

A RELEVÂNCIA DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS (DOENÇA DE WILLIS-EKBOM) PARA A PRÁTICA CLÍNICA DIÁRIA COM PACIENTES COM TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

RELEVANCE OF THE RESTLESS LEGS SYNDROME (WILLIS-EKBOM DISEASE) FOR DAILY CLINICAL PRACTICE WITH PATIENTS WITH PSYCHIATRIC DISORDERS

Resumo

No passado, a síndrome das pernas inquietas (SPI) foi conceitualizada como uma neurose de sensibilidade e uma ansiedade na tíbia. O objetivo do presente trabalho é demonstrar para os médicos, particularmente para os psiquiatras, que a SPI, hoje, é uma doença neuropsiquiátrica complexa e crônica, comum e tratável, com acometimento sensorio-motor, alterações do sistema dopaminérgico e distúrbios da homeostasia do ferro cerebral. A sintomatologia é exclusivamente subjetiva e pode ser crônico-persistente ou intermitente. Há uma urgência para mover as pernas, acompanhada de disestesia nas mesmas, que piora com repouso ou inatividade, sendo aliviada pelo movimento. O diagnóstico é exclusivamente clínico. Algumas medicações precisam ser reduzidas ou descontinuadas porque podem piorar a SPI: alguns antidepressivos (particularmente inibidores seletivos da recaptção da serotonina, inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina e mirtazapina), neurolépticos, antieméticos, anti-histamínicos e outros. É relevante observar que não há piora com o antidepressivo bupropiona. O tratamento não farmacológico inclui higiene do sono e atividades físicas. As drogas utilizadas no tratamento pertencem a quatro grupos: dopaminérgicos (agonistas diretos e precursores de dopamina); $\alpha_2\delta$ -ligantes; benzodiazepínicos; e opioides. A aumentação é a principal complicação no tratamento de longo prazo: início mais cedo dos sintomas ao longo

do dia; início mais rápido com o repouso; expansão dos sintomas para os membros superiores e o tronco; e encurtamento do efeito dos tratamentos. Supõe-se que a superestimulação dopaminérgica seja a causa da aumentação.

Palavras-chave: Síndrome das pernas inquietas, doença de Willis-Ekbom, transtorno do sono, movimentos periódicos dos membros, metabolismo do ferro cerebral, dopamina.

Abstract

In the past, the restless legs syndrome (RLS) was conceptualized as a sensitivity neurosis and tibial anxiety. The objective of the present study is to demonstrate, to physicians in general and psychiatrists in particular, that today, RLS is a complex and chronic, common and treatable, neuropsychiatric disorder with sensorimotor involvement, alterations of the dopaminergic system, and brain iron homeostasis disorders. Symptoms are exclusively subjective and can be chronic-persistent or intermittent. There is an urge to move the legs, accompanied by limb dysesthesias, which worsens with rest or inactivity and improves with movement. Diagnosis is exclusively clinical. Some medications have to be reduced or discontinued because they may worsen RLS, e.g., some antidepressants (particularly selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors, and mirtazapine), neuroleptics, antiemetics, antihistamines,

among others. It is relevant to observe that no worsening is observed with the antidepressant bupropion. Non-pharmacological treatment includes sleep hygiene and physical activities. The drugs used in the treatment of RLS belong to four groups: dopaminergics (direct agonists and precursors of dopamine); $\alpha_2\delta$ -ligands; benzodiazepines; and opioids. Augmentation is the main complication of long-term treatment: earlier initiation of symptoms in the course of the day; faster start when at rest; spreading of symptoms to the upper limbs and trunk; and shortening of treatment effects. Dopaminergic hyperstimulation is the supposed cause of augmentation.

Keywords: Restless legs syndrome, Willis-Ekbom disease, sleep disorder, periodic limb movements, brain iron metabolism, dopamine.

HISTÓRICO

Atribui-se ao médico inglês Thomas Willis o primeiro relato clínico sobre a síndrome das pernas inquietas (SPI). Em 1685, Willis publica o trabalho "Instructions for curing the watching-evil" ("Instruções para curar o mal da vigília"), onde alterações do sono ligadas a desconforto de membros inferiores são descritas como *place of greatest torture* (lugar de intensa tortura)¹. Também pioneiro na terapêutica, Willis emprega o láudano (ópio) para tratar a SPI. É curioso observar que, hoje, a oxycodona e outros opioides são empregados para melhorar a SPI refratária a outros tratamentos². Willis também se notabiliza pela descrição do polígono formado pelas artérias da base do crânio, presentemente designado polígono de Willis.

Ainda a título de introdução, é interessante tecer alguns comentários acerca da sangria terapêutica. A sangria terapêutica, atualmente uma técnica de emprego restrito a poucas situações clínicas (hemocromatose e poliglobulias), já teve usos amplos ao longo de seus 3.000 anos de existência. Iniciada no Egito, passa pelos gregos, adentra a Idade Média e atinge popularidade máxima no século XIX. Na medicina de Hipócrates, o sangue é um dos quatro humores, os quais precisam estar em equilíbrio relativo um com o outro. A força dessa noção atravessa todos esses séculos, ao longo dos quais, o excesso de sangue é a explicação fisiopatológica de vários sintomas, e o reequilíbrio dos humores exige a sangria terapêutica. Hoje sabemos que a sangria, no passado empregada na SPI, pode piorar o quadro clínico, pela perda de ferro.

Em 1861, Wittmaack categoriza os pacientes de SPI entre os doentes histéricos e neurastênicos, descrevendo-os como portadores de neurose de sensibilidade e *anxietas tiliarum* (ansiedade da tibia), enquanto Beard preferiu classificá-la em sua exaustão nervosa³. Em 1944-45, o sueco Karl-Axel Ekbom – que, anteriormente, em 1938, descrevera o delírio de infestação parasitária⁴, depois conhecido como síndrome de Ekbom – detalha o quadro clínico e cunha a expressão pernas inquietas^{5,6}. O emprego da expressão doença de Willis-Ekbom para designar a SPI é mais recente. Lugaresi et al. são os primeiros a registrar movimentos periódicos dos membros durante o sono, documentando sua relação com a SPI⁷.

CONCEITO ATUAL E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A SPI é uma complexa doença neuropsiquiátrica crônica, comum e tratável, em que há acometimento sensorio-motor, com alterações do sistema dopaminérgico e da homeostasia do ferro cerebral. A sintomatologia primordial da SPI é exclusivamente subjetiva, fato que a traz para o primeiro plano no interesse dos psiquiatras.

A apresentação clínica mais comum consiste em uma premente necessidade (urgência) de movimentar as pernas, associada a disestesias nos membros inferiores⁸. Os pacientes valem-se de descrições muito variadas para esse tipo de desconforto: formigamento, queimação, comichão, picada, prurido, arranco, puxão, fsgada, arrepio, corrente elétrica e coceira. Alguns o descrevem empregando termos mais psicológicos, tais como: incômodo, aflição, angústia, ansiedade, desespero, tensão e choque. Outros o descrevem como sendo dor. Ainda há outros pacientes que não se referem a um componente sensorial.

O ímpeto de movimentar as pernas se inicia ou aumenta nos períodos de repouso, relaxamento e inatividade, como, por exemplo, quando assentado, deitado, assistindo TV, dirigindo por longa distância, em voos longos e assistindo palestra. Há uma piora ao entardecer e à noite. Movimentar as pernas gera um alívio, total ou parcial, do desconforto. Contudo, com a cessação do movimento, os sintomas tendem a reaparecer. A intensidade do desconforto tende para um ritmo circadiano, com piora ao entardecer e com um máximo durante a madrugada. Durante o dia, com as atividades, o desconforto tende a reduzir-se. Essa

cadência se correlaciona com a temperatura corporal, a secreção de melatonina salivar e a vigília subjetiva.

Em busca de alívio, alguns pacientes desenvolvem certos rituais no início da noite, que incluem movimentações e atividades físicas, sendo comuns a caminhada e a bicicleta, inclusive aquela estacionária. Outros se valem de chutar, esfregar, coçar, pressionar, realizar alongamentos e banhar com água quente ou fria. Embora obtenham algum alívio passageiro, também obtêm, aqui, uma maior estimulação sensorial nas pernas e, assim, mais alerta e menos sono.

Em cerca de até 50% dos casos, a sintomatologia da SPI é também encontrada em outras áreas do corpo que não as pernas, particularmente nos braços⁹. O acometimento dos membros inferiores geralmente antecede o acometimento dos membros superiores em vários anos. Há também o acometimento abdominal, e recentemente foi descrita uma síndrome genital inquietada, na qual a sintomatologia se instala na região pélvica¹⁰.

A maioria dos pacientes inclui entre suas queixas a dificuldade para adormecer e os repetidos despertares ao longo da noite. Em comparação com controles normais, na polissonografia de portadores de SPI, observa-se aumento da latência para o início do sono, redução na eficiência do sono e redução no tempo total de sono. A fragmentação do sono e a sonolência diurna trazem significativo prejuízo funcional. Apesar da grave privação de sono, há um grupo desses pacientes que não se queixa de sonolência diurna ou de fadiga, talvez por uma elevação compensatória da hipocretina-1 cerebral.

A frequência com que os sintomas da SPI aparecem é muito variável. Podem aparecer diariamente e de modo intenso, gerando, então, uma doença incapacitante, com a noite repleta de despertares e sem a devida continuidade no sono e com o dia pleno de sonolência e cansaço. Mas também existe a situação em que os sintomas aparecem tão somente a cada mês ou ainda menos frequentemente e com intensidade pequena, causando apenas um desconforto leve. Outro aspecto a ser notado sobre o curso da SPI é que os sintomas podem remitir por considerável período de tempo e reaparecer posteriormente. Assim, quanto à sua duração, a SPI é categorizada em temporária ou persistente. O quadro clínico que surge pela primeira vez na gravidez e que desaparece com o parto exemplifica a SPI temporária.

Outro modo de classificar os quadros da SPI consiste em dividi-los em SPI primária (idiopática) e SPI secundária (sintomática; Tabela 1). O impacto social e médico da SPI leve é pequeno. Já na SPI moderada/grave, pode haver profunda alteração do sono e da vigília, com considerável impacto negativo na cognição, no trabalho, na qualidade de vida e na saúde do paciente. Encontra-se a SPI em associação com diversos transtornos neuropsiquiátricos, incluindo: transtornos ansiosos, transtornos depressivos, transtornos neurocognitivos e transtornos psicóticos. No trabalho clínico com pacientes com transtornos psiquiátricos, com frequência observa-se a história familiar positiva para SPI.

Em 2005, Winkelman et al., no Instituto Max Planck, em Munique, demonstraram, em pacientes com SPI, uma elevação em taxas de transtorno de pânico, transtorno de ansiedade generalizada e episódio depressivo maior, em comparação com controles de uma amostra da comunidade¹¹. Lee et al., no estudo norte-americano Epidemiological Catchment Area, em Baltimore, com 1.024 pacientes, apontam significativa associação entre SPI, transtorno depressivo maior e transtorno de pânico¹².

MOVIMENTOS PERIÓDICOS DOS MEMBROS

A SPI é uma experiência subjetiva. Já os movimentos periódicos dos membros (MPM) são fenômenos biológicos objetivos e mediados geneticamente, constituídos de episódios periódicos de movimentos involuntários, repetitivos e altamente estereotipados, que ocorrem durante o sono ou, menos frequentemente, durante a vigília. Ao serem observados na polissonografia, podem iniciar-se ainda na vigília, antes que o paciente adormeça (MPM na vigília), e podem ocorrer durante o sono (MPM no sono). A incidência de MPM na população geral cresce com o envelhecimento e chega a estar presente em cerca de 75% dos idosos. Estima-se que acima de 80% dos pacientes com SPI apresentem MPM no sono¹³.

FISIOPATOLOGIA

É elevada a herdabilidade da SPI (entre 54 e 83%), e sua genética começa a ser desvendada^{14,15}. É particularmente elevada a herdabilidade daquela SPI de início precoce, em comparação com a sua forma de início tardio, mais prevalente no idoso. Em algumas famílias,

Tabela 1 - Condições que podem estar associadas à síndrome de pernas inquietas

Condições não psiquiátricas	Condições psiquiátricas
Anemia	Transtornos depressivos
Deficiências de folato	Transtorno de ansiedade generalizada
Deficiência de vitamina B ₁₂	Transtorno de pânico
Condições associadas à deficiência de ferro:	Transtorno obsessivo-compulsivo
Doença celíaca	Transtornos psicóticos
Síndrome de cólon irritável	Transtornos neurocognitivos
Doação de sangue frequente	
Doença renal em estágio terminal e hemodiálise	
Gravidez	
Síndromes de má absorção	
Cirurgia bariátrica	
Gastrectomia	
Doença pulmonar obstrutiva crônica	
Insuficiência hepática	
Artrite reumatoide	
Doença de Parkinson	

a SPI parece seguir um padrão autossômico dominante de herança. Diversos estudos de ligação gênica apontam regiões de interesse. Contudo, são estudos limitados a poucas famílias e nem sempre identificam os genes relevantes¹⁶. Um dos mais robustos *locus* de ligação é RLS1 no cromossoma 12, identificado em famílias de origens variadas (canadenses, alemãs e islandesas), e para o qual há o gene NOS1 (*nitric oxide synthase 1*)¹⁷. Alguns estudos de associação genômica ampla (*genome-wide association studies* – GWAS) apontam associações relevantes em cinco regiões.

Uma variante em um íntron de BTBD9 no cromossoma 6 se associa a um risco aumentado de SPI/MPM em famílias americanas e islandesas¹⁸. Uma associação entre BTBD9 e sintomas sensoriais da SPI foi descrita, simultaneamente, em alemães e franco-canadenses, nos quais havia também associação com o gene MEIS1 no cromossomo 2p14 e regiões intergênicas dos genes MAP2K5 e LBXCOR1 no cromossoma 15q23¹⁹. Em um íntron de PTPRD no cromossoma 9, também associou-se o risco para SPI²⁰. As teorias sobre a fisiopatologia da SPI sempre incluem complexas interações entre deficiência de ferro (sérica ou cerebral) e o sistema dopaminérgico²¹.

Em pelo menos um subgrupo dos pacientes portadores da SPI, há alterações da homeostasia do ferro, com uma redução no ferro cerebral. Com relação à variante BTBD9, observou-se uma relação dose/resposta quanto a decrementos em depósitos de ferro, com cada cópia de BTBD9 predizendo uma redução de 13% da ferritina sérica¹⁸. Observa-se uma tendência a uma melhora clínica da SPI com o uso de tratamentos dopaminérgicos, particularmente aqueles que estimulam D₃, e a uma piora clínica com antagonistas dos receptores dopaminérgicos D₂ e D₃. Existe uma similaridade entre os movimentos presentes nos MPM e a resposta de Babinsky – um reflexo primitivo patológico medular para a retirada do membro de um estímulo doloroso. A presença desse reflexo após a infância indica uma excitabilidade excessiva em elementos neurais do arco reflexo flexor, que poderia dever-se, na SPI, a alterações em mecanismos pré e pós-sinápticos inibitórios na medula²². Uma outra hipótese acerca da SPI diz respeito à qualidade dos sintomas sensoriais presentes, que sugere um acometimento do sistema nervoso periférico, implicando fibras de pequeno calibre Aδ e fibras C, que conduzem sinais dolorosos e medeiam reflexos somato-simpáticos²³.

SITUAÇÃO NOSOLÓGICA ATUAL E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

A situação nosológica da SPI se modificou ao longo dos anos. Enquanto há quase dois séculos Wittmaack a incluía entre os histéricos e os neurastênicos³, a 10ª edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-10) a categoriza entre os transtornos de movimento (G25.8 - Outros transtornos extrapiramidais e do movimento especificados)²⁴, e a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), entre os transtornos de sono-vigília (333.94, G25.81, SPI)²⁵. O diagnóstico da SPI é essencialmente

clínico. Baseia-se tão somente na entrevista e no exame clínico do paciente e não exige polissonografia ou outro exame complementar. Os critérios para o diagnóstico da SPI formulados pelo DSM-5 acham-se na Tabela 2²⁵. Também muito empregados são os critérios diagnósticos do Grupo de Estudo Internacional da Síndrome de Pernas Inquietas (International Restless Legs Syndrome Study Group - IRLSSG)²⁶. Atualizados em 2012, os critérios do IRLSSG se dividem em cinco critérios essenciais (todos precisam estar presentes) e critérios de suporte (Tabela 2)²⁶.

Tabela 2 - Critérios diagnósticos para a síndrome das pernas inquietas

Segundo o DSM-5 (2013)	Segundo o IRLSSG (2012)
A. Urgência para mover as pernas, geralmente acompanhada de ou em resposta a sensações desconfortáveis ou desagradáveis nas pernas, caracterizada por todas as seguintes características: 1. A urgência para mover as pernas começa ou piora em períodos de repouso ou inatividade. 2. A urgência para mover as pernas é parcial ou totalmente aliviada pelo movimento. 3. A urgência para mover as pernas é pior ao entardecer ou à noite em comparação com o dia, ou ocorre somente ao entardecer ou à noite. B. Os sintomas no critério A ocorrem pelo menos três vezes por semana e persistiram por pelo menos 3 meses.	Critérios essenciais: 1. Necessidade (ou urgência) de mover as pernas, geralmente (mas não sempre) acompanhada por desconforto ou incômodo nas pernas. 2. Os sintomas pioram (ou estão exclusivamente presentes quando) em repouso ou inatividade, como sentado ou deitado. 3. Os sintomas aliviam total ou parcialmente com o movimento, como quando caminhando ou alongando, pelo menos enquanto essa atividade dura. 4. Os sintomas percebidos durante repouso e inatividade pioram ou ocorrem exclusivamente à noite, em comparação com o dia. 5. Os sintomas acima descritos não são melhor explicados por outras doenças ou problemas comportamentais (ex.: mialgia, estase venosa, edema de membros inferiores, artrite, câimbras nas pernas, desconforto posicional ou bater o pé habitual). Especificadores do curso clínico: A. SPI crônica persistente: a sintomatologia ocorre em média duas vezes por semana, no último ano, se não tratada. B. SPI intermitente: a sintomatologia ocorre em média < 2 / semana, no último ano, se não tratada, com pelo menos cinco eventos em toda a vida. Especificadores do significado clínico da SPI: Os sintomas da SPI causam sofrimento significativo ou incapacidade social, ocupacional, educacional ou em outras importantes áreas do funcionamento, através do impacto no sono, energia/vitalidade, atividades diárias, comportamento, cognição ou humor. Critérios de suporte: 1. História familiar positiva. 2. Resposta positiva a um agonista dopaminérgico. 3. Curso clínico. 4. Elevado índice de movimentos periódicos dos membros na polissonografia.

DSM-5 = 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais; IRLSSG = Grupo Internacional de Estudo da Síndrome das Pernas Inquietas; SPI = síndrome das pernas inquietas.

UM CASO CLÍNICO

Paciente com queixas depressivas leves, sendo prescrita a fluoxetina. Retorna com queixas de desconforto nos membros inferiores, sem uma localização precisa, “como se algo estivesse se movendo ou puxando na perna, uma aflição ou esquentamento”. Isso acometeu a paciente numa viagem de ônibus e tem-se repetido à noite antes de dormir e também quando fica sentada na poltrona de TV por mais tempo. Nessas horas, sente forte necessidade de movimentar as pernas, a fim de obter alívio dessa sensação. Uma vez que o incômodo piora à noite, só tem conseguido dormir mais tarde, acarretando privação do sono e cansaço durante o dia. Nega que já tenha manifestado quadro

semelhante antes. Ao exame, não há qualquer sinal clínico geral ou neurológico que possa justificar a queixa.

A paciente satisfaz os critérios diagnósticos para SPI: forte necessidade de mover as pernas, usualmente devido ao desconforto; piora em momentos de repouso ou inatividade; alívio do desconforto proporcionado pelo movimento; piora ao anoitecer; ausência de outra condição médica que explique esses sintomas (acatisia, estase venosa, mialgia, câibras, artrite, desconforto postural e outras). Considerando-se que, no caso, a síndrome é secundária ao inibidor seletivo de receptação da serotonina (Tabela 3), não se aplicam os especificadores de curso do IRLSSG (Tabela 2).

Tabela 3 - Psicofarmacologia da síndrome das pernas inquietas

Psicofármacos que pioram* a SPI	Antidepressivo que não piora† a SPI
Antidepressivos	Bupropiona
Tricíclicos	
Inibidores seletivos da recaptção da serotonina	
Inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina	
Mirtazapina	
Antagonistas de receptores dopaminérgicos D ₂	
Neurolépticos convencionais, neurolépticos atípicos	
Antieméticos	
Anti-histamínicos	
Difenidramina	
Anticonvulsivantes	
Fenitoína, metosuximida e zonisamida	
Alguns benzodiazepínicos	
Clordiazepóxido	
Lítio	

* Devem ser reduzidos ou descontinuados.

† Pode até mesmo melhorar o quadro clínico.

SPI = síndrome das pernas inquietas.

Fonte: Garcia-Borreguero et al.²⁷.

Alguns diagnósticos diferenciais poderiam ser pensados para o caso, como a acatisia, que ocorre geralmente com o uso de antipsicóticos e que também pode se manifestar com antidepressivos inibidores da receptação da serotonina, como a fluoxetina (Tabela 4). No entanto, a inquietação e a necessidade de movimento na acatisia são mais difusas, acometendo o corpo como um todo, e não

apenas um segmento, como se dá com a sintomatologia da SPI. A relação com o repouso e a variação circadiana, presentes na SPI, não são encontradas na acatisia induzida por drogas. Quadros vasculares são frequentes e provocam sensações desconfortáveis ou dolorosas nos membros inferiores, mas não exibem padrão circadiano e pioram com a atividade, não com o repouso (Tabela 5).

Tabela 4 - Diagnóstico diferencial psiquiátrico da síndrome das pernas inquietas

Transtornos de ansiedade/agitação
Transtornos depressivos com sintomas somáticos
Transtorno de insônia
Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
Acatisia induzida pela retirada de drogas dopaminérgicas
Utilização excessiva de álcool ou de cafeína
Psicofármacos

Tabela 5 - Outros diagnósticos diferenciais da síndrome das pernas inquietas

Claudicação intermitente vascular
Insuficiência vascular periférica
Maldição de Vésper (estenose lombar associada à insuficiência cardíaca congestiva)
Neuropatia periférica
Radiculopatia lombar
Claudicação neurogênica
Mioclonia do sono
Dor crônica
Fibromialgia
Artrites
Cãibra noturna
Pruridos
Desconforto posicional
Dores de crescimento em crianças

EPIDEMIOLOGIA

As estimativas de prevalência da SPI apresentam variação muito ampla, devido a diferenças em critérios e questionários empregados para a definição de casos. As estimativas se encontram entre 5 e 15% em populações de origem europeia, sendo que os casos com maior relevância clínica representam 2,7% (estudo REST)²⁸. Estudos realizados na comunidade no leste da África (Tanzânia) apontam para uma prevalência mais baixa, de 0,013 e 0,037%²⁹. De modo similar, é baixa a prevalência obtida na Ásia, estimada em 0,9% na Coreia do Sul na comunidade³⁰.

No Brasil, a prevalência de SPI foi estimada em 6,4% em um estudo³¹. Observa-se um aumento da prevalência em função da idade e um maior acometimento de

mulheres, com uma taxa de duas mulheres para um homem. Possíveis justificativas para a maior prevalência em mulheres incluem: 1) as mulheres percebem e relatam os sintomas de uma maneira diversa da dos homens; 2) a diferença hormonal entre os sexos; 3) a menor reserva de ferro nas mulheres. Ademais, a gravidez tem um papel importante no risco para desenvolver SPI nas mulheres com história familiar positiva para a síndrome. Na anemia ferropriva, a SPI é cerca de até nove vezes mais comum que na população geral³².

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Além de efeitos colaterais, os medicamentos utilizados na SPI podem gerar uma complicação específica, a aumento. A aumento é uma intercorrência clínica relacionada ao uso de agentes farmacológicos dopaminérgicos e que aparece geralmente nos primeiros 6 meses de tratamento, levando a uma piora dos sintomas³². Para reduzir as doses de medicamentos e prevenir a aumento, tratamentos adjuvantes não farmacológicos são considerados.

Exercício físico

O exercício físico é uma atividade física planejada, estruturada e repetitiva, tendo como objetivo final ou intermediário aumentar ou manter a saúde e a aptidão física, trazendo múltiplos benefícios ao organismo³³. No caso da SPI, suas ações mais relevantes se dão no sono, em sintomas sensório-motores, em sintomas depressivos e na atrofia muscular, inclusive em casos de SPI associada a doença renal crônica.

Aukerman et al. randomizaram 28 adultos com SPI para dois grupos, grupo controle e grupo exercício físico. Estudaram o efeito de um programa de exercícios aeróbicos e de resistência em membros inferiores nos sintomas sensório-motores. A intervenção ocorreu três vezes por semana, por 12 semanas, sendo 30 minutos de esteira e oito a 12 repetições de cada exercício de resistência, com progressão da intensidade. Houve redução dos sintomas nas seis primeiras semanas e manutenção desse benefício durante a intervenção³⁴.

Giannaki et al. investigaram o efeito do exercício aeróbico agudo, realizado durante sessões de hemodiálise. Dezoito pacientes em hemodiálise foram randomizados em três grupos: ciclismo por 45 minutos

na posição supina sem resistência (exercícios leves); ciclismo por 45 minutos em supino com resistência de 60% da sua capacidade de potência máxima (exercício pesado); e descansando na posição supina (sem exercício). Encontrou-se redução dos sintomas sensório-motores e da excitabilidade motora nos pacientes que realizaram exercícios leves e pesados. É possível que a melhora esteja associada à liberação de β -endorfinas e opioides que promovem bem-estar e alívio de dor³⁵.

Em outro estudo, Giannaki et al. distribuíram 32 pacientes aleatoriamente em três grupos: grupo de treinamento físico durante a hemodiálise (n = 16); grupo de tratamento clássico com agonista da dopamina (n = 8; ropinirol); e grupo placebo (n = 8). As intervenções duraram 6 meses, e os grupos dopamina e placebo foram submetidos a regime duplo-cego. O treinamento físico foi realizado durante as sessões de hemodiálise, três vezes por semana, sendo a intensidade reajustada a cada mês. Os resultados encontrados foram redução de sintomas sensório-motores e depressivos e melhora em parâmetros avaliados no Questionário de Qualidade de Vida SF-36 (36-Item Short Form Health Survey) nos grupos treinamento físico e tratamento com dopamina. O grupo dopamina foi mais eficaz na melhora da qualidade do sono. O grupo treinamento físico obteve melhora do desempenho físico e aumento da massa corporal magra. Além da liberação de opioides endógenos, os autores apontam a importância do ganho de massa magra, uma vez que pacientes em hemodiálise apresentam um declínio progressivo da massa corporal magra, devido à uremia e ao efeito catabólico do tratamento da hemodiálise³⁶.

Mitchell et al. investigaram a eficácia da luz infravermelha monocromática (LIM) na diminuição dos sintomas relacionados à SPI. Um total de 34 voluntários com SPI foi dividido em grupo controle (n = 17) e grupo intervenção (n = 17). O grupo intervenção foi submetido a 12 sessões de tratamento (30 minutos, três vezes por semana, 4 semanas) com LIM nos membros inferiores, enquanto que o grupo controle foi submetido a 12 sessões de tratamento sem luz. Os resultados encontrados foram melhoras significativas dos sintomas no grupo intervenção, de forma semelhante nos participantes desse grupo, independentemente da intensidade dos sintomas. Segundo os autores, a melhora se deve ao aumento da produção de óxido nítrico, com vasodilatação e melhor perfusão tecidual,

além de ter influência na neurotransmissão. A fototerapia também aumenta a permeabilidade da membrana celular, aumentando a produção de endorfinas e aliviando a dor. Assim, a terapia por LIM seria uma forma de tratamento adjuvante na SPI³⁷.

Higiene do sono

A higiene do sono é um método que visa a que os hábitos relacionados à saúde e ao comportamento sejam benéficos para o sono. Em geral associada a outras recomendações de tratamento, o seu objetivo é educar para ajudar a promover uma melhora da qualidade do sono. Algumas recomendações indicadas são manter um horário regular para dormir e acordar; usar a cama somente para dormir; manter o quarto silencioso e escuro; evitar estimulantes (café, chá, refrigerante, bebida alcoólica e nicotina); manter atividades físicas diariamente, mas evitando atividades vigorosas próximas ao horário de dormir; e diversas outras^{38,39}. Por fim, o estresse crônico e o trabalho em turnos conformam estilos de vida dificilmente compatíveis com um adequado controle da SPI.

Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico difere se a SPI for primária (idiopática) ou secundária (sintomática). Na SPI primária, o tratamento será necessário por toda a vida, particularmente se o curso dos sintomas for contínuo. Na SPI secundária, tratando-se as causas subjacentes (por exemplo, deficiência de ferro ou doença renal crônica), obtém-se uma remissão dos sintomas⁴⁰.

As drogas utilizadas no tratamento da SPI podem ser divididas em quatro grupos: 1) agentes dopaminérgicos (1a - agonistas dopaminérgicos diretos; 1b - precursores de dopamina); 2) agentes $\alpha_2\delta$ -ligantes (anticonvulsivantes que agem em canal de cálcio); 3) benzodiazepínicos e afins; 4) agentes opioides e afins^{32,40}.

Antes de propriamente entrar no estudo dessas drogas, gostaríamos de apontar que polêmicas e controvérsias acompanham o presente desenvolvimento da farmacoterapia da SPI, particularmente no que tange a agonistas dopaminérgicos diretos. Alguns criticaram a intensidade dos interesses comerciais relativos à venda desses medicamentos, a partir de uma estratégia que teria sido montada para divulgar uma prevalência exagerada

da SPI⁴¹; enquanto que outros reprovaram entidades de pacientes que negociam promoção de drogas⁴².

Não obstante as críticas, os agonistas dopaminérgicos diretos permanecem drogas de primeira linha no tratamento da SPI, particularmente quando há quadro depressivo em associação. A maioria dos pacientes apresenta melhora com essas drogas, pelo menos no início do tratamento⁴³. O pramipexol (em jovens, 0,125 a 0,1 mg, em dose única, à noite, 2 a 3 horas antes de dormir; em idosos, doses maiores, de até 1,5 mg, por noite) e o ropinirol (2 mg, dose única, 2 horas antes de dormir), agonistas de receptores dopaminérgicos D₂ e D₃ não ergolínicos, são as drogas mais recomendadas⁴³⁻⁴⁵. A meia-vida de eliminação do pramipexol é de 10 horas, enquanto que aquela do ropinirol é de 6 horas. Dada a sua excreção renal, o pramipexol precisa ser titulado com cuidado, particularmente em idosos. A insônia associada ao uso de pramipexol pode ser controlada por hipnótico por poucos dias. O metabolismo do ropinirol se dá através da isoenzima CYP1A2 do sistema de citocromos hepático P-450 e, assim, pode haver interações com seus inibidores e indutores, incluindo a nicotina. Fadiga e sonolência diurna associadas ao ropinirol indicam reduzir dose ou suspender.

O piribedil, a lisurida e a cabergolina ficam para uma segunda opção. Os derivados ergolínicos (bromocriptina, lisurida, pergolida e cabergolina) se associam a risco de fibroses (de válvulas cardíacas, miocardiopatia fibrótica, pleuropulmonar e retroperitoneal)⁴⁶. A rotigotina, agonista de receptores dopaminérgicos D₁, D₂ e D₃, disponível na forma de adesivos transdérmicos, é particularmente recomendada quando há sintomas diurnos, em doses de 1 a 3 mg/dia⁴⁷. Os efeitos colaterais mais comuns dos agonistas dopaminérgicos são náusea, cefaleia, tontura e hipotensão ortostática. Quando esses efeitos indesejáveis surgem, está indicado reduzir a dose e elevá-la novamente de modo mais gradual. Embora menos comuns, os efeitos indesejáveis comportamentais são muito relevantes, podendo haver comportamentos compulsivos e impulsivos (jogo patológico, compras em excesso e desinibição sexual), exigindo reduzir dose ou suspender.

Estudos controlados com placebo e comparativos com outras drogas confirmam que medicamentos precursores de dopamina (levodopa-benserazida, 100/25 e 200/50 mg; e levodopa-carbidopa, 25/250 e 50/200 mg) são eficazes para o tratamento da SPI. São úteis quando é possível um

tratamento intermitente, como, por exemplo, duas vezes por semana. A aumentoção é um efeito indesejado muito comum no seu uso continuado e no longo prazo e se deve ao estímulo farmacológico dopaminérgico intenso e prolongado^{40,43,48}. Em razão da elevada frequência de efeitos colaterais, especialmente aumentoção e rebote matutino, os agonistas dopaminérgicos diretos são muitas vezes preferidos em relação à levodopa associada a inibidores da descarboxilase, quando se opta pelo uso continuado de droga dopaminérgica⁴⁸.

Os agentes anticonvulsivantes $\alpha_2\delta$ -ligantes bloqueadores do canal de cálcio são tão eficazes quanto os agentes dopaminérgicos e apresentam como vantagem os seus efeitos terapêuticos sobre o sono e a sua arquitetura. São particularmente interessantes quando há associação da SPI com ansiedade, dor e sono alterado. Incluem a gabapentina (100 a 2.400 mg por noite)⁴⁹, a gabapentina enacarbil (600 a 1.200 mg por noite)⁵⁰ e a pregabalina (75 a 600 mg por noite)⁵¹. Como efeitos indesejáveis, pode haver fadiga, tontura, sonolência, cefaleia e tremor.

Os agonistas dos receptores benzodiazepínicos (ARB) – benzodiazepínicos propriamente ditos e drogas Z – são particularmente relevantes para se promover a continuidade do sono no paciente com SPI⁵². Os ARB melhoram a qualidade do sono e reduzem os despertares associados aos MPM. Contudo, os efeitos de ARB em escalas de sintomas subjetivos da SPI são modestos⁵². Quando um ARB gera sedação excessiva e sonolência diurna, indica-se reduzir a dose ou substituí-lo por outro composto com menor meia-vida. As doses mais empregadas por via oral são 0,5 a 2 mg de clonazepam, 15 a 30 mg de temazepam e 5 a 10 mg de nitrazepam. As doses de zolpidem variam de 2,5 a 10 mg/dia.

Os agentes opioides e afins são tratamentos de segunda linha, empregados em monoterapia ou em adição a outras drogas, geralmente em casos graves e refratários a outros tratamentos. Incluem a codeína (15-120 mg/dia), a di-hidrocodeína (60-240 mg/dia), a metadona (5-40 mg/dia), a oxicodona (0,5-2 mg/dia), a combinação oxicodona + naloxona, o propoxifeno (200 mg/dia; retirado dos mercados norte-americano e brasileiro em 2010), o tramadol (50-400 mg/dia) e a tilidina (25-100 mg/dia). Entre os efeitos indesejáveis,

destacam-se a constipação intestinal, que exige cuidados e tratamentos sintomáticos, e a dependência, que exige suspender o tratamento temporária ou definitivamente. Exige-se cautela no emprego de opioides em pacientes que roncam e em risco para apneia de sono.

A dosagem de ferritina sérica deve ser solicitada periodicamente na SPI. Se a ferritina sérica for $\leq 75 \mu\text{g/L}$ ou a saturação de transferrina for $\leq 17\%$, recomenda-se o emprego de sulfato ou gluconato ferroso oral (325 mg/dia, em associação a 100 mg de vitamina C duas vezes por dia). Essa prescrição é necessária mesmo que não exista ainda uma anemia. Os efeitos indesejáveis incluem irritação gástrica, vômito, náusea, diarreia e constipação. Quando a ferritina sérica se normaliza, a prescrição de ferro oral é suspensa.

AUMENTAÇÃO

Conhecida desde 1966, a aumentoção é a principal complicação de longo prazo no tratamento da SPI. Consiste em uma piora global na sintomatologia: início mais cedo ao longo do dia; início mais rápido com o repouso; expansão dos sintomas para os membros superiores e o tronco; e encurtamento do efeito dos tratamentos (Tabela 6)^{32,40,43,53}.

Embora não se conheça com exatidão o mecanismo, supõe-se que a superestimulação de receptores dopaminérgicos seja a sua causa. Tipicamente, a aumentoção se associa a tratamentos dopaminérgicos, embora também haja casos descritos com o uso de tramadol. A medicação mais frequentemente associada à aumentoção é a levodopa, seguida de pramipexol e ropinirol.

A aumentoção precisa ser diferenciada de: progressão natural da doença; rebote do início da manhã; tolerância; e acatisia. Após 5 anos de uso de agonista dopaminérgico, estima-se que metade dos pacientes apresenta sintomas de aumentoção. Os casos leves de aumentoção devem ser seguidos de perto, a fim de se averiguar se vão piorar e tornar-se casos mais graves.

Apenas os casos de aumentoção com significado clínico devem ser tratados. O manejo clínico da aumentoção se baseia na substituição da droga usada por outra, muitas vezes de duração de ação mais longa. Antes desse passo, cabe verificar se há fatores clínicos contribuindo para a piora clínica: deficiência de ferro (os níveis precisam ser mantidos

acima de 75 mcg/L); mudanças no estilo de vida (falta de atividade física, hábitos de sono inadequados, uso de cafeína, de outras drogas estimulantes e de álcool); uso continuado de medicações antieméticas e anti-histamínicas; uso de antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina e de drogas assemelhadas. A prevenção da aumentoção se dá através de duas atitudes básicas: a) sempre evitar exceder a dose recomendada; b) buscar a menor dose possível do agonista dopaminérgico.

Tabela 6 - Critérios do instituto Max Planck para a aumentoção

A aumentoção é uma piora na intensidade dos sintomas da SPI com o tratamento. Os sintomas da SPI se tornam mais intensos que na linha de base.

A. Aspectos básicos (todos precisam estar presentes):

1. O aumento da intensidade dos sintomas ocorreu em 5 dos 7 dias da semana anterior.
2. O aumento da intensidade dos sintomas não se deve a outros fatores, como mudança no *status* médico, no estilo de vida ou progressão natural do transtorno.
3. Houve anteriormente uma resposta positiva ao tratamento.

Ademais, B ou C ou ambos precisam ser contemplados:

B. Persiste (embora não imediatamente) uma resposta paradoxal ao tratamento: a intensidade dos sintomas da SPI aumenta algum tempo depois de um aumento de dose e melhora algum tempo depois de uma redução de dose.

C. Início precoce dos sintomas:

1. Início pelo menos 4 horas mais cedo;

Ou:

2. Início mais cedo (entre 2 e 4 horas) ocorre com um dos seguintes, comparado ao *status* sintomatológico antes do tratamento:
 - a. Menor latência para os sintomas ao repousar.
 - b. Espalhamento dos sintomas para outras partes do corpo.
 - c. Intensidade dos sintomas é maior (ou aumento em movimentos periódicos dos membros, na polissonografia ou no teste de imobilização sugerida).
 - d. Duração do alívio pelo tratamento é mais curta.

Aumentoção exige critérios A + B, A + C ou A + B + C.

SPI = síndrome das pernas inquietas.

Fonte: Garcia-Borreguero et al.⁵³.

TRANSTORNOS DEPRESSIVOS, ESQUIZOFRENIA E SPI

Reconhecer a SPI em pacientes em tratamento para um transtorno afetivo é fundamental. Diversas drogas empregadas no tratamento dos transtornos afetivos – como antidepressivos e neurolépticos – podem induzir ou exacerbar a SPI. A fragmentação do sono devida à SPI pode gerar quatro sintomas que se superpõem aos sintomas depressivos: insônia; perda da energia; dificuldade para concentrar-se; e retardamento psicomotor/agitação psicomotora. Frequentemente, será difícil dizer se esses sintomas se devem diretamente a um quadro depressivo ou à SPI.

A boa resposta a tratamentos com agonistas dopaminérgicos gerou a hipótese de uma deficiência dopaminérgica na fisiopatologia da SPI. Seguindo esse raciocínio, o antagonismo dopaminérgico por neurolépticos apresenta potencial para induzir SPI em pacientes portadores de esquizofrenia e outras psicoses tratados com neurolépticos. Foi estimada em 21,4% a prevalência de SPI na esquizofrenia⁵⁴. Quando a SPI surge em paciente com esquizofrenia em uso de neurolépticos, pode-se mudar de classe de neuroléptico e/ou acrescentar clonazepam⁵⁵.

Artigo submetido em 04/10/2016, aceito em 14/03/2017. Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Almir Tavares, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190, sala 235, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG. Tel.: (31) 3409.9785. E-mail: almirtavares@ufmg.br

Referências

1. Coccagna G, Vetrugno R, Lombardi C, Provini F. Restless legs syndrome: an historical note. *Sleep Med.* 2004;5:279-83.
2. Oertel WH, Hallström Y, Saletu-Zyhlarz GM, Hopp M, Bosse B, Trenkwalder C, et al. Sleep and quality of life under prolonged release oxycodone/naloxone for severe restless legs syndrome: an analysis of secondary efficacy variables of a double-blind, randomized, placebo-controlled study with an open-label extension. *CNS Drugs.* 2016;30:749-60.
3. Wittmaack T. Pathologie und Therapie der Sensibilitäts-neurosen. In: Wittmaack T, editor. *Lehrbuch der Nervenkrankheiten, Teil 1: Pathologie und Therapie der sensiblen Neurosen.* Leipzig: E. Schäfer; 1861. p. 459.
4. Ekblom KA. Der Präsenile Dermatozoenwahn. *Acta Psychiatr Scand.* 1938;13:227-59.
5. Ekblom KA. Asthenia crurum paraesthetica ("Irritable legs"). A new syndrome consisting of weakness, sensation of cold and nocturnal paresthesia in the legs, responding to a certain extent to treatment with Priscol and Doryl. A note on paresthesia in general. *Acta Med Scand* 1944;118:197-209.
6. Ekblom KA. Restless legs. A clinical study of a hitherto overlooked disease in the legs characterized by peculiar paresthesia ("anxietas tibiaram"), pain and weakness and occurring in two main forms, Asthenia crurum paraesthetica and asthenia crurum dolorosa. A short review of paresthesias in general [thesis]. Stockholm: Stockh; 1945.
7. Lugaresi E, Tassinari CA, Coccagna G, Ambrossetto C. Particularités cliniques et polygraphiques du syndrome d'impatience des membres inferieurs. *Rev Neurol (Paris).* 1965;113:545-55.
8. Allen RP, Montplaisir J, Walters AS, Ferini-Strambi L, Högl B. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. Chapter 95. In: Kryger M, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of sleep medicine.* Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 922-5.
9. Ruppert E, Cretin B, Meyer C, Kilic-Huck U, Bourgin P. Characterization of periodic upper limb movement disorder in a patient with restless arms syndrome. *Mov Disord.* 2012;27:1459-61.
10. Aquino CC, Mestre T, Lang AE. Restless genital syndrome in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014;71:1559-61.
11. Winkelmann J, Prager M, Lieb R, Pfister H, Spiegel B, Wittchen HU, et al. "Anxietas tibiaram". Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurol.* 2005;252:67-71.
12. Lee HB, Hening WA, Allen RP, Kalaydjian AE, Earley CJ, Eaton WW, et al. Restless legs syndrome

- is associated with DSM-IV major depressive disorder and panic disorder in the community. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008;20:101-5.
13. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lespérance P. 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.
 14. Desai AV, Cherkas LF, Spector TD, Williams AJ. Genetic influences in self-reported symptoms of obstructive sleep apnoea and restless legs: a twin study. *Twin Res.* 2004;7:589-95.
 15. Ondo WG, Vuong KD, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. *Neurology.* 2000;55:1404-6.
 16. Winkelmann J, Polo O, Provini F, Nevsimalova S, Kemlink D, Sonka K, et al. Genetics of restless legs syndrome (RLS): state-of-the-art and future directions. *Mov Disord.* 2007;22:S449-58.
 17. Winkelmann J, Lichtner P, Schormair B, Uhr M, Hauk S, Stiasny-Kolster K, et al. Variants in the neuronal nitric oxide synthase (nNOS, NOS1) gene are associated with restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2008;23:350-8.
 18. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med.* 2007;357:639-47.
 19. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet.* 2007;39:1000-6.
 20. Schormair B, Kemlink D, Roeske D, Eckstein G, Xiong L, Lichtner P, et al. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. *Nat Genet.* 2008;40:946-8.
 21. Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D, Jenner P, Winkelmann J, Zee PC, et al. Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease). *Sleep Med.* 2014;15:1288-301.
 22. Rijsman RM, Stam CJ, de Weerd AW. Abnormal H-reflexes in periodic limb movement disorder; impact on understanding the pathophysiology of the disorder. *Clin Neurophysiol.* 2005;116:204-10.
 23. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology.* 2000;55:1115-21.
 24. International Classification of Diseases 10 (ICD-10). ICD-10-CM Diagnosis Codes - Diseases of the nervous system G00-G99 - Extrapiramidal and movement disorders G20-G26 [Internet]. 2017 [cited 2017 Jun 21]. www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/G00-G99/G20-G26/G25-
 25. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
 26. International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). 2012 Revised IRLSSG Diagnostic Criteria for RLS [Internet]. [cited 2017 Jan 27]. irlssg.org/diagnostic-criteria
 27. Garcia-Borreguero D, Stillman P, Benes H, Buschmann H, Chaudhuri KR, Gonzalez Rodríguez VM, et al. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. *BMC Neurol.* 2011;11:28.
 28. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med.* 2005;165:1286-92.
 29. Burtscher C, Baxmann A, Kassubek J, Hornyak M, Matuja W, Schmutzhard E, et al. Prevalence of restless legs syndrome in an urban population of eastern Africa (Tanzania). *J Neurol Sci.* 2014;346:121-7.
 30. Cho SJ, Hong JP, Hahm BJ, Jeon HJ, Chang SM, Cho MJ, et al. Restless legs syndrome in a community sample of Korean adults: prevalence, impact on quality of life, and association with DSM-IV psychiatric disorders. *Sleep.* 2009;32:1069-76.
 31. Eckeli AL, Gitai LL, Dach F, Ceretta H, Sander HH, Passos AD, et al. Prevalence of restless legs syndrome in the rural town of Cassia dos Coqueiros in Brazil. *Sleep Med.* 2011;12:762-7.

32. [Restless legs syndrome: diagnosis and treatment. Opinion of Brazilian experts]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65:721-7.
33. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:1334-59.
34. Aukerman MM, Aukerman D, Bayard M, Tudiver F, Thorp L, Bailey B. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med.* 2006;19:487-93.
35. Giannaki CD, Sakkas GK, Karatzaferi C, Hadjigeorgiou GM, Lavdas E, Kyriakides T, et al. Effect of exercise training and dopamine agonists in patients with uremic restless legs syndrome: a six-month randomized, partially double-blind, placebo-controlled comparative study. *BMC Nephrol.* 2013;14:194.
36. Giannaki CD, Sakkas GK, Hadjigeorgiou GM, Karatzaferi C, Patramani G, Lavdas E, et al. Non-pharmacological management of periodic limb movements during hemodialysis session in patients with uremic restless legs syndrome. *ASAIO J.* 2010;56:538-42.
37. Mitchell UH, Myrer JW, Johnson AW, Hilton SC. Restless legs syndrome and near-infrared light: an alternative treatment option. *Physiother Theory Pract.* 2011;27:345-51.
38. Passos GS, Tufik S, Santana MG, Poyares D, Mello MT. Tratamento não-farmacológico para insônia crônica. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29:279-82.
39. Tavares A, Daker MV, Margis R, Dutra TL, Martorina WJ. A higiene do sono. In: *Medicina do sono e psiquiatria: da insônia à hipersonolência.* Rio de Janeiro: PROPSIQ/Associação Brasileira de Psiquiatria; 2017.
40. Williams A-M, Tzonova D, Garcia-Borreguero D. Treatment of restless legs syndrome, including long-term management issues. Chapter 48. In: Chokroverty S, Allen RP, Walters AS, Montagna P. *Sleep and movement disorders.* Oxford, Oxford University; 2013. p. 634-49.
41. Woloshin S, Schwartz LM. Giving legs to restless legs: a case study of how the media helps make people sick. *PLoS Med.* 2006;3:e170.
42. Marshall J, Aldhous P. Patient groups special: Swallowing the best advice? *New Sci.* 2006;192:18.
43. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord.* 2008;23:2267-302.
44. Högl B, Garcia-Borreguero D, Trenkwalder C, Ferini-Strambi L, Hening W, Poewe W, et al. Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2011;12:351-60.
45. García-Borreguero D, Högl B, Ferini-Strambi L, Winkelmann J, Hill-Zabala C, Asgharian A, et al. Systematic evaluation of augmentation during treatment with ropinirole in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): results from a prospective, multicenter study over 66 weeks. *Mov Disord.* 2012;27:277-83.
46. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2007;356:39-46.
47. Hening WA, Allen RP, Ondo WG, Walters AS, Winkelmann JW, Becker P, et al. Rotigotine improves restless legs syndrome: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial in the United States. *Mov Disord.* 2010;25:1675-83.
48. Högl B, García-Borreguero D, Kohnen R, Ferini-Strambi L, Hadjigeorgiou G, Hornyak M, et al. Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multi-center study. *J Neurol.* 2010;257:230-7.
49. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, Parapatics S, Gruber G, Nia S, et al. Comparative placebo-controlled polysomnographic and psychometric

studies on the acute effects of gabapentin versus ropinirole in restless legs syndrome. *J Neural Transm (Vienna)*. 2010;117:463-73.

50. Hermanowicz N, Ellenbogen A, Irving G, Buchfuhrer M, Jaros MJ, Shang G, et al. The effect of gabapentin enacarbil on pain associated with moderate-to-severe primary restless legs syndrome in adults: pooled analyses from three randomized controlled trials. *CNS Drugs*. 2016;30:443-54.
51. Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM, Schindehütte J, Tings T, Paulus W. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand*. 2007;115:347-50.
52. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, Prause W, Semler B, Zoghiami A, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001;11:153-61.
53. Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohlen R, Högl B, Trenkwalder C, Oertel W, et al. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med*. 2007;8:520-30.
54. Tavares A, Dutra TL. Síndrome das pernas inquietas e esquizofrenia. *Rev Debates Psiquiatr*. 2014;6:44-5.
55. Kang SG, Lee HJ, Jung SW, Cho SN, Han C, Kim YK, et al. Characteristics and clinical correlates of restless legs syndrome in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31:1078-83.



INFORMAÇÃO E EDUCAÇÃO

TODAS AS SEGUNDAS-FEIRAS

21 horas ao vivo

Facebook: abpbrasil

O programa ABP TV proporciona educação continuada para você associado e ajuda na luta contra o estigma. Participe!