana mitocondrial interna, onde enzimas, que se localizam na matriz mitocondrial, as transformam em acetil-CoA (STOCKD et al., 2000). Essas moléculas de acetila, são oxidadas pelo ciclo do ácido cítrico, o que gera como produto moléculas de carbono e liberação de elétrons, transportados pelo NADH e FADH_2 , os quais serão utilizados como energia (FREYTG et al., 2002). O ciclo do ácido cítrico é considerado parte do metabolismo aeróbio mitocondrial, porém ele não faz uso direto de oxigênio, pois somente nas reações catabólicas finais, que ocorrem na membrana mitocondrial interna, acontece o consumo de O_2 (MITCHELLP, 1961). Os elétrons livres, após o ciclo do ácido cítrico, são transportados pelas moléculas do NAD^+ e FAD, que se tornam NADH e FADH_2 após a ligação, energizando as moléculas de O_2 que serão utilizadas na cadeia respiratória na membrana mitocondrial interna. Assim, no processo da fosfolilação

oxidativa, a membrana interna capta grande parte dessa energia para produzir ATP, a partir de uma molécula de ADP carregada com elétrons (WEBER J, 2007).

Para direcionar a síntese de ATP, o gradiente eletroquímico de prótons na membrana mitocondrial interna é utilizado, onde a responsável por coordenar todo o processo é a enzima ATP-sintase (STOCKD et al., 2000). A função exercida por essa enzima, é criar uma via hidrofílica através da membrana mitocondrial interna, fazendo com que os prótons se movam a favor do gradiente eletroquímico (BRANDT, 2006). Dessa forma, a ATP-sintase favorece o carregamento de moléculas de ADP, que sem essa movimentação dos prótons não aconteceria, uma vez que, inicialmente, essas moléculas estão em condições desfavoráveis para passar pela membrana (STOCKD et al., 2000).

A passagem dos prótons pela membrana também pode ser controlada por alguns complexos existentes nas vesículas de bicamadas lipídicas das mitocôndrias. Esses são denominados complexos respiratórios, sendo eles: Complexo da NADH-desidrogenase (Complexo I); complexo do citocromo b-c (Complexo III); e o Complexo V, que corresponde à enzima ATP-sintase. O fluxo de elétrons controlado pelos Complexos I e III, resulta no bombeamento de prótons, originários da matriz mitocondrial, por intermédio da membrana interna para o interior do espaço intermembranas (WEBER J, 2007). O aumento da concentração de prótons H^+ no espaço intermembranas, favorece a difusão dos prótons de volta ao interior da mitocôndria, por canais proteicos específicos, onde assim as enzimas ATP-sintases podem auxiliar para que a fosforilação oxidativa aconteça, produzindo energia (BRANDT, 2006).

Conforme o protocolo utilizado no laboratório do Dr. Saligan (FENG et al., 2018), o teste de estresse mitocondrial se baseia na OCR, observada, em células do sangue periférico, após a utilização de drogas específicas: Oligomicina (antibiótico), Carbonilcianeto P-trifluormetoxifenilhidrazona (FCCP - um ionóforo, isto é, uma substância solúvel em lipídeos, que passa facilmente pela membrana e atua diretamente na fosforilação) e Rotenona (pesticida) junto com Antimicina (fungicida). Essas drogas, que funcionam como inibidores respiratórios, possibilitam mapear o perfil do metabolismo mitocondrial em condições extremas.

Figura 2 – Drogas presentes no *Mito Stress Kit*

Fonte: Acervo pessoal

A Oligomicina, primeira droga ministrada, é injetada para inibir o canal de prótons da ATP-sintase (complexo V). A queda subsequente no OCR, que ocorre após injeção de Oligomicina, representa o consumo de oxigênio relacionado à produção de ATP. Isto é o esperado, visto que os canais estão bloqueados e ocorre a inibição da entrada de moléculas de O_2 . Em seguida, é administrado o FCCP, utilizado para interromper o gradiente de prótons, o qual diminui o potencial da membrana mitocondrial e induz o consumo máximo de oxigênio. A respiração máxima, demonstrada após a ação do FCCP, é calculada ao subtrair-se a respiração não mitocondrial do OCR máximo, após a injeção desse inóforo. Por fim, a Antimicina A (inibidor do Complexo III) e a Rotenona (inibidor do Complexo I) são injetadas ao mesmo tempo, para desativar a cadeia de transporte de elétrons. Por definição, a respiração não-mitocondrial é independente do transporte de elétrons, por isso, ao se observar o gráfico após a injeção da Rotenona e Antimicina, nota-se que a queda do consumo de oxigênio cessa antes de chegar a zero por conta da respiração anaeróbia, conhecida como glicólise.

O estudo do Dr. Leorey Saligan tem como principal objetivo comparar o OCR entre indivíduos saudáveis, maiores de 18 anos voluntários do *NIH* (grupo controle) e pessoas que apresentam fadiga relacionada ao câncer de próstata, cujos resultados preliminares são apresentados na figura 4. Observa-se que indivíduos fatigados apresentam uma taxa de consumo de oxigênio menor em todas as etapas do teste. Ao ocorrer a indução do metabolismo mitocondrial para o consumo máximo de oxigênio, essa queda acentua-se

ainda mais, pois o paciente apresenta metade do consumo apresentado por um indivíduo do grupo controle. Trata-se de um estudo duplo cego, para evitar qualquer tipo de viés, onde os profissionais responsáveis pela realização das técnicas laboratoriais desconhecem a procedência das amostras analisadas.

Figura 3 – Gráfico representativo do teste de estresse mitocondrial

Fonte: CÂMARA et al., 2018

Os resultados dos experimentos que pude acompanhar durante o estágio internacional, sugerem que o metabolismo mitocondrial, tanto quanto danos na integridade da membrana das mitocôndrias, alterações nos mecanismos de transporte mitocondriais de elétrons e na cadeia respiratória podem contribuir para o desenvolvimento e a intensificação da fadiga presente na SFC. A etiologia e os mecanismos dos sintomas presentes na SFC são poucos conhecidos e, por isso, projetam-se como um desafio à pesquisa nacional e internacional.

Desse modo, a necessidade de compreender a patogênese dos sintomas, bem como, a relação entre eles e o metabolismo mitocondrial é um campo que desponta para a enfermagem e para a ciência dos sintomas, em especial quando essa relação é sustentada por métodos de investigação de base experimental.

O protocolo descrito pelo Dr Saligan e sua equipe, fornece apenas parâmetros iniciais da disfunção mitocondrial sem identificar sua causa (FENG et al., 2018). Portanto, os resultados obtidos com essa tecnologia devem ser interpretados com cautela, sempre considerando-se: a natureza multifatorial da fadiga (LYON et al., 2011); sua coocorrência no agrupamento de sintomas neuropsicológicos (depressão, sono, comprometimento cognitivo) (STARKWEATHER et al., 2016) e condições clínicas dos participantes das pesquisas (Por exemplo, seu status cardiopulmonar). Futuros estudos devem examinar alterações nas funções mitocondriais em tipos de células específicas, tais como as células *natural killer* (NK), linfócitos T e monócitos, em várias populações clínicas, sobretudo em pacientes com câncer fatigados ou e em controles saudáveis.

Figura 4 – Representação gráfica do *mito stress test* em SFC e controles pela técnica do *Seahorse*

Fonte: FENG et al., 2018

Portanto, a busca sistematizada de evidências científicas sobre a etiologia da fadiga tem o potencial para fornecer subsídios à prática profissional dos enfermeiros, na arena do manejo de sintomas e na proposição de intervenções para o seu alívio, junto àqueles que sofrem com a SFC e com os sintomas neuropsicológicos durante o tratamento oncológico.

REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Síndrome da Fadiga Crônica (SFC)

Edmonds e colaboradores (2014) definiram a EM como SFC, uma condição multissistêmica, complexa e associada diretamente à qualidade de vida. Antes de apresentar os sintomas característicos da síndrome, geralmente, seus portadores relatam ter passado por algum tipo de estresse, como, cirurgias, tratamentos, acidentes, traumas físicos, questões psicológicas e emocionais (VON-VROMANS et al., 2016). Um dos sintomas mais característicos da síndrome é a fadiga, sendo persistente por muito tempo, podendo durar até mais de seis meses, passando a ser considerada fadiga crônica (SALIGAN et al., 2016). Este sintoma, na maioria das vezes, se apresenta juntamente com outros sintomas, como a depressão, a angústia, a dor e o transtorno de sono. Esse fato pode dificultar ainda mais a compreensão desse quadro clínico, pelos profissionais da saúde, o que implica diretamente na eficácia de seu diagnóstico e tratamento (STARKWEATHER et al., 2016). Além disso, a fadiga é acompanhada por outros tipos de queixas, como dor nas articulações, mal-estar ao esforço físico, falta de concentração e transtornos cognitivos, que podem levar à diminuição das atividades diárias, principalmente daquelas que requerem um maior esforço muscular (VON-VROMANS et al., 2016).

Todos esses fatores citados anteriormente, que variam entre as pessoas, podem influenciar no surgimento e na permanência dos sintomas, além de explicar a variabilidade interindividual e as divergências nos diversos quadros clínicos (SALIGAN et al., 2016). Atualmente, muitos estudos estão voltados para a compreensão da biologia e da etiologia da fadiga, os quais compreendem fatores psicossociais (STARKWEATHER et al., 2016) e mecanismos epigenéticos (MATTHEWS et al., 2012). Esses últimos buscam as interrelações do meio ambiente e o modo de vida, como modificadores da expressão gênica (FISCHER D, 2015). No entanto, até o momento, não existem evidências suficientes para comprovar como se manifesta a SFC e nem qual é o verdadeiro gatilho para seu aparecimento, pois os seus potenciais marcadores biológicos e moleculares ainda são desconhecidos (FISCHER D et al., 2015).

2.2 Hipóteses da etiologia da síndrome da fadiga crônica

Muitas pesquisas, em diversas áreas clínicas, são realizadas para conseguir determinar a possível origem da SFC, com objetivo de proporcionar um amplo conhecimento para os profissionais da saúde sobre a síndrome e, ainda, favorecer na

proposição de um tratamento mais eficaz (ILLI et al., 2012; LYON et al., 2011; MIASKOWSKI et al. 2010; REYES-GIBBY et al., 2008).

Entre algumas evidências que recebem destaque, estão as pesquisas relacionadas com o sistema imunológico, onde após passarem por algum tipo de infecção, que ativa ação imune e autoimune, deixam certos tipos de anticorpos e neurotransmissores no sangue, encontrados em amostras de pacientes que relataram a presença dos sintomas da SFC (MORRIS G; MAES M., 2014; LOEBEL et al., 2016).

Existem, também, investigações realizadas ao nível genético e genômico, que estudam a expressão de genes específicos, os quais podem estar ligados diretamente com o surgimento da fadiga (STARKWEATHER et al., 2016). Stein e colaboradores (2018) demonstraram a atuação gene LncRNA, regulador-chave que comanda a estrutura da cromatina, controlando sua condensação, o que favorece o processo de transcrição do material genético. Níveis alterados da expressão desse gene foram encontrados em pessoas com doenças autoimunes e com câncer, as quais apresentavam sintomas da SFC (STEIN et al., 2018). No entanto, existem muitos genes que podem estar associados com o surgimento desses sintomas, como é o caso dos genes do ciclo circadiano (RESZKA, 2017). Esse ciclo funciona como um relógio e possui uma gama de genes responsáveis por manter a homeostase do corpo humano. A expressão gênica e o estudo dos “genes do relógio” circadiano, têm sido associados com a SFC (SMITH AK, 2011). Qualquer modificação em seu padrão de expressão gênica pode levar a consequências graves, como por exemplo o surgimento de neoplasias, doenças psiquiátricas e síndromes, como a da fadiga crônica (MATOSIN et al., 2017).

Um estudo de expressão gênica diferencial, o qual evidenciou genes que são pouco ou excessivamente expressos em determinadas circunstâncias, identificou dois genes com potencial de prever o risco de fadiga crônica com alta precisão (SALIGAN et al., 2014). Um desses genes é NPAS2, com uma precisão preditiva de 92,3% e o outro gene é GRM5 (receptor metabotrópico de glutamato 5 com precisão preditiva de 84,6%) (MATOSIN et al., 2017). Tanto o ritmo circadiano como a sinalização do glutamato já foram associados à fadiga crônica (SMITH et al., 2011).

Modificações na concentração de citocinas inflamatórias foram observadas e associadas com a prevalência dos sintomas de cansaço (MIASKOWSKI et al., 2010). Alterações nos genes que codificam algumas citocinas pró-inflamatórias podem diminuir seu nível ou elevar as concentrações dessas proteínas, podendo contribuir para as diferenças na gravidade de diversos sintomas, tais como a fadiga, em pessoas com câncer

(ILLI et al., 2012; LYON et al., 2011; MIASKOWSKI et al. 2010; REYES-GIBBY et al., 2008). Estudos consideram que os níveis de citocinas e polimorfismos genéticos dos genes codificadores dessas proteínas podem, portanto, ter um papel importante na etiologia da fadiga e de outros sintomas neuropsicológicos (MIASKOWSKI et al., 2010; SALIGAN et al., 2016; KIM, 2012).

Dados mais recentes, sugerem que tanto a biologia como a fisiopatologia da SFC podem estar relacionadas diretamente com disfunções no metabolismo mitocondrial, como modificações em sua bioenergética, na produção de ATP, e no transporte dessa molécula para as células (NAVIAUX et al., 2016; NGOUYEN et al., 2018). A biogênese mitocondrial é o processo que mantém o conteúdo mitocondrial e seu metabolismo em pleno funcionamento, pelo intermédio da ativação e da expressão de genes específicos, que estão envolvidos no processo respiratório (BRAND., 2005). Modificações nos padrões de expressão desses genes vem sendo associadas à ocorrência e à permanência dos sintomas da SFC (FILLER et al., 2014).

2.3 Mitocôndria: Estrutura, função e importância

As mitocôndrias são organelas complexas, presentes em células eucarióticas, que possuem seu próprio material genético, sendo as responsáveis pela produção da maior parte de energia, que é utilizada pelas células do corpo todo, na respiração celular (ERNSTER L; SCHATZ G., 1981). Cada mitocôndria é limitada por duas membranas, externa e interna, que possuem funções específicas e vitais para o funcionamento do metabolismo mitocondrial, além de separarem a matriz mitocondrial e o espaço intermembranas (Figura 5) (RACKER E; STOECKENIUS W., 1974).

A membrana externa, contém proteínas específicas para o transporte de moléculas, levando-as através de canais aquosos para o espaço intermembranas, onde essas são utilizadas nos processos mitocôndrias. As partes mais ativas dessa organela são o espaço da matriz mitocondrial e a membrana interna. Essa membrana é altamente impermeável a íons e possui inúmeros tipos de proteínas transportadoras, o que a torna altamente seletiva, deixando passar apenas as moléculas necessárias para o funcionamento do metabolismo mitocondrial (BRAND., 2005).

A membrana interna (Figura 5), é retorcida e formam várias concavidades, denominadas cristas mitocondriais, as quais ampliam a superfície de contato. O número de cristas de uma célula muscular cardíaca é até três vezes maior do que de células hepáticas, isso está relacionado com a grande quantidade de energia que o coração utiliza, pois é um músculo que está em constante movimento (FREY et al., 2002). Na membrana

interna, encontramos certas proteínas, na forma de enzimas, que são denominadas de ATP-sintases, as quais possuem a função de realizar a fosforilação oxidativa, processo pelo qual se tem a maior produção de ATP, ou seja, de energia nas células animais (KEILIN., 1966).

Figura 5 – Representação da estrutura mitocondrial

Fonte: Britton et al., 2015

A ATP-sintase cria uma via hidrofílica através da membrana mitocondrial interna, assim os prótons, essenciais para a formação da ATP, se movimentam a favor do gradiente eletroquímico para dentro da membrana (SCHAFER et al., 1996). Os prótons que entram na membrana fazem com que ADP se transforme em ATP (processo de fosforilação oxidativa), o que torna a molécula de energia carregada e pronta para ser conduzida para parte externa da mitocôndria, onde são utilizadas pelas células em diversas funções (SKULACHEV., 1994).

As mitocôndrias podem ser móveis, formar longos filamentos ou permanecerem fixas (STOCK et al., 2000). Elas podem agrupar-se entre as microfibras de uma célula muscular cardíaca ou localizar-se ao redor dos flagelos do espermatozoide e, aí, fornecem a ATP necessária ao tecido no qual se encontram (FREY et al., 2002).

Tais organelas estão intimamente envolvidas na homeostase celular, produzindo a maior parte da energia utilizada por todo nosso metabolismo, através da cadeia respiratória (SKULACHEV., 1994). Conforme supracitado, a cadeia respiratória mitocondrial é composta por cinco complexos (figura 6), constituídos de enzimas, onde cada uma possui uma função específica e contribui para que todo o processo do

metabolismo mitocondrial, fornecedor de energia, aconteça pelo processo de fosforilação oxidativa (SKULACHEV., 1994). Assim, a alteração em qualquer uma dessas atividades, ou até mesmo na composição das enzimas, decorrentes de mutações no DNAm, pode levar à morte celular não programada, contribuindo para o surgimento de doenças mitocondriais e síndromes adjacentes (BRAND., 2005). Uma das principais características de doenças relacionadas com mutações no DNAm é a redução de ATP (FREY et al., 2002).

Figura 6 – Complexos mitocondriais

Fonte: Pereira et al., 2015

2.4 Alterações do metabolismo energético mitocondrial na síndrome da fadiga crônica

O interesse em se estudar as alterações do metabolismo energético mitocondrial, ou bioenergética, para compreender melhor a etiologia da SFC, vem aumentando cada vez mais, entre os especialistas na ciência dos sintomas (FILLER et al., 2014). Investigações científicas têm abordado a fadiga e outros sintomas presentes na SFC, por meio de biomarcadores evidenciados no sangue periférico de pacientes, juntamente com a observação de níveis de energia reduzido, em células mononucleares, como linfócitos e células NK (LOEBEL et al., 2016). No entanto, ainda existem muitos resultados controversos, onde vários estudos mostram um nível de ATP alterado em pacientes com SFC e outros não conseguiram encontrar evidências suficientes para estabelecer esse vínculo (HSIAO et al., 2014).

Pesquisas realizadas com exercícios cardiopulmonares demonstraram uma crescente diminuição de ATP mitocondrial, de acordo com o aumento e a intensidade do exercício, no entanto esse estudo foi realizado com um pequeno número de pacientes com SFC/EM, onde os sintomas da síndrome pareciam ser um fenômeno secundário (VERMEULEN et al., 2010). Nesse estudo, a respiração celular aos níveis pulmonar, cardíaco e circulatório não mostrou diferenças estatísticas, quando comparadas pessoas com SFC e controles saudáveis

Essas informações discrepantes, possivelmente, são devidas aos, ainda, escassos trabalhos que investigaram as associações de marcadores biológicos com os sintomas da SFC (FISCHER et al., 2015). Um estudo realizado em 2014, investigou a relação entre a alteração na expressão de genes, que estão associados à biogênese e à bioenergética mitocondrial, com as mudanças nos níveis da fadiga durante o tratamento radioterápico em pacientes com câncer de próstata (HSIAO et al., 2014). Esse estudo levantou a hipótese de que problemas ocasionados na fosforilação oxidativa, no caso, um estresse ocasionado pela radioterapia, levaria à uma menor produção de ATP, o que desempenhou um importante papel para o desenvolvimento da SFC.

Sabemos que as mitocôndrias são o centro de produção de energia celular e, que produzem ATP por intermédio da respiração celular. Essa respiração pode ser inibida por múltiplos fatores, dentre esses destacam-se alterações em citocinas provocadas por estresse oxidativo, nas vias de fosforilação oxidativa, com implicações em uma menor produção de ATP (MYHILL et al., 2013). A compreensão do funcionamento dessa organela celular é de suma importância, pois existem muitos distúrbios mitocondriais que estão relacionados à muitas síndromes e causam um enorme ônus à saúde (ALLARD et al., 2018).

Assim, anormalidades do metabolismo energético mitocondrial têm se mostrado como uma chave para a compreensão da SFC. Isso reflete-se na gama de pesquisas em diversas áreas existentes na atualidade, como em disfunções que comprometem os tecidos musculares, patologias cardíacas, neoplasias e doenças degenerativas, sendo que esses estudos têm se voltado para a melhora da qualidade de vida dos indivíduos acometidos pela SFC (TOMAS et al., 2017).

OBJETIVOS

3 OBJETIVO

Identificar e sintetizar as evidências científicas acerca da relação do metabolismo mitocondrial com a síndrome de fadiga crônica.

MÉTODOS

4 MÉTODOS

Uma revisão do escopo da literatura, mais conhecida pela sua nomenclatura original, ou seja, *scoping review* foi realizada para atingir o objetivo proposto por esta investigação científica. Esse tipo de revisão é ideal para explorar, sistematicamente, as evidências publicadas sobre determinada temática, os conceitos essenciais, teorias, origem das evidências e lacunas nas pesquisas (GODFREY et al., 2010; GRIMSHAW J, 2009). *Scoping reviews* sintetizam evidências com a finalidade de explicar em amplitude e profundidade o conhecimento em determinada área, ou sobre um certo tópico, particularmente onde a pesquisa da literatura é metodológica e teoricamente limitada ou diversificada, ou ainda, a avaliação da qualidade dos artigos encontrados, não é necessária (GODFREY et al., 2010; GRIMSHAW J, 2009; LEVAC et al., 2010).

O referencial metodológico proposto por Arksey e O'Malley (2005), ampliado por Levac, Colquhoun e O'Brien (2010) foi o que norteou este estudo. Em acordo com este referencial o primeiro passo é elaborar um protocolo, composto por cinco etapas a saber: (1) identificação da questão de pesquisa; (2) identificação de estudos relevantes; (3) seleção dos estudos; (4) tabulação dos resultados; e (5) agrupar, resumir e relatar os resultados. Uma sexta etapa optativa pode ser incluída, a qual pressupõe a assessoria de um pesquisador com expertise no tema da revisão (Levac, Colquhoun e O'Brien, 2010).

No caso de uma *scoping review*, um escopo mais amplo com critérios de inclusão menos restritivos, em relação a outros tipos de revisão, é adotado. Nesse método, no mínimo dois revisores necessitam conhecer todas as etapas de trabalho e precisam atuar de forma independente (LEVAC et al., 2010; ARKSEY; O'MALLEY, 2005).

4.1.1 Etapa 1: Identificação da questão de pesquisa

Em toda revisão, é preciso, primeiramente, estabelecer a questão norteadora do estudo, sendo construída com base na literatura científica atual de algo que precisa ser estudado mais profundamente. Além disso, para uma *scoping review* é necessário elaborar uma questão de pesquisa, que auxilie na construção das estratégias de busca. A questão precisa ser objetiva, clara e facilitadora da seleção dos artigos. O acrônimo "PCC" e suas variações são recomendados, onde "P" refere-se à população; "C" ao conceito e "C" seguinte ao escopo da revisão.

Assim, essa *scoping review* buscou na literatura estudos e trabalhos que relacionassem o metabolismo e a bioenergética mitocondrial de seres humanos, com a SFC, sendo norteada pela seguinte questão de estudo: "Alterações no metabolismo

energético mitocondrial estão relacionados com a etiologia e a fisiopatologia da síndrome da fadiga crônica?".

4.1.2 Etapa 2: Identificação de estudos relevantes

Para que os estudos relevantes sobre a temática em questão possam ser identificados na literatura, a busca precisa ter objetividade e ser eficaz, para que sejam encontrados estudos que possam responder à questão proposta. O pesquisador deve se atentar, pois cada base de dados possui uma mecânica de busca diferente, que com o auxílio de pessoas especializadas, como bibliotecários, e com um tempo de prática, se torna mais fácil. De acordo com a área de estudo, existem plataformas que recebem mais destaques do que outras.

A busca por estudos relevantes pode incorporar também, além dos dados encontrados nas plataformas científicas, busca manual em periódicos; revisão de listas de projetos; acompanhamento das citações encontradas nos artigos incluídos no trabalho; consulta com especialista da área específica, pois algum estudo de cunho importante pode ter se perdido; e literatura cinzenta, onde se incluem livros, teses e dissertações. O pesquisador que determina onde serão realizadas as buscas de acordo com o tema pesquisado, podendo tornar a busca mais ampla ou não.

4.1.3 Etapa 3: Seleção dos estudos

Antes de selecionar os artigos que entrarão para a revisão, deve-se criar, com base na questão norteadora, os critérios de inclusão e exclusão, pois como a triagem precisa ser realizada por mais de um pesquisador treinado, às cegas, ou seja, um não vê o que o outro está selecionando, os critérios precisam ser estabelecidos, antecipadamente, em conjunto entre eles. A seleção, por sua vez, compreende quatro passos: (1) remoção das duplicatas (2) seleção dos artigos por meio de leitura atenta de seus títulos e resumos; (3) resolução de conflitos entre os revisores; (4) leitura dos artigos, selecionados no primeiro passo, na íntegra, para confirmar se eles, de fato, se enquadram dentro dos critérios de inclusão. Após o segundo passo, podem existir conflitos entre os revisores, ou seja, um artigo pode ser selecionado por um deles, mas por outro não.

Existem muitos softwares/aplicativos que podem auxiliar na realização de revisão da literatura, como o *EndNote* (EDHLUND, B. et al., 2006) e o *Rayyan QCRI* (*Qatar Computing Research Institute*) (MOURAD et al., 2016), os quais são escolhidos por familiaridade e facilidade de manuseio.

4.2 Estudos relevantes

Durante o estágio internacional, o pesquisador responsável por esta pesquisa, além de conhecer técnicas laboratoriais para o estudo de biomarcadores da fadiga relacionada ao câncer, pode também receber treinamento para realização de *scoping reviews*. Durante o treinamento, foi elaborada a questão de pesquisa e as estratégias de busca específicas para cada base de dados. Nesta etapa propriamente dita, houve a colaboração da bibliotecária do *NINR/NIH*, especialista na área de saúde. O colaborador internacional, Dr. Saligan, que também tem expertise em conduzir *scoping reviews*, já passou a ser consultado a partir dessa etapa, para checar a objetividade da questão norteadora da pesquisa e a fidedignidade das estratégias de busca.

A busca por estudos relevantes foi conduzida junto às principais plataformas de dados, sendo realizada a busca manual em periódicos importantes, revisão da lista de artigos selecionados e consultas com um especialista na área da ciência dos sintomas.

Sendo assim, uma abrangente busca nessas plataformas de dados eletrônica\os foi realizadas, entre elas estão:

PubMed Central® (PMC): é uma base de fácil acesso, utilizada para buscas bibliográficas às bases de dados MEDLINE, (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), das áreas médica e biológicas, desenvolvida pela *National Library of Medicine* (NLM). Compreende buscas em revistas científicas e referências bibliográficas para os pesquisadores de qualquer área da saúde. (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2017).

Scopus: é a base referencial da Editora Elsevier, sendo disponibilizada pelo Portal de Periódicos CAPES, por meio do contrato Elsevier B. V./SCOPUS. Essa base indexa títulos acadêmicos revisados, títulos de acesso livre, anais de conferência e publicações comerciais. Possui funcionalidades de apoio à análise de resultados como identificação de autores e filiações, análise de citações, análise de publicações e índice H. Cobre as áreas de Ciências Biológicas, Ciências da Saúde, Ciências Físicas e Ciências Sociais (PERIÓDICOS CAPES, 2017).

EMBASE: é uma ferramenta de pesquisa biomédica. Apresenta informações sobre drogas e tratamento de doenças, por meio de conteúdo confiável e autorizado, que permite às áreas biomédica e farmacêutica o desenvolvimento de novos medicamentos e a descoberta de novas aplicações para drogas existentes. Embase permite aos usuários recuperar artigos relevantes que, muitas vezes, não podem ser encontrados com outras ferramentas de busca. Esse conteúdo pode ser encontrado porque o Embase combina um

trabalho de indexação com uma poderosa ferramenta de busca. Atualmente, possui como fonte mais de 25 milhões de registros, provenientes de mais de 7.000 revistas científicas de mais de 70 países, indexadas através do tesouro Emtree® (*Embase subject headings*), que engloba também as nomenclaturas MeSH® (*Medical Subject Headings*). Além disso, possui mais de 5 milhões de artigos e trabalhos de conferências, que estão exclusivamente indexados no Embase, e todo o conteúdo da MEDLINE produzido pelo *National Library of Medicine* (NLM).

Web of Science: é uma base multidisciplinar que indexa somente os periódicos mais citados em suas respectivas áreas. É também um índice de citações, informando, para cada artigo, os documentos por ele citados e os documentos que o citaram. Possui hoje mais de 9.000 periódicos indexados. É composta por: *Science Citation Index Expanded* (SCI-EXPANDED): 1945 até o presente; *Social Sciences Citation Index*: 1956 até o presente; *Arts and Humanities Citation Index*: 1975 até o presente. A partir de 2012 o conteúdo foi ampliado com a inclusão do *Conference Proceedings Citation Index-Science* (CPCI-S); e do *Conference Proceedings Citation Index- Social Science & Humanities* (CPCI-SSH).

Para o presente trabalho, as estratégias de busca foram criadas e utilizadas de acordo com cada plataforma bibliográfica e sua própria linguagem de comando, pois cada uma delas necessita de uma estratégia de busca diferente, vocabulário controlado e campos de pesquisa apropriados, como pode ser observado na tabela 1. Para atender aos critérios de inclusão propostos para esta pesquisa, filtros de idioma foram aplicados nas plataformas para selecionar artigos em português, inglês e espanhol. As publicações também tiveram limites de datas aplicados para encontrar artigos publicados no período de 2008 a 2018 (10 anos), por tratar-se de um tema bastante atual.

Tabela 1 – Descritores e palavras-chaves utilizados para as buscas nas bases de dados

Plataforma	Estratégia de Busca
PubMed	(mitochondria[mesh] OR mitochondria[tiab] OR mitochondrial[tiab]) AND (fatigue[mesh] OR fatigue*[tiab]) AND (bioenergy[tiab] OR bioenergetic*[tiab] OR energy metabolism[mesh] OR “energy metabolism”[tiab] OR “energy expenditure*”[tiab]) NOT animals[mesh]
EMBASE	('mitochondrion'/exp/mj OR mitochondria:ti,ab OR mitochondrial:ti,ab) AND ('fatigue'/exp/mj OR fatigue*:ti,ab) AND ('bioenergy'/exp/mj OR bioenergy:ti,ab OR bioenergetic*:ti,ab OR 'energy metabolism'/exp/mj OR 'energy metabolism':ti,ab OR 'energy expenditure'/exp/mj OR 'energy expenditure*':ti,ab) AND [humans]/lim
Scopus	(TITLE-ABS (mitochondria OR mitochondrial) AND TITLE-ABS (fatigue*) AND TITLE-ABS (bioenergy OR bioenergetic* OR "energy metabolism" OR "energy expenditure*")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Humans")
Web of Science	TOPIC: (mitochondria OR mitochondrial) AND TITLE: (fatigue*) AND TOPIC: (bioenergy OR bioenergetic* OR energy metabolism OR energy expenditure*) TITLE: (mitochondria OR mitochondrial) AND TOPIC: (fatigue*) AND TOPIC: (bioenergy OR bioenergetic* OR energy metabolism OR energy expenditure*)

Fonte: Elaborada pelos autores

Ao final, após selecionar e ler todo material, uma consulta com o colaborador internacional, especialista no tema do estudo, foi realizada para determinar se os artigos mais relevantes e citados foram incluídos na seleção realizada.

Todos os artigos encontrados, por meio das estratégias de busca, nas plataformas bibliográficas, foram transferidos para o Rayyan QCRI (OUZZANI et al., 2016), onde duplicatas foram removidas e a amostragem final salva. O Rayyan, auxilia diretamente na seleção dos artigos iniciais, uma vez que facilita a leitura do título e do resumo daqueles selecionados. Ademais, possibilita a remoção de duplicatas e proporciona praticidade para os revisores selecionarem os artigos de interesse. Além disso, esse software mostra muitos dados importantes, como as principais revistas onde estão sendo publicados os artigos de interesse e os autores que mais publicam sobre o assunto, facilitando a compreensão e o desenvolvimento da revisão em questão.

4.3 Seleção dos estudos

Assim, foram incluídos nesta revisão de escopo os artigos que preencheram os seguintes critérios: (1) estudos clínicos que selecionaram participantes adultos (≥ 18 anos de idade); (2) apresentaram como temática questões sobre o metabolismo e a bioenergética mitocondrial relacionados à síndrome da fadiga crônica; (3) eram redigidos em português, inglês ou espanhol; (e 4) foram publicados nos últimos 10 anos. Estudos que trabalharam com o tema, mas utilizaram quaisquer modelos animais, foram excluídos. Além disso, relatos de casos, editoriais, cartas, revisões de literatura, resumos e dissertações de reuniões e literatura cinzenta também não foram inclusos.

Dada a natureza exploratória e interativa da *scoping review*, reuniões entre os revisores ao longo do processo de seleção dos artigos, para o seu estudo permitiram a discussão, clarificação e o aperfeiçoamento dos critérios acima referidos.

Sendo assim, a seleção do material para esse estudo, foi realizada em três etapas. Na primeira etapa, os artigos foram selecionados pela leitura atenta do título e do seu escopo, informado pelo resumo, por dois revisores independentes, utilizando-se do software Rayyan, com base na questão norteadora do estudo e respeito aos critérios de inclusão e exclusão.

Após a seleção, na segunda etapa, o software apontou o número de divergências, existentes entre os revisores, que necessitaram ser resolvidas antes de prosseguir para o próximo passo. Depois de resolver os conflitos, na terceira etapa, as pesquisas determinadas como relevantes, foram relidas, porém dessa vez sendo analisadas na

íntegra, ou seja, foi lido o texto completo dos artigos, com especial atenção às referências utilizadas por esses trabalhos.

4. 4 Tabulação, agrupamento e síntese dos resultados

Os campos principais para a extração dos dados incluíram o título dos artigos; os autores e seus países de origem; o ano de publicação, os objetivos, a população e o desenho dos estudos; assim como os principais desfechos mensurados.

Os dados extraídos foram utilizados para agrupar e sintetizar os resultados, com uma abordagem de síntese narrativa baseada em suas características globais (RYAN R., 2013).

RESULTADOS

5 RESULTADOS

Foram encontrados 228 artigos, a partir das buscas nas bases de dados e excluídos 78 artigos duplicados, sendo incluídos, para leitura dos títulos e resumos, um total de 150 artigos publicados nos últimos 10 anos. A porcentagem de conflitos entre os autores, após concluírem a leitura dos 150 artigos, foi de 7,9% (um total de 12 artigos), como mostra a figura 7. O principal motivo para esses conflitos foi observado nos resumos de artigos de revisão, onde não era esclarecido, que o trabalho realizado se tratava de um levantamento de dados da literatura.

Figura 7 – Divergências existentes entre os revisores apontadas pelo Software Rayyan

Legenda: Porcentagem de conflito na seleção de artigos para leitura na íntegra entre os autores apontadas pelo software Rayyan.

Posteriormente à leitura e análise individual dos títulos e resumos, foram selecionados 27 artigos completos, para leitura e análise na íntegra. Após essa análise, 17 artigos foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão ou por se tratarem de resumos de projetos de pesquisa subsidiados, em andamento, ainda sem resultados. Nesse sentido, foram incluídos 10 artigos, que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão e que compuseram os resultados desta revisão.

Figura 8 – Fluxograma PRISMA do processo de busca na literatura.

Fonte: PRISMA, 2009.

Algo que chamou a atenção deste pesquisador, está relacionado ao número de resumos de projetos de pesquisa subsidiados, em andamento, ainda sem resultados, que totalizaram sete, aprovados em 2017/2018 (Tabela 2). Isso demonstra que a área de pesquisa envolvendo o metabolismo e a bioenergética mitocondrial com o sintoma de fadiga, pode ser de fato, um grande passo para explicação da origem biológica deste sintoma, tão debilitante para as pessoas que o possuem, e que compromete diretamente a sua qualidade de vida.

Tabela 2 – Características dos projetos de pesquisa subsidiados, em andamento encontrados durante o processo de triagem dos estudos

PROJETOS	Ano	Revista
<i>Effect of exercise on muscle immune response and mitochondrial damage and their relationship with cancer-related fatigue: A URCC NCORP study</i>	2017	J. Clin. Oncol.
<i>Determining mitochondrial bioenergetics profiles in fatigued men with prostate cancer receiving localized radiation therapy</i>	2017	Supportive Care Cancer
<i>Influence of exercise on biomarkers of muscle immune response and mitochondrial damage and their relationship with cancer-related fatigue (crf): A urcc ncorp study</i>	2017	Supportive Care Cancer
<i>Decreased mitochondrial bioenergetics profile in fatigued men with prostate cancer undergoing radiation therapy</i>	2018	Oncology Nursing Forum
<i>Mitochondrial bioenergetics and câncer-related fatigue in patients with prostate cancer undergoing localized radiation therapy.</i>	2018	Oncology Nursing Forum

Fonte: Elaborado pelos autores

5.1 Características do estudo

Os artigos publicados encontrados nas bases de dados selecionadas para realização deste trabalho, foram produzidos nos seguintes países: Estados Unidos (HSIAO, 2014; TOMAS, 2017; PIERCE, 2018; WAWRZYNIAK, 2016), Holanda (VERMEULEN, 2010), Austrália (NGOUYEN, 2018; REUTER, 2011), China

(LAU, 2015) e Reino Unido (BOOTH, 2012; MYHILL, 2009), por diversos profissionais, tais como médicos, biólogos, biomédicos, enfermeiros e farmacêuticos.

Em relação aos tipos de estudos encontrados, observou-se que a maioria se tratava de revisões da literatura, o que corrobora a inovação da temática, que está sendo considerada uma nova área de estudo em ascensão. Logo, somente estudos originais foram inseridos nesta *scoping review*. Os dados referentes às principais características dos estudos incluídos são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Principais características dos estudos incluídos. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2018

Primeiro Autor, Ano, País	Objetivo	Desenho do estudo	População e desfechos
Hsiao (2014) Estados Unidos	Explorar as relações entre alterações da expressão gênica relacionadas à biogênese/bioenergética mitocondrial e fadiga em homens com câncer de próstata recebendo radioterapia externa (EBRT).	Longitudinal	Cinquenta participantes, 25 pacientes programados para receber EBRT (sujeitos do estudo) e 25 controles, de gênero e raça correspondentes.
Vermeulen, (2010), Holanda	Investigar a possibilidade de que uma diminuição na síntese mitocondrial de ATP causa fadiga muscular e mental além de desempenhar um papel na fisiopatologia da síndrome da fadiga crônica.	Longitudinal	Pacientes do sexo feminino (n = 15) e controles (n = 15) realizaram um teste de exercício cardiopulmonar (CPET), ciclismo a uma taxa de trabalho continuamente crescente até o esforço máximo.
Tomas (2017), Estados Unidos	Examinar especificamente os principais parâmetros da função mitocondrial, incluindo as duas principais vias produtoras de energia na célula.	Randomizado controlado	57 indivíduos de ambos os sexos, sendo 35 do grupo controle e 22 casos que apresentavam a síndrome de fadiga crônica, idade de 36 a 42 anos.
Continua			

Pierce (2018), Estados Unidos	Compreender através da ciência dos sintomas, utilizando-se ubiquinol e D-ribose (intervenções terapêuticas) para atingir a bioenergética mitocondrial e reduzir os sintomas complexos experimentados por pacientes com problemas cardiológicos.	Randomizado	Continuação Sujeitos maiores que 50 anos, homens e mulheres, recrutados na clínica de insuficiência cardíaca crônica de um hospital universitário.
Nguyen, (2018), Australia	Determinar a função metabólica de células NK de pacientes em repouso com EM/SFC.	Randomizado	Seis pacientes com EM/SFC ($50,33 \pm 4,95$ anos) foram pareados por idade e sexo com controles saudáveis não fatigados ($50,00 \pm 5,04$ anos).
Wawrzyniak, (2016), Estados Unidos	Determinar a função metabólica de células NK de pacientes em repouso com EM/SFC.	Longitudinal	48 idosos sedentários com idade média de 72 anos, foram categorizados em grupos ICF e não fatigados (NF) com base no questionário FACIT-Fatigue.
Lau (2015), China	Neste estudo retrospectivo de caso-controle, examinou-se a associação entre a fadiga e enxaqueca usando um banco de dados nacional de base populacional em Taiwan	Randomizado	Amostra composta por uma coorte de 6902 pacientes com enxaqueca e uma coorte de comparação de 27.608 indivíduos, com idade média semelhante (45,5 anos) e o mesmo gênero (masculino: 26,7%).
Booth (2012), Reino Unido	Testar a hipótese de que a fadiga e os sintomas associados da síndrome de fadiga crônica, são decorrentes de defeitos no fornecimento de energia em nível celular. Compreender a fisiopatologia dos sintomas, para que uma intervenção médica eficaz possa ser implementada.	Longitudinal	138 adultos com idade entre 18 a 65 anos, diagnosticados com a síndrome e 53 indivíduos saudáveis participaram do grupo controle.
			Continua

Conclusão

Reuter (2011) Australia	Examinar comparativamente perfis completos de carnitina endógena em pacientes com síndrome da fadiga crônica e controles saudáveis.	Observacional transversal	44 pacientes com síndrome da fadiga crônica e 49 controles saudáveis pareados por idade e gênero foram recrutados da comunidade e estudaram na Faculdade de Farmácia e Ciências Médicas da Universidade do Sul da Austrália.
Myhill (2009), Reino Unido	Realizar intervenções baseadas na bioquímica da doença (fadiga), especificamente na função das mitocôndrias, na produção de ATP e na reciclagem de ADP, para reabastecer o suprimento de ATP conforme necessário, visando uma melhor qualidade de vida aos pacientes.	Randomizado	Setenta e um pacientes, 54 do sexo feminino 47 anos (14 a 75 anos) e 17 homens de idade média 52 (faixa de 20 a 86).

Fonte: Elaborado pelos autores.

Pode-se afirmar, novamente, que a busca pela compreensão dos motivos que levam ao surgimento da SFC é do interesse de diversas áreas da saúde, como a cardiologia, oncologia, psicologia e a clínica médica.

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Essa revisão sistematizada do escopo da literatura descreveu as relações do metabolismo e da bioenergética mitocondrial com a SFC em adultos, publicadas nos últimos 10 anos. Por meio desta *scoping review*, foram identificados 10 estudos, que tiveram seu conteúdo sintetizado e trouxeram subsídios para essa discussão, de forma a oferecer evidências para responder o questionamento dessa proposta de investigação científica.

Como se sabe, os aspectos biológicos e a fisiopatologia da SFC ainda são desconhecidos, mas muitos pesquisadores e especialistas nas ciências dos sintomas vem fortalecendo a ideia de que a resposta pode realmente estar vinculada com fatores genéticos e moleculares (REF??). Assim, relações existentes entre a bioenergética mitocondrial com a SFC são hipotetizadas e encontradas na literatura atual REF??).

Em 2014, HSIAO e colaboradores, realizaram o primeiro estudo que relacionava modificações da bioenergética mitocondrial, devido a alterações em nível genético, destacando genes que poderiam estar envolvidos no surgimento da fadiga, em homens com câncer de próstata, durante a radioterapia. O estudo sugere que algumas modificações nas vias do transporte mitocondrial e da cadeia respiratória podem contribuir para o desenvolvimento e a intensificação da fadiga na população estudada. Já se tem conhecimento de que fatores epigenéticos, no caso desse estudo a radiação, também podem influenciar na modificação da expressão gênica. Assim, essa pesquisa traz destaque para a atuação de quatro genes, que demonstraram modificações evidentes em pacientes com câncer em tratamento radioterápico, sendo eles, BCL2L1, BCS1L, SLC25A37 e FIS1, associados significativamente aos níveis de fadiga, evidenciados durante esse tratamento.

O gene BCL2L1, dentre os genes citados é o que apresentou resultados mais favoráveis, a proteína que ele codifica está localizada na região externa da membrana mitocondrial, e possui a função de regular o potencial dessa membrana, controlando a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), responsáveis pelo estresse oxidativo, e pela liberação de citocromo C, os quais são os potentes indutores de apoptose celular. Alterações na expressão desse gene podem ocasionar complicações no processo de apoptose, contribuindo para a autofagia, sendo um potencial alvo para uma associação significativa entre os diferentes níveis da fadiga com a expressão desse gene presente na mitocôndria. Geralmente a autofagia é uma resposta da célula para reestabelecer a homeostase, porém, com essas modificações na expressão gênica o número de

acontecimentos pode ser em grande escala, afetando diretamente a produção de energia celular, explicando a presença e o agravamento do sintoma. As expressões diferenciais destes quatro genes (BCL2L1, BCS1L, SLC25A37 e FIS1) sugerem que a autofagia mitocondrial e processos envolvendo a síntese de ferro ou seu armazenamento podem estar associados com as mudanças nos sintomas de fadiga experimentados pelos sujeitos do estudo. |

A conclusão do estudo de HSIAO et al (2014), contribui para fortalecer ainda mais a ligação entre o metabolismo mitocondrial com o surgimento da fadiga em câncer, fornecendo evidências da modificação da expressão gênica relacionada com mudanças na biogênese e bioenergética mitocondrial, que foram registradas em concordância com o aumento da fadiga relatada pelos pacientes no decorrer da radioterapia. Estudos como esse, ao nível genético, trazem informações muito importantes que antes não eram conhecidas e contribui para o reconhecimento dos marcadores moleculares da síndrome da fadiga crônica. Um estudo mais aprofundado, sobre a expressão desses genes ou aspectos epigenéticos envolvidos com os mesmos, associados com o metabolismo mitocondrial e suas vias, precisa ser realizado para melhor compreensão da sua possível influência nos quadros de fadiga relacionada ao câncer, assim como à SFC.

Mais recentemente, o estudo de Tomas et al (2017), foi um dos pioneiros a fazer uma pesquisa de coorte de caso/controle, que relacionou a disfunção mitocondrial com a SFC. Níveis aumentados de estresse mitocondrial foram observados juntamente com alterações significativas no grupo que possuía a SFC, em comparação com o grupo controle saudável, deixando a relação entre a bioenergética mitocondrial com o sintoma de fadiga ainda mais acentuada. Os pacientes com SFC apresentaram um menor nível de respiração máxima mitocondrial do que os controles saudáveis, podendo ser observado através de resultados encontrados pela técnica do *Mito Stress*.

Conforme descrito anteriormente, a técnica do *Mito Stress*, se baseia no estresse celular mitocondrial, sendo possível visualizar os níveis de consumo de oxigênio, no decorrer da aplicação de drogas específicas em cada etapa do processo (FENG et al., 2018), que possibilita uma comparação entre indivíduos saudáveis com os que possuem a SFC, trazendo à tona mais uma evidência da relação da disfunção mitocondrial e a fadiga.

No âmbito da pesquisa da ciência dos sintomas realizadas por profissionais de enfermagem, a fadiga é avaliada com o auxílio de escalas, onde os sintomas são reportados pelos próprios indivíduos, o que pode gerar um viés nas pesquisas, que pode

dificultar a real mensuração dos resultados das pesquisas. Assim, acredita-se que com a utilização de técnicas como essa, os níveis de fadiga dos pacientes passarão a ser mensurados por meio dos marcadores, isso é, de dados objetivos, sendo algo mais palpável favorecendo um melhor atendimento personalizado para aqueles que necessitam.

Os níveis de respiração mitocondrial, encontrados no trabalho anterior (TOMAS et al 2017), estão relacionados com uma baixa produção de ATP, sendo também observadas em pessoas que tem problemas cardíacos, conforme dados apresentados por Pierce et al (2018), onde esses indivíduos relataram uma grave falta de energia, fadiga, e outros sintomas debilitantes que afetam sua qualidade de vida.

Os dados do estudo piloto de Pierce et al (2018), mostram uma inovação com o uso de dois suplementos (ubiquinol e D-ribose) para aumentar a energia miocárdica e a função diastólica, que levaram à diminuição do sintoma de cansaço. Ambos ubiquinol (forma ativa da coenzima Q10) e D-ribose desempenham um papel vital para a produção de ATP mitocondrial. Um dado muito importante foi registrado neste trabalho mostrando que o dano mitocondrial, avaliado por elétron microscopia, foi bastante reduzido com a administração de ubiquinol, o qual fez com que a energia mitocondrial fosse reestabelecida com sucesso e o cansaço aliviado.

Os estudos com o uso de medicamentos para tentar amenizar os sintomas da fadiga são bem comuns na última década, no entanto nesta *scoping review* não foram encontrados outros artigos, além da pesquisa de Pierce et al (2018). Talvez as demais pesquisas afim não estivessem relacionadas com disfunções no metabolismo mitocondrial e por isso não foram selecionados pela estratégia de busca desta revisão.

A fadiga é relatada com maior frequência em pessoas de idade avançada (> 50 anos), que representam a população da maioria dos estudos, sendo esta variável vista como um fator importante para a presença da SFC. Foi verificada por Lau et al (2015) que a fosforilação oxidativa prejudicada, resulta em disfunção mitocondrial, portanto, essa disfunção pode estar compreendida na fisiopatologia de distúrbios como a SFC, em pessoas idosas. Nesse estudo de Lau et al (2015), foi selecionada uma coorte, mostrando que as pessoas que sofrem de enxaqueca apresentam um risco aumentado de desenvolver SFC. Essa evidência, sugere que ambos os transtornos podem possuir mecanismos fisiopatológicos similares, no qual a disfunção mitocondrial recebe destaque.

A disfunção mitocondrial envolvida com uma menor produção de ATP, relacionada com fadiga muscular e mental, foi questionada por Vermeulen et al

(2010), como fatores contribuintes para a fisiopatologia da SFC. Assim, indagou-se sobre duas possíveis explicações para a produção insuficiente de energia na SFC, uma menor capacidade de transporte de oxigênio, através das vias ou insuficiência mitocondrial para produção de ATP. O estudo mostrou que a produção de ATP mitocondrial não apresenta defeito, concluindo que esta falta de energia deve estar associada a capacidade de transporte de oxigênio, sendo limitada em pacientes com SFC.

Booth et al (2012), mostrou que medições de DNA livre, em pacientes com SFC têm níveis anormalmente altos, em células danificadas e necróticas e que há uma forte correlação com a disfunção mitocondrial, que afeta diretamente sua bioenergética. Em sua conclusão, esses dados mostram que a SFC é uma doença grave que pode afetar todas as células do corpo, contribuindo muito para a queda na qualidade de vida.

Na busca por amenizar e regularizar a função mitocondrial, com vistas a uma melhor qualidade de vida e, até mesmo, uma resposta positiva aos tratamentos existentes, um estudo recente (NGOUYEN et al, 2018) postulou que células NK, presentes em pessoas com SFC, demonstram ter dificuldades em regular a glicólise para a função efetiva de respostas imunológicas cruciais para o organismo humano, também muito ativo em resposta ao estresse. Isso acontece, porque essas células apresentam uma redução significativa na sua reserva glicolítica, o que reduz sua energia, devido à uma hipometilação, em genes específicos de pacientes com SFC (REF??). Por conseguinte, a epigenética parece estar novamente envolvida, por intermédio da metilação, que causa modificações na expressão gênica e contribui com uma menor ou maior produção de uma proteína específica, a depender da modificação em questão.. Um gene hipometilado citado pela autora, o HIF1-a, pode diminuir a reserva glicolítica, agindo sobre os complexos mitocondriais I e II, reduzindo consequentemente o ATP produzido pelas células, causando a falta de energia e contribuindo para a existência do sintoma de cansaço que não cessa.

Sobre a disfunção mitocondrial em células NK, foi apontado por Wawrzyniak et al (2016), que essa anomalia no metabolismo dessa organela, representa um plausível mecanismo subjacente à SFC, pois a produção de energia (ATP) nas células passa a ser comprometida, ficando evidente no tecido muscular, principalmente em pessoas mais idosas. Foi hipotetizado que em adultos mais velhos a presença e a atividade de certas enzimas mitocondriais estão diminuídas no tecido muscular

esquelético, estando relacionado diretamente com os níveis de expressão das mesmas. Esse também foi um estudo pioneiro ao analisar a fadiga em relação ao metabolismo mitocondrial em idosos, trazendo contribuições importantes e desafiadoras para pesquisas futuras (Wawrzyniak et al., 2016).

Todos os trabalhos disponíveis na literatura sobre a função mitocondrial relacionada com a SFC, contribuem com grandes ideias e instigam para que existam cada vez mais pesquisas nessa área. Ficou evidente que muitos pesquisadores apostam na relação entre a mitocôndria e a SFC, pois um grande número de projetos de pesquisa subsidiados, em andamento foi encontrado na busca nas bases de dados (tabela 2), e agregados aos trabalhos já realizados, oportunizam uma melhor compreensão e clareza das lacunas ainda existentes. Cabe ressaltar que todos os projetos citados na tabela 2, que traz a área de pesquisa desses projetos em andamento, relacionados à ciência dos sintomas, nota-se que todos eles estão relacionados com a área oncológica. Isso pode ser devido a intensa presença da fadiga durante os tratamentos oncológicos, como a quimioterapia e radioterapia, onde esses sintomas se agravam com o decorrer do tratamento e ainda podem persistir por seis meses após o término, conforme supra mencionado.

Por se tratar de uma nova área de pesquisa, a limitação desse estudo consistiram na dificuldade de desenvolver uma estratégia de busca correta e no pequeno número de trabalhos que estão disponíveis na literatura atual.

Os resultado aqui obtidos, fortalecem a necessidade de pesquisas experimentais, conduzidas nas bancadas de laboratório, especificamente no cenário da genética e da genômica. Assim, o grupo de pesquisa do qual este pesquisador é parte (GEPEG – Grupo de Estudos e Pesquisas de Genética e Genômica), que atua como um grupo de enfermagem em genética e genômica, pode encontrar referências para colaborar para ampliar os horizontes da ciência dos sintomas e o cuidado em saúde baseado em genômica para aliviar os sintomas das pessoas fatigadas.

Finalmente, embora o objetivo do estudo de mapear e sintetizar as evidências científicas acerca da relação do metabolismo mitocondrial com a síndrome de fadiga crônica tenha sido alcançado, não foi realizada uma avaliação formal sobre a qualidade dos estudos incluídos nesta scoping review. Portanto, algum viés pode se apresentar a partir da eventual inclusão de estudos de baixa qualidade. Recomenda-se que pesquisas futuras sejam realizadas nesse sentido, a fim de eliminar estudos de

qualidade, eventualmente, precária e para melhor compreender os aspectos moleculares, genéticos e genômicos da SFC.

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Mediante a identificação e síntese de pesquisas atuais sobre o metabolismo e a bioenergética mitocondrial em relação à SFC, conclui-se que, realmente trata-se de uma área muito nova e com um número ainda limitado de estudos finalizados.

Nota-se que os trabalhos que foram incluídos neste estudo são pioneiros na arena da SFC. No entanto, mesmo com poucos números, a relação entre o metabolismo mitocondrial e a SFC principia a ser descrita. Espera-se que com os avanços das tecnologias, como no caso do *Mito Stress* possa se compreender e completar as lacunas ainda existentes sobre os aspectos biológicos e a fisiopatologia dessa síndrome.

REFERÊNCIAS

De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023

8 REFERÊNCIAS

- ALLARD NAE, SCHIRRI TJ, VERHEGGEN RJ, RUSSEL FGM, RODENBURG RJ, SMEITINK JAM, THOMPSON PD, HOPMAN MTE, TIMMERS S. Statins Affect Skeletal Muscle Performance: Evidence for Disturbances in Energy Metabolism. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Volume 103, Issue 1, 1 Pages 75–84. 2018.
- BRAND MD. The efficiency and plasticity of mitochondrial energy transduction. **Biochem Soc Trans**. 33:897-904. 2005.
- BRANDT U. Energy converting NADH: Quenone oxidoreductase complex I. **Annu Rev Biochem**. 75:69-92. 2006.
- EDHLUND, B. (2006). **Manuscript Writing Using EndNote and Word**. ISBN 978-1-4116-8839-1. 2006.
- EDMONDS M, MCGUIRE H, PRICE JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. **Cochrane Libr**. 2004.
- ERNSTER L, SCHATZ G. Mitochondria: a historical review. **J Cell Bio**. 91:227s-255s. 1981.
- FILLER K, LYON D, BENNETT J, MCCAIN N, ELSWICK R, LUKKAHATAI N, et al. Association of mitochondrial dysfunction and fatigue: A review of the literature. **BBA Clinical**. v 01, 1:12. 2014.
- FISCHER D, WILLIAM A, STRAUSS A, UNGER E, JASON L, MARSHALL G, DIMITRAKOFF D. Chronic Fatigue Syndrome: The Current Status and Future Potentials of Emerging Biomarkers. **Fatigue**, v.02, 93-109, 2015.

FREY TG, RENKEN CW & PERKINS GA. Insight into mitochondrial structure and function from electron tomography. **Bichim Biophys Acta**. 196-203. 2002.

GODFREY CM, HARRISON MB, GRAHAM ID, ROSS-WHITE A. Utilisation of theoretical models and frameworks in the process of evidence synthesis. **JBI Libr Syst Rev**. 8(18):730-751. 2010.

GRIMSHAW J. A guide to knowledge synthesis: canadian institutes of health research; 2009. 2017. <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/41382.html> (accessed 18 sep 2018).

Keilin D. The history of cell respiration and cytochromes. Cambridge: Cambridge University Press. 1966.

KORSTEN A, DE COO IFM, SPRUIJT L, DE WIT LEA, SMEETS HJM, SLUITER W. Patients with Leber hereditary optic neuropathy fail to compensate impaired oxidative phosphorylation. **Biochimica Biophysica Acta**. 1797:197-203. 2010.

LAYEC G, HART, C R, TRINITY, J. D., KWON, O S, ROSSMAN, M J, BROXTERMAN, R M, RICHARDSON, R S. Oxygen delivery and the restoration of the muscle energetic balance following exercise: implications for delayed muscle recovery in patients with COPD. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**. 313(1), E94–E104. 2017.

LEVAC D, COLQUHOUN H, O'BRIEN KK. Scoping studies: advancing the methodology. **Implement Sci**. 20;5:69. 2010.

LOEBEL M, GRABOWSKI P, HEIDECKE H, BAUER S, HANITSCH LG, WITTKKE K, MEISEL C, REINKE P, VOLK HD, FLUGE O, MELLA O, SCHEIBENBOGEN C. Antibodies to beta adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with chronic fatigue syndrome. **Brain Behav Immun**. 52:32–9. 2016.

MITOCHONDRIAL MEDICINE SOCIETY'S COMMITTEE ON DIAGNOSIS, HAAS RH, PARIKH S, FALK MJ, SANETO RP, WOLF NI, DARIN N, WONG LJ, COHEN BH, NAVIAUX RK. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. **Mol Genet Metab.** 94, 16-37. 2008

MORRIS G, MAES M. Oxidative and nitrosative stress and immuneinflammatory pathways in patients with myalgic encephalomyelitis (ME)/chronic fatigue syndrome (CFS). **Curr Neuroparmacol.** 12(2):168–85. 5. 2014.

MOURAD OUZZANI, HOSSAM HAMMADY, ZBYS FEDOROWICZ, AND AHMED ELMAGARMID. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

MYHILL S, BOOTH NE, MCLAREN-HOWARD J. Targeting mitochondrial dysfunction in the treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) ÐA clinical audit. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine.** 6:1. 2013.

NAVIAUX RK, NAVIAUX JC, LI K, BRIGHT AT, ALAYNICK WA, WANG L, BAXTER A, NATHAN N, ANDERSON W, GORDON E. Metabolic features of chronic fatigue syndrome. **Proc Natl Acad Sci USA.** 113(37):E5472–80. 2016.

NICHOLLS DG, DARLEY-USMAR VM, WU M, JENSEN PB, ROGERS GW, FERRICK DA. Bioenergetic profile experiment using C2C12 myoblast cells. **J Vis Exp.** 6;(46). 2010.

PEOPLES AR, PEPPONE LJ, LIN PJ, COLE C, HECKLER CE, JANELSINS MC. Effect of exercise on muscle immune response and mitochondrial damage and their relationship with cancer-related fatigue: A URCC NCORP study. **Patient and survivor care.** 2017.

RACKER E, STOECKENIUS W. Reconstitution of purple membrane vesicles catalyzing light-driven proton uptake and adenosine triphosphate formation. **J Biol Chem.** 249:662-663. 1974.

RESZKA E, PRZYBEK M, MUURLINK O, PEPLONSKA B. Circadian gene variants and breast cancer. **Cancer Lett.** Apr 1; 390:137-145. 2017.

RYAN R. Cochrane consumers and communication review group. 'Cochrane consumers and communication review group: data synthesis and analysis. 2013.

SALIGAN LN, LUKKAHATAI N, HOLDER G, WALITT B, MACHADO-VIEIRA R. Lower brain-derived neurotrophic factor levels associated with worsening fatigue in prostate cancer patients during repeated stress from radiation therapy. **World J Biol Psychiatry.** 2016.

SCHAFER G, PURSCH W, SCHMIDT CL. On the origin of respiration: electron transport proteins from archaea to man. **FEMS Microbiol Rev.** 18:173-188. 1996.

SCHAEFER, A. M., WALKER, M., TURNBULL, D. M., & TAYLOR, R. W. Endocrine disorders in mitochondrial disease. **Molecular and Cellular Endocrinology.** 379(1-2), 2–11. 2013.

SKULACHEV VP. Bioenergetics: the evolution of molecular mechanisms and the development of bioenergetic concepts. **Antonie Van Leeuwenhoek.** 65:271-284. 1994.

STARKWEATHER A, KELLY DL, THACKER L, WRIGHT ML, JACKSON-COOK CK, LYON DE. Relationships among psychoneurological symptoms and levels of C-reactive protein over 2 years in women with early-stage breast cancer. **Support Care Cancer.** 25(1):167-176. 2017.

STEIN CS, JADIYA P, ZHANG X, ET AL. MITOREGULIN: A lncRNA-Encoded Microprotein that Supports Mitochondrial Supercomplexes and Respiratory Efficiency. **Cell reports.** 23(13):3710-3720.e8. 2018.

STOCK D, GIBBONS C, ALECHAGA I. The rotary mechanism of ATP-synthase. **Curr Opin Struct Biol.** v 10:672-679. 2000

VERMEULEN R, KURK R, VISSER F, SLUITER W, SCHOLTE H. Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity. **Journal of Translational Medicine**. V.08, 2010.

VANNESS JM, STEVENS SR, BATEMAN L, STILES TL, SNELL CR. Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. **Journal of Women's Health**. 19:239-244. 2010.

VOS-VROMANS D, EVERS S, HUIJNEN I, KÖKE A, HITTERS M, RIJNDERS N, PONT M, KNOTTNERUS A, SMEETS R. Economic evaluation of multidisciplinary rehabilitation treatment versus cognitive behavioural therapy for patients with chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. **PLoS One**. Jun 2;12(6). 2017.

WEBER J. ATP-synthase – the structure of the stator stalk. **Trends Biochem Sci**. 32:53-56. 2007.