

Resumo

- A encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crônica (EM/SFC) é uma doença neurológica (G93.32) crônica relacionada a uma infecção, e que se apresenta com sintomas em múltiplos sistemas. O mal-estar pós-exercional é o sintoma patognomônico da EM/SFC. O mal-estar pós-exercional também tem sido comumente relatado entre pessoas com COVID Longa, uma doença (U09.9) que se desenvolve após a infecção pelo SARS-CoV-2.
- O mal-estar pós-exercional é um agravamento dos sintomas após o esforço físico ou cognitivo, muitas vezes se apresentando com um atraso característico. Atividades que provocam o mal-estar pós-exercional eram previamente toleradas antes do início da doença. O teste cardiopulmonar de exercício de dois dias (TCPE) mostra anomalias associadas ao esforço em pessoas que apresentam mal-estar pós-exercional.
- O Pacing (do inglês, ritmo) é uma estratégia de gerenciamento de atividades em que descanso e atividade são equilibrados a fim de prevenir e mitigar o mal-estar pós-exercional.
- Ao fornecerem apoio e educação sobre Pacing, os profissionais de saúde podem desempenhar um papel fundamental na melhoria dos parâmetros de saúde dos pacientes com EM/SFC e COVID Longa.
- O monitoramento e a documentação de dados subjetivos e objetivos podem ajudar profissionais da saúde a identificarem comorbidades tratáveis que são comuns em pessoas com EM/SFC e COVID Longa.
- Uma documentação médica consistente pode ajudar os pacientes a terem acesso a acomodações e proteções para pessoas com deficiência.

O que é EM/SFC?

A encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crônica (EM/SFC) é uma doença neurológica (G93.32) crônica relacionada a uma infecção.^{1,2} Para serem diagnosticados com EM/SFC, os pacientes devem apresentar limitação funcional substancial por seis meses ou mais, além de apresentarem os seguintes: 1) mal-estar pós-exercional; 2) fadiga; 3) sono não reparador; e 4) intolerância ortostática ou comprometimento cognitivo, que pode apresentar-se como problemas de memória ou concentração.¹

Embora estes sintomas sejam tudo o que é necessário para o diagnóstico clínico, a maioria dos pacientes apresentam uma gama de sintomas que se manifestam em diferentes sistemas. Outros sintomas comuns incluem dor de novo tipo ou gravidade (incluindo dores de cabeça); calafrios ou suores noturnos; neuropatia periférica; sensibilidade sensorial; alergias ou sensibilidades a alimentos previamente tolerados, a odores ou a medicamentos; dor de garganta e/ou gânglios linfáticos inchados ou sensíveis; e sintomas gastrointestinais.^{3,4}

EM/SFC ocorre em pessoas de todas as idades, gêneros, raças e etnias, embora seja mais frequentemente relatada em mulheres.^{5,6,7} A prevalência de EM/SFC entre as pessoas transgênero e gênero diverso não foi estudada em profundidade.

Pessoas vivendo com EM/SFC têm qualidade de vida inferior às pessoas com outras doenças crônicas graves, incluindo esclerose múltipla, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal em fase terminal^{8,9}, sendo que 25% das pessoas com EM não saem de casa ou são acamadas.¹ A gravidade da doença pode variar no mesmo paciente, tanto a curto quanto a longo prazo. Os pacientes bem o suficiente para realizar uma consulta clínica podem ter repousado por dias com antecedência e podem precisar de repouso nos dias seguintes.

O sintoma patognomônico da EM/SFC é o mal-estar pós-exercional (em inglês, *post exertional malaise* ou *PEM*),^{1,10} que é o agravamento dos sintomas e/ou o aparecimento de novos sintomas após o esforço físico ou cognitivo. O que constitui esforço excessivo difere de pessoa para pessoa com EM/SFC, e flutuará no mesmo indivíduo ao longo do tempo. Atividades que provocam o mal-estar pós-exercional eram previamente toleradas antes do início da doença.

O que é COVID Longa?

COVID Longa¹¹ é uma doença (U09.9) que pode se desenvolver tanto em crianças quanto em adultos após um caso provável ou confirmado de COVID-19, e durar por meses, anos ou potencialmente ser para o resto da vida. Pode ocorrer após uma infecção por SARS-CoV-2 independentemente da gravidade da apresentação aguda, incluindo casos assintomáticos, e naqueles que foram vacinados.¹² Nos Estados Unidos, aproximadamente um em cada cinco adultos que tiveram sintomas de COVID-19 apresentam sintomas de COVID Longa.¹³ Os sintomas da COVID Longa também podem flutuar em intensidade e/ou apresentarem relapsos ao longo do tempo.

A maioria das pessoas com COVID Longa reportam terem mal-estar pós-exercional,^{14,15} e aproximadamente metade satisfaz os critérios de diagnóstico da EM/SFC.^{16,17} Uma pesquisa com mais de 3,700 pessoas vivendo com COVID Longa em 56 países mostrou que 89% relataram terem mal-estar pós-exercional dentro de um período de sete meses a partir de uma infecção por SARS-CoV-2 provável ou confirmada.¹⁴

Recursos sobre COVID Longa:

- Perguntas e Respostas, Organização Mundial da Saúde:
[https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)

Entendendo o mal-estar pós-exercional

O mal-estar pós-exercional, às vezes chamado de exacerbação dos sintomas pós-exercionais (em inglês, *post exertional symptom exacerbation*, ou *PESE*), é o agravamento dos sintomas e/ou o aparecimento de novos sintomas após o esforço físico ou cognitivo. O agravamento dos sintomas pode se desenvolver durante a atividade, mas geralmente é postergado de várias

horas para vários dias, e a recuperação pode levar dias, semanas ou até meses.^{18,19} Os pacientes frequentemente descrevem o início repentino de fadiga debilitante, dor e outros sintomas do mal-estar pós-exercional como um "colapso".

O mal-estar pós-exercional ocorre em resposta a uma atividade que era previamente tolerada. Tomar banho, cozinhar, ter conversas ou ler são todas atividades que podem potencialmente desencadear o mal-estar pós-exercional em indivíduos anteriormente saudáveis. Além disso, a atividade que é tolerada em um dia pode não ser tolerada pelo mesmo indivíduo em um outro dia em que há menos energia.

Os pacientes com mal-estar pós-exercional podem notar aumento na dificuldade de falar, ler e se comunicar; aumento dos sintomas de dor e neuropatia; sintomas semelhantes aos da gripe, como febre ou glândulas linfáticas inchadas; e sensibilidade sensorial reativa. Os pacientes podem relatar que se sentem "pesados" e têm dificuldade em se levantar ou mesmo virar na cama.

O mal-estar pós-exercional é um conjunto único de sintomas, incongruente com experiências de fadiga depois de um excesso de atividade em indivíduos saudáveis.^{19,20} O descondição físico está associado à redução da capacidade cardíaca, medida pela diminuição do débito cardíaco no pico do exercício em indivíduos saudáveis,^{21,22} enquanto que as pessoas com EM/SFC mostram um aumento do débito cardíaco no pico do exercício.²³ Em testes de exercício cardiopulmonar de dois dias (TCPE de 2 dias), as pessoas com mal-estar pós-exercional apresentam uma resposta inadequada ao exercício em comparação com controles saudáveis e descondição.²⁴ Esta resposta inadequada inclui carga de trabalho reduzida e a incapacidade de aumentar o consumo de oxigênio, a frequência cardíaca e a pressão arterial sistólica durante o esforço físico.²⁴⁻²⁸

A terapia de exercício gradativa é um aumento gradual da atividade física ao longo do tempo, supervisionado por um médico. Embora a terapia de exercício gradativa possa ser útil no contexto de outras doenças e distúrbios, ela pode levar à diminuição funcional em pacientes com mal-estar pós-exercional. Várias pesquisas com pacientes indicam que as pessoas com mal-estar pós-exercional podem se deteriorar com o tempo se forem tratadas com a terapia de exercício gradativa.²⁹ Em um estudo (N=954), 74% desses pacientes relataram deterioração,³⁰ em outro, 81% dos participantes relataram agravamento dos sintomas ou nenhuma mudança.³¹ A maioria das pessoas com EM/SFC é ansiosa para voltar ao trabalho, à vida familiar e social, e precisa de pouco incentivo para ser mais ativa; ao contrário, as pessoas com EM/SFC precisam do apoio para descansar e regular suas atividades com base em seus sintomas.

Embora a fisiologia do mal-estar pós-exercional não seja totalmente compreendida, há acúmulo de evidências ligando a sintomatologia à disfunção metabólica, incluindo disfunção bioenergética; resposta endotelial anômala; mudanças na função cerebral e cognição deficiente; intolerância ortostática; mudanças na metilação e acetilação com implicações na expressão gênica e função proteica; e mudanças no microbioma intestinal.^{20,32-37}

Perspectiva do Paciente: Recomendar alguém que tenha mal-estar pós-exercional a aumentar gradativamente os níveis de exercício ou atividade causa danos, físicos e emocionais, às vezes irreversíveis, e pode acelerar a progressão da doença. É importante que os médicos entendam que os pacientes que têm mal-estar pós-exercional não precisam ser pressionados para aumentar os níveis de atividade; eles precisam ser encorajados a parar, descansar e praticar Pacing para aumentar suas chances de desacelerar a progressão da doença e ganhar qualidade de vida.

O que pode desencadear o mal-estar pós-exercional?

A identificação de gatilhos do mal-estar pós-exercional é um aspecto importante do gerenciamento da doença. Entretanto, alguns gatilhos são mais fáceis de evitar do que outros e nenhum gatilho pode ser controlado o tempo todo. Portanto, o objetivo do Pacing é minimizar o mal-estar pós-exercional em vez de eliminá-lo. Manter um diário de atividades e sintomas pode ajudar os pacientes a aprender a identificar eventos e atividades que desencadeiam o mal-estar pós-exercional. Os possíveis gatilhos incluem, mas não estão limitados a:

- Físico (atividades da vida diária, trabalho, exercício)
- Cognitivo (leitura/escrita, conversas longas)
- Sensorial (ruídos altos e repetitivos, luzes brilhantes ou intermitentes)
- Emocional (interações difíceis, eventos trágicos)
- Mudanças hormonais (por exemplo, mudanças durante o ciclo menstrual)
- Ambiental (proximidade a alergênicos, mudanças no clima, mudanças sazonais, mudanças de temperatura)

Recursos sobre mal-estar pós-exercional:

- Webpage da Long COVID Physio sobre mal-estar pós-exercional:
<https://pt-br.longcovid.physio/post-exertional-symptom-exacerbation>

Pacing é uma estratégia auto-guiada para evitar o mal-estar pós-exercional

Atualmente, não há cura para EM/SFC ou para COVID Longa. Os dados demonstram que as pessoas com mal-estar pós-exercional que são capazes de praticar Pacing têm menos sintomas, melhor qualidade de vida e são mais propensas a melhorar o funcionamento físico e a severidade da fadiga.^{38,39}

Pacing envolve a avaliação precisa das capacidades físicas, mentais e emocionais, considerando ao mesmo tempo fatores que não podem ser controlados, e ajustando iterativamente o descanso e a atividade conforme necessário. O que constitui um nível sustentável de atividade será diferente de pessoa para pessoa, e o nível basal de atividade de um indivíduo flutuará ao longo do tempo. Os pacientes que conseguem praticar Pacing bem são ativos quando capazes, e descansam quando cansados. Eles podem planejar descanso extra antes e depois de atividades extenuantes, a fim de prevenir e mitigar o mal-estar pós-exercional.¹⁰

Pacing adequado envolve a conscientização dos níveis de atividade diária que não provocam recidiva dos sintomas através do mal-estar pós-exercional. As pessoas com EM/SFC e COVID Longa precisam de incentivo e apoio para parar, descansar e praticar Pacing, para que possam se adaptar à vida diária e evitar o desencadeamento do mal-estar pós-exercional.

Note que 25% dos pacientes com EM/SFC têm uma apresentação grave da doença, o que significa que estão confinados à casa ou à cama.¹ Pacientes muito severos podem ter dificuldade para se mover e se comunicar.⁴⁰ É improvável que o gerenciamento de atividades via Pacing seja útil em pacientes com mobilidade muito limitada.

Pacing é mais fácil dito do que feito, e o custo emocional de avaliar e aceitar os limites de atividade deve ser reconhecido pelos médicos. Além disso, o Pacing requer acesso a recursos que permitam às pessoas tirar tempo do trabalho para descansar e adaptar as atividades da vida diária. Algumas pessoas não conseguem praticar Pacing adequadamente devido à falta de acesso a licenças médicas remuneradas, renda insuficiente, escasso apoio social para os cuidadores, moradia inadequada, entre outros problemas sócio-econômicos abrangentes que afetam as pessoas com EM/SFC e COVID Longa. Os médicos devem trabalhar para entender o que pode ser feito dentro do contexto de cada paciente. Abaixo estão algumas maneiras pelas quais os médicos podem trabalhar com os pacientes que apresentam mal-estar pós-exercional para ajudá-los a identificar os gatilhos, administrar os sintomas e aprender como parar, descansar e praticar Pacing.

Quotas de energia

Termos como orçamento energético ou envelope energético podem ajudar as pessoas a compreenderem as limitações energéticas no contexto de doenças crônicas. A teoria da colher é uma analogia frequentemente usada entre pessoas com doenças fatigantes para comunicar sua energia disponível, a natureza finita dessa energia, e que mesmo atividades cotidianas como comer, tomar banho e ler ainda usam energia. Na teoria da colher, uma colher representa uma unidade de energia. Cada dia uma pessoa tem um número limitado de colheres disponíveis. Se uma pessoa com EM/SFC usa mais do que o número de colheres diárias que lhe é atribuído, ela pode desencadear mal-estar pós-exercional.

Recursos sobre Teoria da Colher:

- Teoria da Colher original, por Christine Miserandino:
<https://cdn.totalcomputersusa.com/butyoudontlooksick.com/uploads/2010/02/BYDLS-TheSpoonTheory.pdf>
- Webpage da ME-pedia sobre Teoria da Colher:
https://me-pedia.org/wiki/Spoon_theory

Para além de Pacing: estratégias específicas de gerenciamento de atividades

Cortar a atividade pela metade:

Cortar a atividade diária pela metade pode ajudar uma pessoa com EM/SFC ou COVID Longa a encontrar um nível basal de atividade onde o mal-estar pós-exercional tem menos probabilidade de ocorrer, com o entendimento de que o nível basal pode tornar-se maior ou menor com o tempo.

Preparação:

Encorajar os pacientes a se prepararem para execução prevista - como comparecer a um casamento, dar uma palestra ou receber visitas em casa - pode ajudá-los a planejar para agravamento da doença antes que ela ocorra. Preparar refeições, pedir ajuda adicional a amigos ou familiares e planejar atividades relaxantes e de baixo consumo de energia podem mitigar o mal-estar pós-exercional após esforço necessário.

Pessoas com EM/SFC e COVID Longa ainda podem planejar para mal-estar pós-exercional inesperados devido a fatores fora de seu controle, certificando-se de que os medicamentos sejam pedidos prontamente e estejam disponíveis, alimentação bem tolerada e eletrólitos estejam a mão, e esclarecendo as expectativas com amigos e familiares.

Descanso Radical:

Algumas pessoas com EM/SFC e COVID Longa descobriram que ficar inativo antes dos esforços planejados, como comparecer a um casamento ou dar uma palestra, pode ajudar a mitigar os efeitos do mal-estar pós-exercional. Esta estratégia é chamada de descanso radical. Alguns pacientes se beneficiam ao passar seu tempo ou descansar em um quarto silencioso, escuro ou pouco iluminado, longe de estímulos sensoriais.⁴¹

Guias sobre Pacing para pessoas com doenças energeticamente limitantes:

- Guia de Pacing para ME/SFC (adulto e pediátrico), MeAction: <https://www.meaction.net/resource/pacing-and-management-guide/>;
- Guia de Sobrevivência de Colapsos para EM/SFC, Bateman Horne Center: <https://batemanhornecenter.org/education/mecfs-guidebook/>

Documentação da EM/SFC e da COVID Longa

Documentar as medidas de resultados relatados pelos pacientes (RRPs).

Os RRP's que não causam exercício no paciente podem ajudar a diagnosticar e documentar a fadiga e o mal-estar pós-exercional.⁴² A documentação adequada pode auxiliar os pacientes no acesso às proteções e acomodações para deficientes. Os RRP's que diferenciam de forma confiável os pacientes EM/SFC dos controles saudáveis incluem a escala de severidade de fadiga (sigla em inglês, [FSS](#)), e o Questionário de Sintomas de [DePaul](#) para mal-estar pós-exercional (sigla em inglês, [DSQ-PEM](#)) assim como sua versão pediátrica ([DSQ-PSQ](#)).⁴³

Monitoramento de valores objetivos.

A correlação das informações do diário de sintomas e do registro de atividades do paciente com valores objetivos como frequência cardíaca, saturação de oxigênio, pressão arterial e variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pode ser útil. Os pacientes podem acessar esses dados usando dispositivos vestíveis, oxímetros de dedos e monitores de pressão arterial.

A redução da atividade para manter os sinais vitais dentro dos limites normais pode ajudar a prevenir ou mitigar o mal-estar pós-exercional. Alguns dispositivos podem ser programados para alertar o usuário quando seu ritmo cardíaco atingir um determinado valor. Incentive os pacientes a programarem seus dispositivos para alertar abaixo do valor identificado como desencadeador do mal-estar pós-exercional, para que eles possam parar ou desacelerar sua atividade.

Os dados coletados por dispositivos vestíveis também podem ajudar os médicos a identificarem doenças comórbidas e distúrbios de disfunção do sistema autônomo, tais como taquicardia postural ortostática⁴⁴ e hipotensão ortostática.⁴⁵

Manejo da Disautonomia:

- Peter Rowe, Clínica de Fadiga Crônica, Johns Hopkins
<https://www.dysautonomiainternational.org/pdf/RoweOISummary.pdf>

Trabalhos Citados

1. Institute of Medicine. 2015. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/19012>.
2. World Health Organization 2023. *International Classification of Diseases, "ICD-11"*. *icd.who.int*. Retrieved November 14, 2022.
3. Carruthers BM, Van De Sande MI. Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome: A Clinical Case Definition and Guidelines for Medical Practitioners An Overview of the Canadian Consensus Document; 2005. <http://www.haworthpress.com>. Accessed December 8, 2020.
4. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. *Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria*. *Journal of Internal Medicine*. 2011;270(4):327-338. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x
5. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med*. 2020;18(1):100. Published 2020 Feb 24. doi:10.1186/s12967-020-02269-0
6. Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL, et al. Chronic fatigue syndrome: sociodemographic subtypes in a community-based sample. *Eval Health Prof*. 2000;23(3):243-263. doi:10.1177/01632780022034598
7. Steele L, Dobbins JG, Fukuda K, et al. The epidemiology of chronic fatigue in San Francisco. *Am J Med*. 1998;105(3A):83S-90S. doi:10.1016/s0002-9343(98)00158-2
8. Falk Hvidberg M, Brinth LS, Olesen AV, Petersen KD, Ehlers L. The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *PLoS One*. 2015;10(7):e0132421. Published 2015 Jul 6. doi:10.1371/journal.pone.0132421
9. Kingdon CC, Bowman EW, Curran H, Nacul L, Lacerda EM. Functional Status and Well-Being in People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Compared with People with Multiple

PACING AND MANAGEMENT GUIDE FOR ME/CFS AND LONG COVID

- Sclerosis and Healthy Controls. *Pharmacoecon Open*. 2018;2(4):381-392. doi:10.1007/s41669-018-0071-6
10. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/me-cfs/index.html>. Published November 4, 2022. Accessed November 14, 2022.
 11. World Health Organization 2022. Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition). Retrieved November 14, 2022.
 12. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022;28(7):1461-1467. doi:10.1038/s41591-022-01840-0
 13. Bull-Otterson L, Baca S, Saydah S, et al. Post-COVID Conditions Among Adult COVID-19 Survivors Aged 18–64 and ≥65 Years — United States, March 2020–November 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:713–717. DOI: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7121e1external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7121e1external%20icon)
 14. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101019
 15. Décary S, Gaboury I, Poirier S, et al. Humility and Acceptance: Working Within Our Limits With Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2021;51(5):197-200. doi:10.2519/jospt.2021.0106
 16. Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome?. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:606824. Published 2021 Jan 18. doi:10.3389/fmed.2020.606824
 17. Komaroff AL, Lipkin WI. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med*. 2021;27(9):895-906. doi:10.1016/j.molmed.2021.06.002
 18. Hartle M, Bateman L, & Vernon SD. Dissecting the nature of post-exertional malaise, *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 2021;9:1, 33-44, DOI: [10.1080/21641846.2021.1905415](https://doi.org/10.1080/21641846.2021.1905415)
 19. Chu L, Valencia IJ, Garvert DW, Montoya JG. Deconstructing post-exertional malaise in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome: A patient-centered, cross-sectional survey. *PLoS One*. 2018;13(6):e0197811. Published 2018 Jun 1. doi:10.1371/journal.pone.0197811
 20. van Campen CLMC, Visser FC. Female Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome or Idiopathic Chronic Fatigue: Comparison of Responses to a Two-Day Cardiopulmonary Exercise Testing Protocol. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(6):682. Published 2021 Jun 5. doi:10.3390/healthcare9060682
 21. Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, Johnson RL Jr, Wildenthal K, Chapman CB. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation*. 1968;38(5 Suppl):VII1-VII78.
 22. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, et al. Persistent Exertional Intolerance After COVID-19: Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing. *Chest*. 2022;161(1):54-63. doi:10.1016/j.chest.2021.08.010
 23. Joseph P, Arevalo C, Oliveira RKF, et al. Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing of Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Chest*. 2021;160(2):642-651. doi:10.1016/j.chest.2021.01.082
 24. Vermeulen RC, Vermeulen van Eck IW. Decreased oxygen extraction during cardiopulmonary exercise test in patients with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2014;12:20. Published 2014 Jan 23. doi:10.1186/1479-5876-12-20
 25. Cook DB, VanRiper S, Dougherty RJ, et al. Cardiopulmonary, metabolic, and perceptual responses during exercise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): A Multi-site Clinical Assessment of ME/CFS (MCAM) sub-study. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265315. Published 2022 Mar 15. doi:10.1371/journal.pone.0265315

PACING AND MANAGEMENT GUIDE FOR ME/CFS AND LONG COVID

26. Nelson MJ, Buckley JD, Thomson RL, Bellenger CR, Davison K. Markers of Cardiac Autonomic Function During Consecutive Day Peak Exercise Tests in People With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Physiol.* 2021;12:771899. Published 2021 Dec 14. doi:10.3389/fphys.2021.771899
27. Davenport TE, Stevens SR, Stevens J, Snell CR, Van Ness JM. Properties of measurements obtained during cardiopulmonary exercise testing in individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Work.* 2020;66(2):247-256. doi:10.3233/WOR-203170
28. Keller BA, Pryor JL, Giloteaux L. Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO₂peak indicates functional impairment. *J Transl Med.* 2014;12:104. Published 2014 Apr 23. doi:10.1186/1479-5876-12-104
29. Vink M, Vink-Niese A. Graded exercise therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective and unsafe. Re-analysis of a Cochrane review. *Health Psychol Open.* 2018;5(2):2055102918805187. Published 2018 Oct 8. doi:10.1177/2055102918805187
30. Geraghty K, Hann M, Kurtev S. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients' reports of symptom changes following cognitive behavioural therapy, graded exercise therapy and pacing treatments: Analysis of a primary survey compared with secondary surveys. *J Health Psychol.* 2019;24(10):1318-1333. doi:10.1177/1359105317726152
31. Oxford Brookes University, Oxford Clinical Allied Technology and Trials Services Unit (OxCATTS). *Evaluation of a survey exploring the experiences of adults and children with ME/CFS who have participated in CBT and GET interventional programmes.* <https://www.meaction.net/wp-content/uploads/2019/04/NICE-Patient-Survey-Outcomes-CBT-and-GET-Oxford-Brookes-Full-Report-03.04.19.pdf>. Published February 27, 2019. Accessed November 11, 2022.
32. White AT, Light AR, Hughen RW, et al. Severity of symptom flare after moderate exercise is linked to cytokine activity in chronic fatigue syndrome. *Psychophysiology.* 2010;47(4):615-624. doi:10.1111/j.1469-8986.2010.00978.x
33. Shukla SK, Cook D, Meyer J, et al. Changes in Gut and Plasma Microbiome following Exercise Challenge in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *PLoS One.* 2015;10(12):e0145453. Published 2015 Dec 18. doi:10.1371/journal.pone.0145453
34. Cook DB, Light AR, Light KC, et al. Neural consequences of post-exertion malaise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun.* 2017;62:87-99. doi:10.1016/j.bbi.2017.02.009
35. McGregor NR, Armstrong CW, Lewis DP, Gooley PR. Post-Exertional Malaise Is Associated with Hypermetabolism, Hypoacetylation and Purine Metabolism Deregulation in ME/CFS Cases. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(3):70. Published 2019 Jul 4. doi:10.3390/diagnostics9030070
36. Bond J, Nielsen T, Hodges L. Effects of Post-Exertional Malaise on Markers of Arterial Stiffness in Individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2366. Published 2021 Feb 28. doi:10.3390/ijerph18052366
37. Wirth KJ, Scheibenbogen C. Pathophysiology of skeletal muscle disturbances in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 2021;19(1):162. Published 2021 Apr 21. doi:10.1186/s12967-021-02833-2
38. Bested AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health.* 2015;30(4):223-249. doi:10.1515/reveh-2015-0026
39. Jason L, Benton M, Torres-Harding S, Muldowney K. The impact of energy modulation on physical functioning and fatigue severity among patients with ME/CFS. *Patient Educ Couns.* 2009;77(2):237-241. doi:10.1016/j.pec.2009.02.015

PACING AND MANAGEMENT GUIDE FOR ME/CFS AND LONG COVID

40. Montoya JG, Dowell TG, Mooney AE, Dimmock ME, Chu L. Caring for the Patient with Severe or Very Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(10):1331. Published 2021 Oct 6. doi:10.3390/healthcare9101331
41. Bateman L, Bested AC, Bonilla HF, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(11):2861-2878. doi:10.1016/j.mayocp.2021.07.004
42. Murdock KW, Wang XS, Shi Q, Cleeland CS, Fagundes CP, Vernon SD. The utility of patient-reported outcome measures among patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Qual Life Res*. 2017;26(4):913-921. doi:10.1007/s11136-016-1406-3
43. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Common Data Elements Project. *Myalgic Encephalomyelitis Chronic Fatigue Syndrome*. <https://www.commondataelements.ninds.nih.gov/Myalgic%20Encephalomyelitis/Chronic%20Fatigue%20Syndrome>. Published 2018, Updated January 2020. Accessed November 15, 2022.
44. Ormiston CK, Świątkiewicz I, Taub PR. Postural orthostatic tachycardia syndrome as a sequela of COVID-19 [published online ahead of print, 2022 Jul 16]. *Heart Rhythm*. 2022;19(11):1880-1889. doi:10.1016/j.hrthm.2022.07.014
45. Shah B, Kunal S, Bansal A, et al. Heart rate variability as a marker of cardiovascular dysautonomia in post-COVID-19 syndrome using artificial intelligence. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2022;22(2):70-76. doi:10.1016/j.ipej.2022.01.004