

SÍNDROME DE PERNAS INQUIETAS

Bruno SANTOS, Ana Sofia OLIVEIRA, Cristina CANHÃO, Joana TEIXEIRA,
Ana Rita DIAS, Paula PINTO, Cristina BÁRBARA

RESUMO

A Síndrome de Pernas Inquietas (SPI) é uma patologia sensoriomotora crónica, com impacto negativo na arquitectura do sono e na qualidade de vida. Apesar da elevada prevalência, esta síndrome permanece ainda sub-diagnosticada e sub-tratada. O seu diagnóstico é clínico, e baseia-se na confirmação de quatro critérios essenciais. Adicionalmente existem três critérios que suportam o diagnóstico e ainda condições associadas. Embora a forma idiopática ou primária seja a mais prevalente, é importante a identificação das causas secundárias de SPI, bem como a exclusão de outros diagnósticos diferenciais. Na base fisiopatológica da SPI idiopática estão alterações no metabolismo da dopamina, que justificam o uso de agentes dopaminérgicos como 1ª linha de tratamento. Suplementação com ferro, opióides, anticonvulsivantes (gabapentina) e benzodiazepinas são também opções de tratamento para doentes seleccionados.

SUMMARY

RESTLESS LEGS SYNDROME

Restless legs syndrome (RLS) is a chronic sensorimotor disorder, with a negative impact in the quality of life and sleep architecture. Despite its reported high prevalence, remains under-recognized and under-treated. The diagnosis is based on the presence of four essential criteria, three supportive clinical features, and other three associated features. The primary or idiopathic RLS is the most common presentation form, but it is very important to exclude other RLS secondary forms and other differential diagnosis. The physiopathology of the idiopathic RLS remains unclear, however changes in the dopamine pathway have been proposed, and justifies the use of dopaminergic agents as first line treatment. Iron therapy, opioids, anti-epileptics (gabapentin) and benzodiazepines are others non-dopaminergic options of treatment in selected patients.

B.S., A.S.O., C.C., J.T., A.R.D.,
P.P., C.B.: Laboratório do
Sono. Unidade de Fisiopatologia
Respiratória. Departamento de
Pneumologia. Hospital Pulido
Valente. Lisboa

© 2008 CELOM

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Pernas inquietas (SPI) é uma patologia crónica e progressiva, nem sempre bem caracterizada pelo doente, mas com impacto importante na sua qualidade de vida. O seu reconhecimento clínico é fácil, baseando-se principalmente em elementos recolhidos na história clínica do doente. Porém, apesar de se conhecer a sua elevada prevalência, permanece ainda muito sub-diagnosticada e sub-tratada, o que corrobora a ideia da necessidade de uma maior divulgação e conhecimento da doença para inverter esta tendência.

EVOLUÇÃO HISTÓRICA DO CONCEITO

Apesar de existirem relatos de condições semelhantes na antiga literatura chinesa, a primeira descrição desta patologia remonta ao século XVII, numa obra do anatomista e médico inglês *Sir Thomas Willis* (no capítulo *Instructions for Curing the Watching Evil*)¹. No século XVIII foi a doença definida como *anxietas tibiarium* por *Wittmaack* (1861)². Mas a descrição clínica detalhada e a designação da síndrome com o nome que hoje conhecemos – **Síndrome de Pernas Inquietas** – deveu-se ao neurologista sueco *Karl Ekbom*, em 1940, de cujo trabalho ímpar valeu a homenagem da designação alternativa – **Síndrome de Ekbom**³. Mais tarde, em 1965, *Lugaresi et al* introduziram o conceito de *movimentos periódicos das pernas durante o sono* [*periodic limb movements in sleep (PLMS)*], e documentaram a sua associação com a SPI⁴. Nas décadas que se seguiram, o conceito foi evoluindo, com a identificação e validação sucessiva de critérios diagnósticos^{5,6}.

Recentemente, na última edição da Classificação Internacional das Doenças do Sono [*International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2)*], a SPI foi incluída no grupo das doenças do sono relacionadas com o movimento⁷.

EPIDEMIOLOGIA

Actualmente ainda não é verdadeiramente conhecida a prevalência global exacta da Síndrome de Pernas Inquietas (SPI). *Merlino et al*, num artigo de revisão recente⁸, compararam vários estudos epidemiológicos realizados em três continentes (América, Europa e Ásia), e constataram que, apesar de todos eles terem sido realizados à luz dos mesmos critérios diagnósticos internacionalmente validados, foi grande a variabilidade nos resultados finais, com valores de prevalência compreendidos entre 0,1% (Singapura⁹) e 15,3% (EUA¹⁰). Estas diferenças significativas nos resultados deverão ser cuidadosamente interpreta-

das, tendo em conta o uso de diferentes metodologias (questionários, entrevistas em consulta com observação directa ou inquéritos telefónicos), as variações regionais relacionadas com o impacto da doença e as diferentes amostragens dos estudos. Também não deverão ser ignoradas variáveis como a susceptibilidade genética e diferenças culturais.

Estudos realizados a nível dos Cuidados de Saúde Primários mostraram o insuficiente reconhecimento da SPI. São disso exemplo, o estudo INSTANT em França¹¹ e o estudo multicêntrico REST¹², que revelaram elevada taxa de sub-diagnóstico (apenas 5,3% e 12,9% dos casos diagnosticados previamente ao estudo, respectivamente), bem como de tratamento inadequado.

A prevalência da SPI parece aumentar com a idade¹³, mas também a gravidade das queixas e a velocidade de progressão da doença parecem incrementar com a idade tardia de início da doença¹⁴. Apesar de não se conhecer qual o mecanismo fisiopatológico implicado, constatou-se maior prevalência do SPI na mulher do que no homem, numa relação aproximada de 2:1, facto que se pensa estar em relação com a prevalência aumentada da síndrome durante a gravidez¹⁵.

FISIOPATOLOGIA

Embora a fisiopatologia da SPI seja ainda pouco conhecida, constatou-se uma recente expansão do conhecimento nesta área, a três níveis: localização anatómica, envolvimento do sistema de neurotransmissores e alterações no metabolismo do ferro.

Estudos farmacológicos com agentes dopaminérgicos, capazes de atravessar a barreira hemato-encefálica, atribuíram a localização anatómica da disfunção ao sistema nervoso central (SNC) e não ao sistema nervoso periférico (SNP). Com estudos funcionais de ressonância magnética observou-se actividade aumentada a nível *subcortical*, no tálamo e cerebelo, sem activação de áreas corticais¹⁶. Essa actividade foi associada às sensações descritas na SPI, e em maior intensidade aliada ao aparecimento dos PLMS. Associadamente, também o sistema espinhal foi envolvido na patologia da SPI, nomeadamente na génese dos PLMS, pois demonstrou-se um aumento da resposta flexora espinhal durante o sono, quando comparada com a marcha diurna¹⁷.

No que respeita à ligação da doença com sistemas de neurotransmissão cerebral, foi a evidência da melhoria do quadro com agonistas dopaminérgicos que sugeriu a ligação da doença com o sistema dopaminérgico¹⁸. A ocorrência dos sintomas de SPI, sobretudo à noite, coincide

com os baixos níveis de dopamina observados nesse período. A realização de estudos imagiológicos funcionais, como a PET (tomografia de emissão de positrões), demonstrou uma diminuição da ligação e captação da dopamina, ao nível dos receptores dopaminérgicos D2 nos núcleos da base, nos doentes com SPI¹⁹.

A constatação de que as três principais causas de SPI secundária – gravidez, insuficiência renal terminal, anemia por carência de ferro – estão relacionadas com alterações do metabolismo do ferro, favorece a existência de um nexo de causalidade com a SPI. Allen et al realizaram um estudo com ressonância magnética cerebral e verificaram que os níveis de ferro na substância *nigra* e no *putamen* estavam significativamente reduzidos em relação ao grupo controlo²⁰. Também Schmidauer et al, usando a ecografia transcraniana, descreveu uma hipocogenicidade na mesma região em doentes com SPI, comparando com o grupo controlo e com doentes com Doença de Parkinson²¹. Estudos realizados em autópsias de doentes com SPI²², comprovaram redução dos níveis de ferro e ferritina, bem como aumento da transferrina, na substância *nigra* – uma região cerebral conhecida por conter células de uma das principais vias dopaminérgicas.

O ferro é conhecido pelo seu envolvimento no sistema dopaminérgico, como co-factor da enzima tirosina-hidroxilase, de papel crucial na produção de dopamina. Estudos mais recentes sugerem que a redução do ferro, a nível da substância *nigra*, compromete a libertação da dopamina, pela reduzida expressão de uma molécula de adesão (Th1) envolvida na regulação da libertação desse neurotransmissor das vesículas sinápticas²³. Deste modo, a deficiência de ferro a nível cerebral causa disrupção do sistema dopaminérgico. Também a evidência, constatada nalguns estudos, de que o tratamento com ferro oral²⁴ ou endovenoso²⁵, melhora ou resolve os sintomas de SPI, reforça ainda mais o papel do metabolismo do ferro na fisiopatologia da síndrome.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A necessidade da uniformização de critérios diagnósticos levou a que, em 1995, o Grupo Internacional de Estudo da SPI (*International RLS Study Group* – IRLSSG) publicasse um grupo de critérios diagnósticos, que foram revistos em 2003 numa conferência de consenso no *National Institute of Health (NIH)*, em Bethesda – USA⁶. O reconhecimento da SPI assenta na presença de quatro **critérios de diagnóstico essenciais**, podendo haver necessidade de recorrer a outros **critérios que suportam** o diagnóstico, bem como a outras **condições clínicas asso-**

ciadas, sobretudo nas situações que colocam maior dificuldade diagnóstica (Quadro 1).

Factores agravantes

Conhecem-se diversos *factores agravantes* da SPI, nomeadamente: o álcool, a nicotina e o café; fármacos com propriedades antidopaminérgicas, como os antieméticos e antipsicóticos, mas também antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção da serotonina e antihistamínicos mais antigos (difenidramina).

GRAVIDADE DA SPI

A gravidade da SPI poderá ser avaliada recorrendo a escalas de gravidade, devidamente validadas. Conhecem-se três principais escalas de gravidade: a Escala Internacional de Gravidade da Síndrome de Pernas Inquietas [*International Restless Legs Syndrome rating scale (IRLS)*]³⁹, constituída por 10 questões; a Escala de Síndrome de Pernas Inquietas 6 [*Restless Legs Syndrome – 6 (RLS-6)*]⁴⁰, com seis questões; e a Escala de Gravidade de Síndrome de Pernas Inquietas de John Hopkins [*John Hopkins RLS severity scale (JHRLSS)*]⁴¹, com apenas uma questão.

A Escala Internacional de Gravidade da Síndrome de Pernas Inquietas é considerada o *gold-standard*, compreendendo questões que avaliam a gravidade dos sintomas e o impacto da doença nas actividades de vida diária. Das respostas obtidas resulta um *score* final que define a gravidade do SPI:

- 1-10 = SPI *ligeira*;
- 11-20 = SPI *moderada*;
- 21-30 = SPI *grave*;
- 31-40 = SPI *muito grave*.

Meios complementares de diagnóstico

O diagnóstico da SPI é indiscutivelmente clínico, sendo a ferramenta fundamental os critérios de diagnóstico já referidos. Porém, existem exames complementares que podem ajudar a confirmar SPI em situações mais duvidosas, bem como apoiar o diagnóstico diferencial.

Poderão ser pedidos alguns **exames laboratoriais**, com especial relevo para os doseamentos séricos relacionados com o *metabolismo do ferro* (ferro sérico, ferritina, transferrina e capacidade de fixação do ferro). Em casos seleccionados poderá dosear-se a ferritina no líquido⁴². Outros exames bioquímicos importantes são a glicemia em jejum, o magnésio, a ureia e creatinina e o teste de gravidez.

A **polissonografia (PSG)** com detecção anormal de **movimentos periódicos dos membros (Índice PLMS > 5/h)**, ajudará a suportar o diagnóstico nas situações em que

Quadro 1 – Critérios de diagnóstico de SPI⁶

Critérios ESSENCIAIS de diagnóstico (IRLSSG/NIH):

Necessidade imperiosa de mexer as pernas acompanhada ou causada por desconforto ou sensação desagradável, sentida profundamente, quase sempre de difícil descrição (*dor tipo queimadura, picadas, formigueiros, pontadas, comichão, câibras*, entre outras designações). Geralmente, os movimentos das pernas ocorrem bilateralmente, mas podem predominar num dos lados. Raramente e nas situações mais graves, esta queixa pode mesmo surgir noutras partes do corpo como a anca, tronco, braços e face;

Os sintomas iniciam-se ou agravam com períodos de repouso ou inatividade, tanto com o doente deitado como sentado;
Os sintomas aliviam parcial ou totalmente com o movimento, explicando a realização de movimentos de flexão e extensão dos membros afectados, bem como a necessidade do doente se levantar e andar ou o alívio sentido com massagens ou banhos frios;

Padrão circadiário dos sintomas, agravando geralmente ao final do dia e durante o início da noite.

Critérios que SUPORTAM o diagnóstico:

História familiar positiva, sendo conhecido que a prevalência de SPI em familiares em primeiro grau de um doente com SPI é 3 a 5 vezes maior do que naqueles sem doença;

Resposta ao tratamento com agentes dopaminérgicos (terapêutica de 1ª linha);

Movimentos periódicos das pernas durante o sono (periodic limb movements in sleep – PLMS), presentes em 80 a 90% dos doentes com SPI²⁶, mas que não são específicos desta patologia, podendo ser encontrados noutras condições clínicas (ver adiante).

Condições clínicas ASSOCIADAS ao diagnóstico:

- **Enquadramento dos sintomas nos padrões de evolução natural da doença**, relacionados sobretudo com a idade do seu aparecimento (p.ex. progressão mais rápida e maior gravidade, quando iniciados após os 45 anos¹⁴) VER CLASSIFICAÇÃO;
- **Alteração da arquitectura do sono**, traduzida pela redução na duração e eficiência do sono e consequente hipersonolência e cansaço diurnos;
- **Avaliação clínica e exame físico são geralmente normais**, mas deverão ser cuidadosamente executados e bem apoiados por exames complementares, de modo a identificar todos os factores agravantes da SPI e excluir as causas de SPI secundário (VER CLASSIFICAÇÃO).

Classificação da SPI

Tendo em conta a sua etiologia, a SPI pode ser classificada em:

- **A SPI primária ou idiopática**, considerada após exclusão de todas as causas secundárias de apresentação da síndrome e que se calcula estar presente em cerca de 70 a 80% de todos os doentes²⁷. A grande parte dos casos de SPI idiopática são formas *hereditárias*, geralmente de aparecimento em idade precoce (antes dos 45 anos)²⁸, com evolução lenta e com sintomas ligeiros. O modo de transmissão autossómico dominante predominou na maioria dos estudos²⁹ e foram já identificados alguns *loci* de susceptibilidade, nomeadamente: RLS1 em 12q³⁰; RLS2 em 14q³¹ e RLS3 em 9p³². Numa pequena quantidade de casos, a SPI idiopática pode apresentar-se como forma *esporádica*, em doentes com história familiar negativa, com início geralmente em idade mais avançada do que a forma hereditária.
- **A SPI secundária**, de menor prevalência, considera-se sempre que se identifiquem as condições clínicas conhecidas por estarem associadas à SPI, nomeadamente: a deficiência de ferro²⁴; a insuficiência renal terminal³³; a gravidez³⁴ e a polineuropatia³⁵. Admite-se também que a doença de Parkinson³⁶ e a Diabetes Mellitus³⁷ estejam associadas ao SPI. Muito recentemente foi sugerida também a associação com a esclerose múltipla³⁸. Contudo, só futuramente, com a realização de mais estudos, se poderá confirmar verdadeiramente a associação destas últimas patologias com a SPI.

não se encontrem reunidos na totalidade os critérios essenciais. Montplaisir et al demonstraram que os PLMS estão presentes em 80-90% dos doentes com SPI²⁶. Também Zucconi et al⁴³, numa tentativa de criar orientações sobre o registo e quantificação deste movimentos, referem que a detecção de movimentos dos membros com o doente acordado (PLMW) é mais sensível e específica de SPI do que durante o sono (PLMS), lembrando também a

possibilidade de associação a microdespertares – *arousals* (PLMA).

Em 1998, Montplaisir et al desenvolveram um teste de provocação, designado *suggested immobilisation test (SIT)*, que consiste em manter o doente deitado e de olhos abertos, durante 60 minutos, com os membros inferiores imobilizados e monitorizados por electromiografia, com o objectivo de induzir os sintomas de SPI e detectar PLMW

em número e duração suficientes para fazer o diagnóstico⁴⁴. Este exame tem a vantagem de ser menos dispendioso que a PSG, porém estudos realizados demonstraram pouca reprodutibilidade do método devido a grande variabilidade intra-individual inter-teste⁴⁵.

A **actigrafia** é um método barato e com a capacidade de registar a actividade motora dos membros por longos períodos de tempo. Tem assim grande utilidade para avaliar o padrão circadiano do SPI. Sforza et al demonstraram que existe uma correlação significativa entre os PLMS detectados pela PSG e pela actigrafia⁴⁶.

Diagnóstico diferencial

A SPI pode confundir-se com inúmeras condições clínicas que se revêem nalguns dos seus critérios diagnósticos. Assim, numa situação de suspeita de SPI deverão equacionar-se paralelamente os seguintes diagnósticos diferenciais:

- *Desconforto posicional*, condicionado pela compressão de estruturas neuro-vasculares dos membros, mas que ao contrário da SPI, se altera com a modificação do posicionamento;
- *Síndrome das pernas dolorosas e do movimento dos dedos dos pés (painful legs and moving toes syndrome)*, que se caracteriza por dores intensas nas pernas ou pés, com movimentos repetidos de flexão-extensão dos dedos dos pés, mas que apesar de melhorarem com o movimento, não apresentam ritmo circadiano como na SPI;
- *Cãibras nocturnas*, geralmente com contracção de um único grupo muscular, e que aliviam dificilmente com simples movimentos;
- *Acatísia induzida por neurolépticos*, motivada pelo bloqueio dos receptores dopaminérgicos e que se traduz por necessidade de movimentação (não restrita aos membros inferiores), sem parestesias e frequentemente associada a sintomas extra-piramidais (como tremores e discinesia facial). Estes sintomas não agravam com o repouso nem têm ritmo circadiano;
- *Claudicação de origem vascular ou neurogénica*, que surge após posicionamento mantido do pé por período prolongado de tempo, ou ao caminhar e que desaparece com o repouso;
- *Hypnic jerks*, definidos como movimentos involuntários das pernas que surgem na fase de transição da vigília para o sono;
- *Outros distúrbios do sono com PLMS positivos (Índice PLMS >5/h)*, como: a narcolepsia; os distúrbios associados ao REM; a Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono; e claro, a Doença dos Movimentos Periódicos

do Sono (*Periodic limb movements disease – PLMD*), que se distingue da SPI por não ser acompanhada de PLMS na fase de vigília.

TRATAMENTO

O tratamento da SPI deve realizar-se de forma individualizada, baseada numa série de critérios, tais como: existência ou não de carência de ferro; gravidade da doença; frequência e duração dos sintomas; presença ou ausência de dor e perfil de efeitos secundários dos fármacos. A estratégia terapêutica (farmacológica e não farmacológica) poderá ser melhor ajustada a estes critérios através da utilização de algoritmos de tratamento, de que é exemplo o algoritmo sugerido numa revisão recente publicada na revista CHEST⁴⁷ – Figura 1.

Das opções não farmacológicas para o tratamento da SPI, destacam-se as **medidas comportamentais**, que apresentam um benefício reconhecido na optimização da qualidade de vida do doente, nomeadamente: a boa higiene do sono; a promoção de actividade física; as massagens e banhos quentes da região envolvida; evicção da cafeína, tabaco, álcool e outras substâncias estimulantes, bem como de fármacos agravantes da SPI.

Quando identificada, a carência de ferro deve ser tratada, já que constitui a única forma verdadeiramente *curável* da SPI. Assim, para valores da ferritina sérica abaixo de 20 µg/L, deve realizar-se **suplementação com ferro** oral, com preparações que contenham uma dose de 50 a 65 mg de ferro por cada toma, uma a três vezes por dia, e com o objectivo de atingir valores de ferritina sérica acima de 50 µg/L. Deverá também associar-se vitamina C, na dose de 100 a 200 mg, por cada toma, para melhorar a absorção do ferro. Nas situações de carência mais grave (ferritina d^o 10 µg/L), ou intolerância ao ferro oral, pode considerar-se o tratamento com ferro endovenoso, com monitorização da ferritina.

São inúmeras as opções farmacológicas para o tratamento da SPI, e a Academia Americana das Doenças de Sono recomenda a seguinte ordem de escolha: agentes dopaminérgicos; opióides; anticonvulsivantes (gabapentina) e por último benzodiazepinas.

Os **agentes dopaminérgicos** são fármacos de reconhecida eficácia, com benefício na melhoria dos sintomas e na qualidade de sono do doente. A *levodopa*, um precursor da dopamina e nomeadamente a sua associação com a carbidopa ou benserazida (inibidores da descarboxilase dos aminoácidos), necessária para evitar efeitos secundários periféricos, podem produzir um rápido alívio dos sintomas (em 20 minutos). Porém, por apresentarem semi-vida

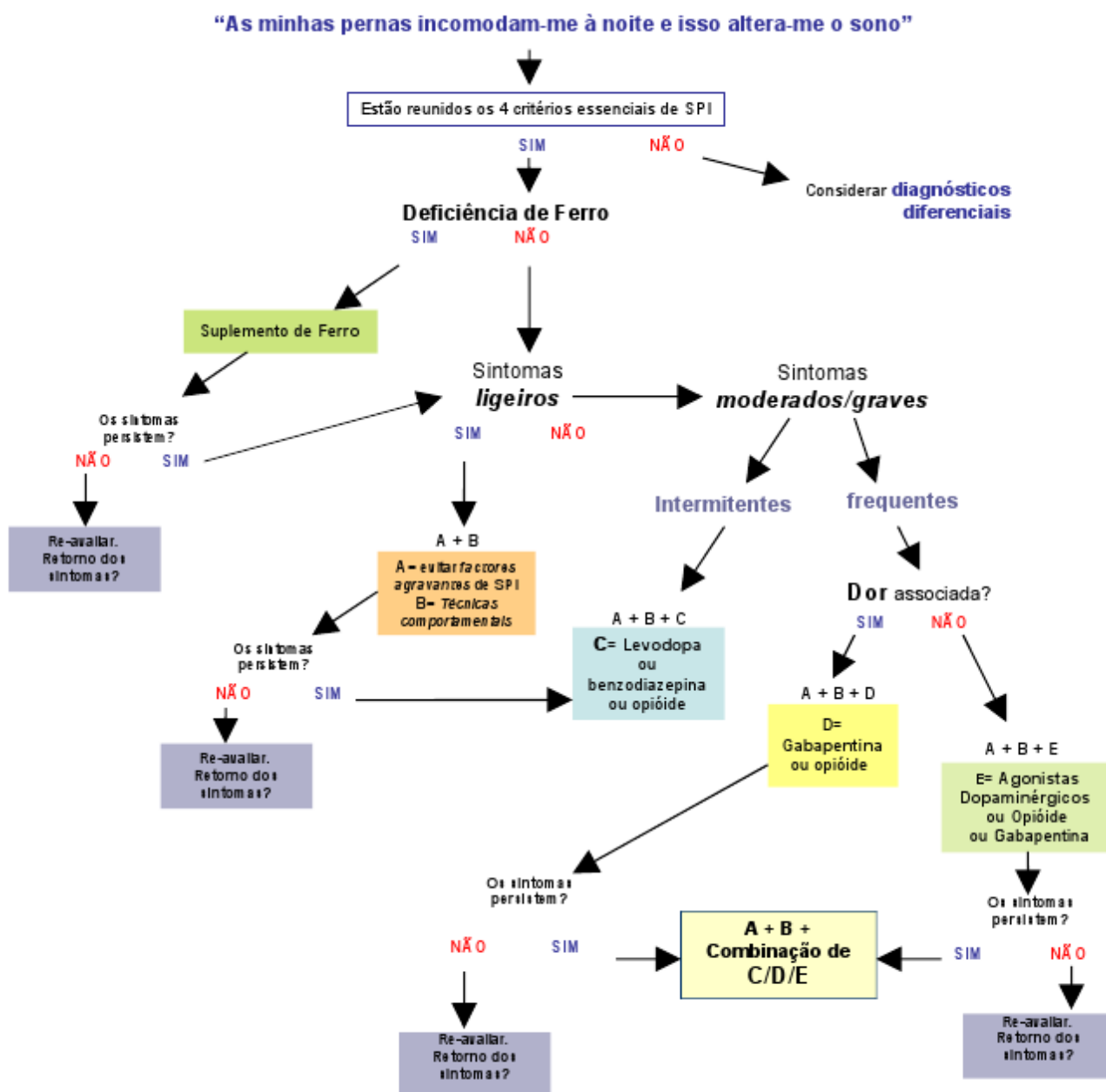


Fig.1 – Algoritmo de tratamento individualizado da SPI. Adap. referência⁴⁷.

curta (1-2 h), não conseguem um efeito mantido, pelo que só terão utilidade nos casos de SPI intermitente, com sintomas apenas antes de deitar, ou como profilaxia em actividades de previsível sedentarismo (viagens de avião, idas ao teatro ou longas metragens, corridas de carros, etc). Para o tratamento de sintomas diários de SPI deverão considerar-se os *agonistas dopaminérgicos*, quer os derivados da ergotamina como o pergolide, quer os derivados não ergotamínicos como o ropinirole e o pramipexole. Estes agentes actuam a nível dos receptores da dopamina e conseguem atingir uma duração de acção superior à da

levodopa (6 a 16 h), mas devem ser administrados pelo menos duas horas antes da hora prevista de aparecimento dos sintomas, pois a sua dose de pico só é atingida duas horas após o início da toma.

Os efeitos secundários mais comuns dos agentes dopaminérgicos são as náuseas e vómitos, insónia, alucinações, congestão nasal e retenção de líquidos. Porém a intercorrência mais frequentemente associada ao uso prolongado destes agentes (sobretudo da levodopa⁴⁸) designa-se *amplificação*. Este fenómeno define-se pelo agravamento progressivo dos sintomas de SPI após um período

do inicial de melhoria, podendo condicionar alteração do ritmo circadiano das queixas e mesmo a sua extensão para outras regiões corporais⁴⁹. As medidas terapêuticas envolvem a combinação de estratégias de redução e antecipação da dose (no caso da levodopa), ou mesmo substituição ou adição de outros fármacos (no caso dos agonistas dopaminérgicos).

Os agentes **opioides** (codeína, metadona, tramadol) têm eficácia comprovada na melhoria da gravidade dos sintomas de SPI, da qualidade do sono e da actividade nocturna das pernas⁵⁰. Os opioides são considerados a segunda escolha de tratamento naqueles doentes que não tolerem os agentes dopaminérgicos e a primeira opção nos doentes com SPI que apresentem polineuropatia ou disestesias dolorosas⁵¹. A codeína e a metadona podem ser também usados como terapêutica de primeira linha na substituição de fármacos dopaminérgicos após amplificação (*augmentation*), dado que apenas o tramadol foi associado com este fenómeno. Os principais efeitos secundários dos opioides são a obstipação, náuseas, vômitos, confusão, alteração da memória e concentração, sedação e depressão respiratória.

Os **anticonvulsivantes** (gabapentina, lamotrigine) têm sido considerados eficazes na melhoria dos sintomas de SPI e tal como os agentes opioides, podem ser considerados de primeira escolha nos doentes em que coexista neuropatia e dor⁵¹. A gabapentina é o fármaco mais usado, possuindo como efeitos secundários: sonolência, tonturas, retenção de fluídos e aumento do apetite. Já o lamotrigine, apesar da sua comodidade posológica (toma diária única), tem sido menos usado, dada a sua associação à síndrome de Steven-Johnson.

As **benzodiazepinas** (clonazepam, oxazepam) e o zolpidem, embora possuam menor eficácia terapêutica que os agentes dopaminérgicos e opioides, podem ser usadas como primeira escolha em doentes com SPI com queixas nocturnas intermitentes⁵¹. Graças ao seu rápido início de acção e curta semi-vida, ajudam na iniciação e consolidação do sono, com melhoria da sua arquitectura e dos PLMS.

CONCLUSÃO

- A SPI é uma patologia com elevada prevalência, mas sub-diagnosticada
- Os sintomas de SPI podem ser difíceis de descrever
- O diagnóstico é clínico, obtido apenas com quatro critérios essenciais;
- A SPI é tratável
- Os agentes dopaminérgicos são fármacos de primeira linha no tratamento de SPI

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. WILLIS T: Instructions for Curing the Watching Evil in De Anima Brutorum. London, Wells and Scott 1672
2. WITTMACK T: Pathologie und Therapie der Sensibilitatneurosen. E. Schafer, Leipzig, Deutschland 1861:pp 459
3. EKBOM K: Restless legs: A clinical study. Acta med Scand 1945;158(S):1-123
4. LUGARESI E, COCCAGNA G, TASSINARI CA et al: Polygraphic data on motor phenomena in the restless legs syndrome. Riv Neurol 1965;35:550-61
5. WALTERS AS: The International Restless Legs Syndrome Study Group, Toward a better definition of the restless legs syndrome. Mov Disord 1995;10:634-642
6. ALLEN RP, PICCHIETTI D, HENING WA et al: Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health in collaboration with members of the International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless Legs Syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med 2003;4:101-119
7. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders, 2nd edn (ICSD-2): Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL 2006
8. MERLINO G, VALENTE M, SERAFINI A, GIGLI GL: Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. Neurol Sci 2007;28:S37-S46
9. TAN EK, SEAH A, SEE SJ et al: Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. Mov Disord 2001;16:577-579
10. NICHOLS DA, ALLEN RP, GRAUKE GH et al: Restless legs syndrome symptoms in primary care: a prevalence study. Arch Intern Med 2003; 163:2323-2329
11. TISON F, CROCHARD A, LEGER D et al: Epidemiology of restless leg syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT study. Neurol 2005;65:239-46
12. HENING W, WALTERS AS, ALLEN RP et al: Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. Sleep Med 2004;5:237-46
13. PHILLIPS B, YOUNG T, FINN L et al: Epidemiology of restless legs symptoms in adults. Arch Intern Med 2000;160:2137-2141
14. ALLEN RP, EARLEY CJ: Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. Sleep Med 2000;1:11-19
15. BERGER K, LUEDEMANN J, TRENKWALDER C et al: Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. Arch Intern Med 2004;164:196-202
16. BUCHER SF, SEELOS KC, OERTEL WH, REISER M, TRENKWALDER C: Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. Ann Neurol 1997;41(5):639-45

17. BARA-JIMENEZ W, AKSU M, GRAHAM B, SATO S, HALLETT M: Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000;54(8):1609-16
18. MONTPLAISIR J, GODBOUT R, POIRIER G, BEDARD MA: Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: physiopathology and treatment with L-dopa. *Clin Neuropharmacol* 1986;9(5):456-63
19. CERVENKA S, PALHAGEN S, COMLEY R et al: Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain* 2006; 129(8):2017-2028
20. ALLEN RP, BARKER PB, WEHRL F et al: MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurol* 2001;56:263-5
21. SCHMIDAUER C, SOJER M, SEPPI K et al: Transcranial ultrasound shows nigral hypoecogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2005;58:630-4
22. CONNOR JR, BOYER PJ, MENZIES SL et al: Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003;61(3):304-9
23. WANG X, WIESINGER J, BEARD J et al: Thy1 expression in the brain is affected by iron and is increased in RLS. *J Neural Sci* 2004;220:59-66
24. O'KEEFFE ST, GAVIN K, LAVAN JN: Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994;23:200-203
25. NORDLANDER NB: Therapy in restless legs. *Acta Med Scand* 1953;145(6):453-57
26. MONTPLAISIR J, BOUCHER S, POIRIER G et al: Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-5
27. BASSETTI C, MAUERHOFER D, GUGGER M et al: Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. *Eur Neurol* 2001;45:67-74
28. WINKELMANN J, WETTER TC, COLLADO-SEIDEL V et al: Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000;23:597-602
29. WINKELMANN J, MULLER-MYHSOK B, WITTCHEH HU et al: Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol* 2002;52(3):297-302
30. DESAUTELS A, TURECKI G, MONTPLAISIR J, SEQUEIRA A, VERNER A, ROULEAU GA: Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001;69(6):1266-70
31. LEVCHENKO A, MONTPLAISIR JY, DUBE MP et al: The 14q restless legs syndrome locus in the French Canadian population. *Ann Neurol* 2004;55(6):887-91
32. CHEN S, ONDO WG, RAO S, LI L, CHEN Q, WANG Q: Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 2004;74(5):876-85
33. GIGLI GL, ADORATI M, DOLSO P et al: Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med* 2004;5:309-315
34. MANCONI M, GOVONI V, DE VITO A et al: Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004;63:1065-9
35. RUTKOVE SB, MATHESON JK, LOGIGIAN EL: Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19:670-672
36. NOMURA T, INOUE Y, MIYAKE M et al: Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in Japanese patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:380-384
37. LOPES LA, LINS C DE MM, ADEODATO VG et al: Restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2633-6
38. MANCONI M, FABBRINI M, BONANNI E et al: A new symptomatic form of restless legs syndrome associated with multiple sclerosis [abstract]. *J Sleep Res* 2006;15:P326
39. WALTERS AS, LEBROCQ C, DHAR A et al: International Restless Legs Syndrome Study Group Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-132
40. KOHNEN R, OERTEL WH, STIANY-KOLSTER K et al: Severity rating of RLS: validation of RLS six scales [abstract]. *Sleep* 2004;27[Suppl]:A304
41. ALLEN RP, EARLEY CJ: Validation of the John Hopkins restless legs severity scale. *Sleep Med* 2001;2:239-242
42. EARLEY CJ, CONNOR JR, BEARD JL, CLARDY SL, ALLEN RP: Ferritin levels in the cerebrospinal fluid and restless legs syndrome: effects of different clinical phenotypes. *Sleep* 2005; 28:1069-1075
43. ZUCCONI M, FERRI R, ALLEN RP et al: The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and in wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med* 2006;7:175-183
44. MONTPLAISIR J, BOUCHER S, NICOLAS A et al: Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998;13:324-349
45. HABA-RUBIO J, SFORZA E: Test-to-test variability in motor activity during the suggested immobilization test in restless legs patients. *Sleep Med* 2006;7:561-566
46. SFORZA E, JOHANNES M, BASSETTI C: The PAM-RL ambulatory device for detection of periodic leg movements: a validation study. *Sleep Med* 2005;6:407-413
47. GAMALDO CE, EARLEY CJ: Restless legs syndrome: a clinical update. *Chest* 2006 ;130(5):1596-1604
48. ALLEN RP, EARLY CJ: Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-213
49. GARCIA-BORREGUERO D: Augmentation: understanding a key feature of RLS. *Sleep Med* 2004;5:5-6
50. WALTERS AS: Review of receptor agonist and antagonist studies relevant to the opiate system in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2002;3:301-304
51. EARLY CJ: Restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2103-2109