

Artigo de Revisão

# Síndrome das Pernas Inquietas

## *Restless Legs Syndrome*

Flávio Alóe<sup>1</sup>, Stella Márcia Azevedo Tavares<sup>2</sup>

### RESUMO

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é ainda uma condição médica relativamente desconhecida da classe médica. A introdução oficial dos agentes dopaminérgicos como primeira escolha no tratamento proporcionou uma conscientização a respeito da SPI. Apesar disso, o diagnóstico correto e o tratamento podem demorar causando anos de sofrimento. É importante pesquisar e tratar as causas primária da SPI e de comorbidades como depressão e polineuropatia. Tratamento de casos resistentes, efeitos colaterais como a expansão podem ser minimizados a partir do conhecimento dos detalhes de algoritmo do tratamento e seguimento médico.

**Unitermos:** *Síndrome das Pernas Inquietas, Diagnóstico, Tratamento.*

Citação: Alóe F, Tavares SMA. Síndrome das Pernas Inquietas. Rev Neurocienc 2006; 14(4):204-213.

### SUMMARY

Restless Legs Syndrome (RLS) still is a relatively unknown disorder in the medical community. Awareness about RLS has widened since the official introduction of dopaminergic drugs as first line treatment. However, even today, a correct diagnosis is delayed, preventing specific therapy and prolonging discomfort or even painful symptoms. It is essential to raise RLS awareness in the medical community to recognize the syndrome of restless legs and its treatable causes and treatment of frequent comorbidities such as depression or polyneuropathy.

In addition, therapy resistance and severe side effects, particularly augmentation can be minimized by understanding important details of the current treatment algorithm and by an optimal follow up.

**Keywords:** *Restless Legs Syndrome, Dignosis, Therapy.*

Citation: Alóe F, Tavares SMA. Restless Legs Syndrome. Rev Neurocienc 2006; 14(4):204-213.

### INTRODUÇÃO

A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI), caracterizada por um desconforto geralmente nas pernas que leva a uma urgência para movimentá-las, foi descrita em 1945 pelo neurologista sueco Karl Axel Ekbom<sup>1,2</sup>. Considerada atualmente como uma síndrome neurológica muito prevalente, é ainda bastante desconhecida da classe médica<sup>2,3</sup>.

Os autores descrevem a seguir os pontos mais importantes da SPI com ênfase especial para os aspectos diagnósticos e terapêuticos.

### Critérios diagnósticos clínicos da SPI

O Grupo de Estudos Internacionais da Síndrome das Pernas Inquietas (International Restless Leg Syndrome Study Group – IRLSSG)<sup>3</sup> e a Classificação Internacional dos Transtornos do Sono de 2005<sup>4</sup> considera a SPI como mínimos:

1. Presença de uma necessidade compulsiva, irresistível e intensa de movimentar os membros afetados geralmente acompanhada de ou causada por sensações sensoriais parestésicas desagradáveis ou dolorosas nas pernas entre o tornozelo e o joelho.

Trabalho realizado no Centro Interdepartamental para os Estudos do Sono do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (telefone 11-3069 6518).

**1 - Médico neurofisiologista clínico do Centro Interdepartamental para Estudos do Sono do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.**

**2 - Médica neurofisiologista clínica do Centro Interdepartamental para Estudos do Sono do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.**

Endereço para correspondência: Dr. Flávio Alóe - Rua Joaquim Floriano 871 cj 43 - São Paulo, São Paulo - CEP 04534-013 - Tel.: (11) 30710972, 3071 2014 - Email: piero.ops@terra.com.br

Trabalho recebido em 05/09/06. Aprovado em 16/10/06

2. Os sintomas começam ou pioram em períodos de repouso, com o paciente sentado ou deitado.

3. Atividade física, exercícios, massagens, levam a alívio temporário dos sintomas.

4. O quadro apresenta uma característica circadiana ocorrendo no horário noturno antes de dormir ou durante a noite.

Em casos especiais ou duvidosos, como por exemplo, em pacientes com transtornos cognitivos ou em crianças que não podem fornecer um ou mais dos quatro critérios essenciais acima descritos, alguns achados são auxiliares para o diagnóstico<sup>3</sup>:

1. presença de movimentos periódicos de membros durante o sono (MPMS),

2. história familiar positiva,

4. resposta terapêutica a agentes dopaminérgicos,

5. evolução clínica crônica e progressiva e idade de início dos sintomas,

A presença de MPMS é um fator de suporte para o diagnóstico da SPI, mas não é um achado suficiente ou absolutamente necessário para o diagnóstico da SPI devido ao seu alto grau de inespecificidade<sup>1,3</sup>.

### Quadro Clínico

A descrição da sensação em membros inferiores (geralmente bilateralmente mas pode existir sintomas unilaterais) apresenta uma grande diversidade de apresentações. Há relatos de queimação, dor (50% dos casos), formigamento, pontadas, comichão, câibras, parestesias ou simplesmente uma sensação indescritível nos membros. O desconforto não doloroso é localizado mais profundamente nas panturrilhas (90% dos casos) do que na superfície da pele, como ocorre nas polineuropatias sensitivas e insuficiência vascular periférica<sup>1,5</sup>.

Outros segmentos do corpo podem ser afetados simultaneamente com os membros inferiores como, por exemplo, braços, quadris, bacia, genitais, de uma forma até mais intensa do que as pernas. O diagnóstico de SPI com acometimento de outros segmentos na ausência de membros inferiores deve ser sempre questionado por ser extremamente raro<sup>5</sup>.

O alívio dos sintomas com atividade física e estas outras medidas é geralmente imediato, durando por horas em casos de sintomas de leve intensidade ou cerca de 30 a 60 minutos em casos de moderada intensidade, mas chegando não haver alívio significativo em casos graves. Atividade mental em repouso físico como conversas ou tarefas no computador também produz um certo grau de alívio, mas não é eficaz como atividade física. Movimentação de um membro não afetado também pode produzir alívio (por exemplo, movimentar os braços para aliviar as pernas assistindo a um filme no cinema). O tempo de latência para reaparecimento dos sintomas de desconforto dos membros tende a se encurtar progressivamente com a agravamento do quadro clínico<sup>1,6</sup>.

Os sintomas pioram ou ocorrem exclusivamente em

repouso (deitado ou sentado) com uma clara variação circadiana, piorando ao entardecer e à noite com repouso antes do período principal de sono. O desconforto físico e a necessidade de movimentação dos membros causam insônia inicial, insônia de manutenção, despertares durante a noite, deteriorando a qualidade do sono. Cerca de 90% dos pacientes com SPI relatam insônia inicial e se queixam de sono fragmentado. Os pacientes com SPI geralmente não queixam de sonolência diurna apesar da má qualidade de sono e menor tempo total de sono. Contudo, queixas de fadiga são comuns. Os sintomas de desconforto de membros inferiores geralmente melhoram ou desaparecem por volta das 4 horas da madrugada quando o paciente consegue obter algumas horas de sono<sup>7,8</sup>.

Privação de sono e fadiga agravam os sintomas de SPI, gerando um ciclo vicioso entre privação de sono e agravamento dos sintomas.

### Classificação e apresentações clínicas da SPI

Existem dois tipos de SPI, a primária sem causa e a forma secundária. A SPI também pode ser classificada de acordo com a frequência e intensidade dos sintomas em forma intermitente, forma diária e SPI refratária independentemente da origem primária ou secundária<sup>1,5</sup>.

#### SPI primária

Existem dois fenótipos da SPI primária com idades de início e componentes genéticos diferentes. O fenótipo com história familiar (cerca de 40% dos casos) tem idade de início antes dos 30-35 anos de idade e geralmente sem relação com níveis baixos de ferritina sérica (vide abaixo)<sup>9,10</sup>.

Os sintomas são geralmente leves e menos frequentes no começo, tendo, tipicamente, um curso lentamente progressivo e demorando cerca de 15 a 25 anos para se tornar sintomática todas as noites. Os pacientes não se lembram com exatidão da época do início dos sintomas. A maioria dos pacientes só procura auxílio médico em idades mais avançadas (geralmente após os 50 anos de idade). Cerca de 15% dos casos de SPI intermitente podem ter remissão completa por meses, independentemente de medicações<sup>1</sup>.

O fenótipo com idade acima dos 30-35 anos (25% dos casos) apresenta história familiar menos prevalente. Os sintomas são mais intensos já na instalação do quadro e a evolução é mais rápida, demorando cerca de 5 anos para se tornar sintomática diariamente<sup>10</sup>.

#### SPI secundária

As causas mais comuns de SPI secundária são diabetes, uremia, deficiência de ferro e medicações<sup>1</sup>. Contudo, outras condições como artrite reumatóide, fibromialgia, insuficiência vascular periférica, abuso de cafeína, neuropatia periférica por depósito de amiloide, mielite, radiculopatia, esclerose múltipla, síndrome de

Parkinson além de doenças do neurônio motor inferior, podem estar associadas com SPI<sup>1,6</sup>. Cerca de 30% dos pacientes em diálise desenvolvem SPI<sup>5,6</sup>.

Retirada de benzodiazepínicos e de opióides, uso de anti-histamínicos sedativos, antidepressivos (com exceção da bupropiona e amineptina), metoclopramida, lítio, neurolépticos típicos e atípicos, bloqueadores de canal de cálcio, estrógenos, além de abuso de cafeína estão associados à SPI<sup>1</sup>.

A idade de início, gravidade e evolução do quadro clínico da forma secundária estão diretamente relacionados com a doença de base causadora dos sintomas de SPI<sup>1,5</sup>.

### **SPI leve e intermitente**

A forma intermitente da SPI (2 a 3% dos casos) apresenta sintomas duas a três vezes por semana. Geralmente não há necessidade de tratamento farmacológico contínuo.

### **SPI diária**

Os sintomas são diários e requerem tratamento farmacológico.

### **SPI refratária**

Os sintomas são diários e não apresentam resposta satisfatória com doses adequadas de agonistas dopaminérgicos, a resposta terapêutica se torna inadequada mesmo com aumento da dose, o paciente apresenta efeitos colaterais limitantes ou aparecem sintomas de expansão que necessitam de outros agentes terapêuticos além dos agentes dopaminérgicos<sup>1,6</sup>.

### **Epidemiologia**

A prevalência da SPI varia em função da idade, sexo, forma clínica (primária ou secundária) e do grupo étnico. A prevalência geral é de 5% a 15% (média de 6%) em adultos caucasianos e aumentando linearmente com a idade com proporção de 2 a 3 mulheres para cada homem<sup>11,12</sup>.

O estudo epidemiológico denominado de Wiscosin Sleep Cohort com 2821 participantes documentou uma taxa de prevalência de SPI semanal de 10,60% (9,90% para homens e 11,20% para mulheres). Pacientes com sintomas de SPI diária apresentavam maior taxas de sonolência, sintomas de ansiedade e depressão e hipertensão arterial sistêmica.

A prevalência SPI é de apenas 1% nas etnias negra, japonesa e chinesa para a forma primária da SPI enquanto a forma secundária possui a mesma prevalência em todos os grupos étnicos. A prevalência de SPI é de 15% a 25% em gestantes no terceiro trimestre e em 50% dos pacientes com insuficiência renal dialítica<sup>11,12</sup>.

Cerca de 50-63% dos pacientes com SPI tem um parente afetado e destes, 39-45% são parentes em primeiro grau<sup>11,12</sup>. O genótipo é um padrão de herança

autossômica dominante<sup>13</sup>. Os genes que conferem suscetibilidade para SPI estão localizados nos cromossomos 9q, 12q e 14q<sup>13,14</sup>.

### **Fisiopatologia**

Fatores genéticos, alterações na neurotransmissão dopaminérgica, deficiências no metabolismo de ferro no sistema nervoso central estão relacionados com a fisiopatologia da SPI primária e secundária<sup>1</sup>.

O melhor indício de que a SPI tem uma relação com neurotransmissão dopaminérgica deficiente vem evidências farmacológicas<sup>15</sup>. Diversos estudos comprovam que agentes agonistas dopaminérgicos aliviam sintomas de SPI<sup>15</sup>. Por outro lado, antagonistas dopaminérgicos como neurolépticos típicos e atípicos e anti-depressivos inibidores da recaptção de serotonina pioram ou desencadeiam sintomas de SPI<sup>5,6</sup>.

Estudos de neuroimagem por tomografia por emissão de pósitrons com 18-fluoro-dopa [<sup>18</sup>F-Dopa-PET] mostram uma redução da taxa de ligação em receptores dopaminérgicos D2 pré-sinápticos no caudado e putamen em pacientes com SPI<sup>16-18</sup>. Outros estudos com SPECT demonstram uma redução do fluxo sanguíneo na região do putamen<sup>19,20</sup>.

Os dados que evidenciam o papel do metabolismo de ferro na fisiopatologia da SPI originam-se também de avaliações clínicas<sup>21</sup>. A SPI secundária associa-se à deficiência periférica de ferro como, por exemplo, na gravidez e na insuficiência renal em diálise<sup>22</sup>, possui um papel importante na homeostase da neurotransmissão dopaminérgica, ele age na síntese de receptores D2 e age no metabolismo da proteína transportadora de dopamina na fenda sináptica influenciando significativamente na D2, D3 e D4<sup>1</sup>.

Alguns estudos mostram que pacientes com SPI primária não diferem do grupo de voluntários normais em relação aos níveis de ferritina e transferrina séricas<sup>5</sup>. Contudo, a transferrina e ferritina no líquor destes portadores de SPI primária estão, respectivamente aumentada e reduzida em comparação aos controles demonstrando um estado de depleção de ferro no sistema nervoso central<sup>22-25</sup>. Essa seria a explicação porque alguns pacientes com SPI e ferritina sérica normal melhoram com a reposição de ferro<sup>26,27</sup>. Os pacientes com SPI e ferritina e transferrina séricas alteradas apresentam necessariamente alterações líquóricas, mas o inverso não é verdadeiro<sup>1,23</sup>. A dosagem de ferritina e transferrina no líquor são os melhores marcadores biológicos do status de ferro no sistema nervoso central na SPI<sup>23</sup>.

O fenótipo da SPI de início antes dos 30-35 anos de idade com herança autossômica dominante apresenta níveis de ferritina no LCR mais baixos, principalmente no sexo feminino do que no outro fenótipo de início mais tardio<sup>24</sup>.

### **Diagnóstico**

O diagnóstico da SPI é essencialmente clínico<sup>3,4</sup>. A presença dos 4 itens descritos anteriormente são os

requisitos para preenchimento dos critérios diagnósticos de acordo com o Grupo de Estudos Internacionais da Síndrome das Pernas Inquietas e com Classificação Internacional dos Transtornos do Sono<sup>3,4</sup>.

### Diagnóstico Diferencial

Existem várias condições que podem apresentar dificuldade diagnóstica com SPI, mas que não preenchem todos os quatro critérios diagnósticos de SPI.

Acatisia está associada com o uso de drogas que bloqueiam os receptores da dopamina, como antipsicóticos e metoclopramina e com outros sintomas extrapiramidais como tremores e discinesia facial. Nestes casos, a necessidade de movimentação não é acompanhada por parestesias, as quais não se restringem aos membros inferiores, mas sim o corpo todo. Não há tendência em piorar à noite ou em repouso<sup>5</sup>.

Síndrome das pernas dolorosas e dos artelhos (painful legs and moving toes) se caracteriza por dor intensa no pé ou perna acompanhada por movimentos de flexão ou extensão dos artelhos. Estes movimentos, no entanto, são involuntários, freqüentemente desaparecem durante o sono, não necessariamente pioram com o repouso e não melhoram com atividade<sup>1</sup>.

Polineuropatia periférica do tipo sensitiva (PNPS) e radiculopatia produzem sintomas de queimação, dor, na superfície da pele ao contrário da SPI, que causa sensações na profundidade da musculatura. Os sintomas podem piorar a noite, mas estão presentes durante o dia e não melhoram com atividade motora. PNPS pode estar associada com SPI, tornando o diagnóstico diferencial extremamente difícil. Nesse caso está indicada a realização de uma eletromiografia.

Insuficiência vascular periférica produz dor na superfície da pele que melhora durante o repouso, mas não possui a variação circadiana<sup>1,5</sup>.

### Achados laboratoriais

A investigação de alterações do metabolismo de ferro com dosagem sérica de ferro, saturação de ferro, níveis de ferritina ( $\mu$  (ng/mL)), transferrina e capacidade total de ligação de ferro, folato e vitamina B12 deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita para excluir SPI secundária a deficiência de ferro e para se assegurar a indicação da suplementação de ferro.

A ferritina no líquido (<6,5 $\mu$  (ng/mL)) é mais específica e sensível do que a ferritina sérica, mas deve ser indicada em casos selecionados<sup>23</sup>.

Outros exames bioquímicos importantes são glicemia em jejum, uréia, creatinina, magnésio, T3, T4, TSH e teste de gravidez<sup>1</sup>.

### Polissonografia

A polissonografia (PSG) não é rotineiramente indicada para o diagnóstico de SPI<sup>3</sup>. Contudo, a PSG deve ser indicada em pacientes quando o diagnóstico de SPI

é duvidoso, quando o quadro clínico diurno for leve e houver sintomas intensos de fragmentação de sono, quando houver suspeita de síndrome da apnéia obstrutiva do sono e se houver persistência de sintomas de fragmentação do sono mesmo após o tratamento<sup>6</sup>.

Cerca de 80% a 90% dos pacientes com SPI primária ou secundária apresentam movimentos periódicos dos membros durante o sono (MPMS) associados a despertares, causando fragmentação do sono contribuindo para a morbidade da SPI<sup>3,4</sup>.

Apesar da PSG não ser essencial para o pode ser um dos critérios auxiliares do diagnóstico de SPI. O índice de movimentos periódicos na SPI se correlaciona com o grau de intensidade do quadro clínico geral da SPI<sup>3</sup>.

A arquitetura do sono não demonstra nenhum achado específico com valor diagnóstico na SPI. Os achados polissonográficos mais comuns são aumento da latência do sono, redução da quantidade de sono REM e sono delta, redução da eficiência do sono<sup>1</sup>.

### Teste da imobilização forçada - TIF

O teste de imobilização forçada é um teste essencialmente provocativo. O racional do TIF leva em consideração o fato que pacientes com SPI apresentam sintomas mais intensos à noite em vigília e em repouso. Uma hora antes da polissonografia noturna e por volta das 21 horas e 30 minutos, coloca-se o paciente reclinado 45 graus em uma poltrona confortável ou em uma cama com as pernas estendidas. Solicita-se que o paciente resista o máximo possível a movimentação por uma hora de registro. Além do registro de com registro do eletromiograma da região tibial anterior para movimentação, o paciente é convidado a assinalar a cada cinco minutos o grau de desconforto nos membros em uma escala visual analógica de dez centímetros. A sensação desagradável aparece em 15 a 30 minutos de andamento do TIF e aumenta progressivamente durante o período de imobilidade.

Estes movimentos periódicos são registrados através de eletromiograma de superfície localizados no músculo tibial anterior bilateralmente. O TIF é considerado positivo quando existir um índice igual ou maior do de 12 movimentos por hora em vigília. O TIF apresenta uma sensibilidade de 82% e especificidade de 100% e não apresenta variabilidade ao longo da idade, sendo particularmente útil em casos pediátricos e em casos de pacientes demenciados. Os precursores e agonistas dopaminérgicos reduzem os índices registrados no TIF<sup>28</sup>.

### Tratamento

O tratamento da SPI deve ser individualizado de acordo com a causa, freqüência e intensidade dos sintomas de cada paciente e pela presença de dor no quadro clínico. O objetivo é aliviar o desconforto que surge durante as atividades sedentárias e melhorar a qualidade do sono. O tratamento deve incluir medidas não farmacológicas e o uso de agentes farmacológicos.

### Tratamento não medicamentoso

Abordagens não farmacológicas que otimizam o estilo de vida do paciente e são benéficas para todos os casos de SPI incluem<sup>5,15</sup>:

- evitar privação de sono (fadiga exacerba a SPI),
- evitar cafeína, tabaco, álcool e estimulantes do sistema nervoso central,
- retirar, se possível, antidepressivos (tricíclicos e bloqueadores da recaptção da serotonina), anti-histamínicos e bloqueadores da neurotransmissão dopaminérgica,
- praticar exercícios físicos moderados e regulares (liberação de endorfinas e sensibilização sensibilidade dos receptores para endorfinas),

### Tratamento medicamentoso

As classes de drogas usadas no tratamento da SPI idiopática são agentes dopaminérgicos, agentes opióides, anti-convulsivantes, benzodiazepínicos e reposição de ferro sérico para casos específicos<sup>26,29</sup>.

A Academia Americana de Medicina do Sono recomenda os agentes dopaminérgicos como a primeira escolha para a SPI seguida dos agentes opióides, anticonvulsivantes (gabapentina) e por último os BZDs<sup>15</sup>.

Deve-se tentar sempre a monoterapia com a menor dose possível e quando houver a presença de TMPMS, é importante escolher uma droga que atue em ambas as manifestações.

### Agentes dopaminérgicos

Os agentes dopaminérgicos são usados há cerca de 20 anos para o tratamento de SPI (vide tabela 1)<sup>15</sup>.

### Agentes precursores da dopamina

Levodopa em associação com a benserazida ou em associação com carbidopa nas doses de 100 mg a 400 mg quer na apresentação em formulação regular ou formulação de liberação prolongada são eficientes clinicamente<sup>15,30</sup>. As doses podem ser aumentadas rapidamente sem maiores riscos de náuseas, ao contrário dos agonistas dopaminérgicos. O tempo para início de ação da formulação regular é de cerca de 1 hora<sup>5,15,30</sup>.

Cerca de 35 % dos pacientes em uso da formulação de liberação rápida podem apresentar um “rebote” dos sintomas no meio da noite ou no final da noite coincidindo com final do efeito farmacológico. No sentido de evitar o rebote, pode-se usar formulações de liberação lenta de levodopa. O tempo para início de ação é de 2 horas para a formulação de liberação lenta. Os agentes precursores de dopamina de formulação de ação rápida e lenta estão indicadas em SPI leve ou intermitente<sup>5,15</sup>. As doses máximas de levodopa nas duas formulações não devem exceder 400 mg por dia por aumentar sensivelmente o risco de expansão (vide abaixo).

Os efeitos colaterais dos precursores dopaminérgicos incluem náusea, vômito, diarreia, boca seca, constipação ou diarreia. Também podem causar insônia, fadiga, ansiedade, cefaléia. Discinesias são muito raras em pacientes com SPI<sup>6</sup>.

**Tabela 1.** Agonistas Dopaminérgicos para tratamento da Síndrome das Pernas Inquietas.

Fármaco / receptor	Dose inicial	Dose / dia	Meia-vida	Início de ação	Indicações
<b>Levodopa</b>					
Levodopa / Carbidopa (Sinemet®) D3,4 >> D1,2,5	50 mg	100-200 mg	90 min	1-2 hs	SPI leve Risco de expansão
Levodopa / Benserazida (Prolopa®) D3,4 >> D1,2,5	50 mg	100-200 mg	90 min	1-2 hs	SPI leve Risco de expansão
<b>Levodopa de ação prolonga</b>					
Levodopa / Benserazida (Prolopa HBS®)	100 mg	100 mg	6 a 10 hs	3 horas	SPI leve Risco de expansão
Levodopa / Carbidopa (Cronomet®)	200 mg	200 mg	6 a 10 hs	3 horas	SPI leve Risco de expansão
<b>Agonistas não ergotamínicos</b>					
Pramipexole (Sifrol®) D3>D4>D2>D1,5	0,125 mg	0,25-2,5 mg, 2 ou 3x/	6 a 8 hs	1 a 2 h	SPI moderada
Ropinirole (Requip®) D3>>D2,4>D1,5	0,25 mg	1 a 4 mg	6 a 24 hs	1 h	SPI moderada
<b>Agonistas ergotamínicos</b>					
Carbegolina (Dostinex®) D3,2>D4	0,5 mg	0,50 a 4 mg	65 hs	0,5 a 4h	SPI moderada-grave
Bromocriptina (Parlodel®) D3,2>D4	1,25 mg	2,5 a 5,0 mg	6 hs	1 a 3 h	SPI leve-moderada
Pergolida (Celance®) D3>D2>D4>D1,5	0,025 mg	0,25-1,0 mg,	12 a 16 hs	2 h	SPI leve-moderada

### Agonistas dopaminérgicos

Existem duas classes de agonistas dopaminérgicos, os derivados do ergot e os não-ergotamínicos<sup>15</sup>. A classe não-ergotamínicos (pramipexole e ropirinole) são agentes agonistas dos receptores D3 e em menor grau dos receptores D2.

Os ergotamínicos são agonistas dopaminérgicos D3 e em menor grau dos receptores D2 e D4 (bromocriptina, pergolida, carbegolina<sup>15</sup>).

O tempo para início de ação dos agonistas dopaminérgicos é cerca de 90 a minutos. Estes agentes não são eficientes uma vez que os sintomas já se iniciaram<sup>5,27</sup>. A Academia Americana de Medicina do Sono indica os agonistas dopaminérgicos em casos de SPI diária e SPI refratária<sup>15</sup>.

As doses de agonistas devem ser ingeridas em jejum e elevadas mais lentamente para se evitar náuseas e vômitos. Os efeitos colaterais dos agonistas dopaminérgicos incluem, congestão nasal, edema de membros inferiores, sonolência, insônia, fadiga, ansiedade<sup>5</sup>.

### Agentes não ergotamínicos

#### Pramipexole

Pramipexole é um derivado benzotiazólico (agonista D3 sintético) sendo o mais potente agente terapêutico estudado na SPI sendo uma das drogas mais estudadas em SPI com vários estudos<sup>16,31</sup>. É rapidamente absorvido, alcançando picos plasmáticos em 1 a 2 horas e deve ser ingerido 2 horas antes do horário de início dos sintomas sensitivos que devem ser precisamente determinados pela história do paciente. A meia-vida é de aproximadamente 9 a 12 horas não causando rebote, metabolismo é renal, não sendo portanto indicado para SPI secundária a insuficiência renal.

Os efeitos terapêuticos são praticamente imediatos com alívios dos sintomas já no primeiro dia de uso mantendo eficiência a longo prazo confirmados em vários estudos duplo cegos randomizados<sup>15,31</sup>. Os efeitos colaterais do pramipexole são mais leves quando comparados aos derivados ergotamínicos mas pode incluir edema, desconforto gástrico, tontura e sonolência diurna. O pramipexole não causa fibrose retroperitoneal ou valvar. O risco de expansão com pramipexole é mais limitado do que com levodopa e ocorre em apenas 10% dos casos<sup>15,32</sup>.

#### Ropirinole

O ropirinole apresenta uma meia vida longa de 24 horas e apresenta o menor potencial de causar expansão (apenas 4%) sendo indicado em casos de SPI diária, SPI refratária e expansão<sup>33</sup>. O ropirinole é o único agente metabolizado no fígado sendo indicado para os casos de SPI com insuficiência renal dialítica e apresenta os mesmos efeitos colaterais que o pramipexole<sup>15</sup>.

As doses recomendadas são de 0,25 a 2 mg/dia em incrementos de 0,25 a cada 2 a 3 dias para se evitar efeitos colaterais<sup>33-35</sup>.

Estas medicações (pramipexole e ropirinole) não apresentam perda de seus efeitos terapêuticos a longo prazo e são a primeira escolha em casos de SPI diária, na SPI grave e refratária e no tratamento da expansão<sup>15,31</sup>.

### Agentes ergotamínicos

A bromocriptina (2,5 a 5,0 mg/dia), pergolida (0,25 a 1,0 mg/dia), carbegolina (1 a 4 mg/dia) são agentes usados no tratamento da SPI diária, refratária ou expansão<sup>36,37</sup>, mas possuem menor grau de evidências científicas de eficácia e segurança na SPI<sup>15</sup>.

A carbegolina, um agonista D3, possui uma meia vida longa (65 horas) e apresenta baixo potencial de causar expansão<sup>38,39</sup> sendo indicada em casos de risco ou no tratamento da expansão<sup>5,26</sup>. As doses recomendadas são de 1 a 4 mg.

### Efeitos colaterais dos agonistas dopaminérgicos ergotamínicos

Os agonistas ergotamínicos podem causar efeitos colaterais limitantes no início do tratamento como constipação, náuseas, vômitos, fadiga, sonolência, hipotensão postural, obstrução nasal e edema de membros inferiores. Efeitos no sistema nervoso central: insônia, fadiga e ansiedade.

O risco dos agentes dopaminérgicos causarem sonolência excessiva diurna ou ataques de sono como na doença de Parkinson, é significativamente menor na SPI.

Os longo prazo são fibrose retro-peritoneal, retro-pulmonar e valvulopatia cardíaca. Os maiores riscos de fibrose valvar e retroperitoneal foram relatados com pergolida nas doses de 4 mg. Estes efeitos colaterais dos ergotamínicos limitam a segurança desta classe de medicação<sup>40,41</sup>.

### Benzodiazepínicos e agonistas dos receptores benzodiazepínicos

Estes agentes devem ser usados em casos de SPI intermitente ou em pacientes jovens que apresentam ansiedade associada com outra co-morbidade responsável pela má qualidade de sono<sup>26</sup>. Clonazepam (0,5-4 mg/dia ao deitar) é útil em pacientes com ansiedade ou com maior grau de fragmentação do sono e deve ser evitado em pacientes idosos por causa dos efeitos cognitivos e riscos de quedas<sup>6</sup>.

Triazolam (0,125 a 0,5 mg), zolpidem (5 a 10 mg), temazepam (15 a 30 mg) podem ser usados. A maioria dos pacientes apresenta resposta satisfatória com uma dose baixa de BZD, não necessitando de escalada das doses<sup>5</sup>.

### Opióides

Os agentes opióides são a segunda escolha para o tratamento da SPI em pacientes que não toleram agentes dopaminérgicos e a primeira escolha no tratamento

da expansão após a troca do precursor dopaminérgico por um agonista dopaminérgico tipo D2.

Os opióides atuam em todos os sintomas sensoriais da SPI e são indicados em casos de SPI refratária, no tratamento da expansão e em casos onde há necessidade de se suspender e substituir o tratamento dopaminérgico. Pacientes com sintomas dolorosos se beneficiam do uso de opióides<sup>5,26</sup>

Entre os opióides menos potentes podem ser utilizados, em casos de SPI diária ou refratária, a codeína (meia vida de 4 horas / doses de 15 - 120 mg ou 3mg/ml) ou tramadol (meia vida de 6 horas / doses de 50 - 150 mg/dia). Os opióides mais potentes morfina (5 - 15 mg), metadona (5 - 40 mg), oxicodona (10 - 40 mg), hidroxicodona (5 - 15 mg) devem ser reservados para casos refratários ou casos de expansão que não respondem aos agonistas dopaminérgicos ou à associação de BZDs com gabapentina<sup>5,26</sup>.

A morfina é um agente opióide potente e possui uma meia vida curta de 4 a 6 horas. A metadona é um opióide sintético de início de ação rápido e possui meia vida longa (12 horas).

A metadona apresenta menor potencial de tolerância e dependência entre os opióides mais potentes, sendo o mais indicado para tratamentos longos e em casos de SPI associados com neuropatia diabética<sup>43</sup>. A oxicodona é duas vezes mais potente que a morfina e apresenta um início de ação de cerca de 30 minutos e meia vida de 6 a 8 horas. As doses dos opióides devem ser administradas cerca de 60 a 90 minutos antes do horário de início dos sintomas de SPI e em casos especiais as doses devem ser divididas em até 3 vezes por dia<sup>5,26</sup>.

Os principais efeitos colaterais dos opióides são constipação, náuseas, vômitos, efeitos cognitivos, sedação e depressão respiratória. Raramente há necessidade de escalada da dose dos opiáceos, portanto tolerância, dependência e abuso não são problemas freqüentes<sup>26,43</sup>.

### Anticonvulsivantes

Gabapentina é a primeira escolha nos casos de SPI associada a neuropatia sensitivo-motora dolorosa; as doses preconizadas são 800 - 1800 mg / dia. Também é indicada em paciente com SPI com demências ou doença de Parkinson. A gabapentina não cursa com fenômeno de expansão<sup>44</sup>.

Carbamazepina (200 - 600 mg /dia) apresentou melhora subjetiva apenas em casos leves de SPI<sup>5</sup>.

### Suplementação ferro

A suplementação de ferro é indicada em pacientes com níveis baixos de ferro sérico. Quando o nível de ferritina for menor que 20  $\mu$  (ng/mL), deve ser administrado sulfato ferroso 325 mg 1-3 vezes ao dia em jejum com 100 - 200 mg de vitamina C para aumentar a absorção gástrica até que os seus níveis estejam superiores a 50  $\mu$  (ng/mL)<sup>29</sup>. Os benefícios da suplementação de ferro podem demorar

até semanas depois de finalizado o tratamento mas alguns estudos indicam que o efeito terapêutico é fugaz não se prolongando por mais do que 4 a 5 semanas<sup>21,26</sup>.

Dosagens de seguimento de ferritina devem ser realizadas a cada 3 - 4 meses e a reposição de ferro pode ser interrompida no momento que o nível de ferritina atinja nível acima de 50  $\mu$  (ng/mL) com exames semestrais para controle<sup>6</sup>.

### Outras drogas

Clonidina é um bloqueador alfa<sub>2</sub>-adrenérgico central podendo melhorar os sintomas da SPI. Clonidina na dose de 0,075 mg é eficaz no tratamento de SPI secundária a uremia<sup>45</sup>. Hipotensão postural matinal limita o uso de doses maiores de clonidina

Baclofen (10 - 60 mg) um agonista GABA-B com efeitos relaxantes musculares apresenta livre passagem pela barreira hemato-encefálica, mostrou-se útil em alguns relatos isolados de SPI<sup>1</sup>.

### Tratamento na gravidez

A prevalência de SPI na gestação atinge um pico de 25% no terceiro trimestre<sup>1</sup>. A investigação laboratorial na gestação inclui verificação de carência de ferro, folato e magnésio<sup>6</sup>. A suplementação mineral e vitamínica pode surtir efeitos terapêuticos suficientes para se evitar o uso de outros agentes terapêuticos ou reduzir as doses dos mesmos<sup>1,5</sup>.

O tratamento no primeiro e segundo trimestres é essencialmente realizado com medidas comportamentais e higiene do sono porque agentes dopaminérgicos, anti-epilépticos e opiáceos oferecem riscos de má-formações fetais (classe C). Contudo, clonazepam (0,50-2mg/noite) pode ser usado neste período<sup>1</sup>. O único agente dopaminérgico seguro para o período de gestação é a pergolida<sup>6</sup>.

O tratamento no terceiro trimestre pode ser realizado com clonazepam ou agonistas dopaminérgicos do tipo D3. Opióides podem causar síndrome da abstinência no recém-nascido<sup>6</sup>.

### SPI e transtorno depressivo

Desenvolvimento de sintomas depressivos e desajustes sócio-familiares são comuns na SPI. O tratamento de portadores de SPI com depressão requer cuidados especiais. Agentes com perfil serotoninérgico do tipo ISRS podem induzir ou piorar sintomas de MPMS e SPI<sup>1</sup>.

Nos casos de SPI com depressão leve a moderada o agente de primeira escolha é a bupropiona<sup>46</sup> (150 a 300 mg/dia), seguida pela amineptina (100 a 200 mg/dia), reboxetina (2 a 8 mg/dia)<sup>1</sup>. Nos casos de SPI com depressão grave, aconselha-se tratar inicialmente o quadro depressivo e em seguida a SPI. Alguns casos de SPI com depressão que persistem com sintomas de sono podem responder a associações com gabapentina ou zolpidem<sup>1</sup>.

## Expansão

A expansão é uma intercorrência clinicamente significativa e exclusiva do tratamento da SPI<sup>3</sup>. É definida como o desaparecimento da recorrência circadiana dos sintomas sensitivo e/ou motores com piora da intensidade, duração, da extensão anatômica dos sintomas de SPI. Outra característica é a associação com o tratamento com agentes dopaminérgicos principalmente os precursores dopaminérgicos em doses acima de 400 mg/dia<sup>3</sup>. A patogênese da expansão não é conhecida<sup>47</sup>. A expansão ocorre em cerca de 40 a 80% dos casos tratados com levodopa de liberação rápida e em 30% com a formulação de liberação lenta<sup>15</sup>, 27% com pergolida (ergotamínico)<sup>36,37</sup>, 10% com pramipexole<sup>32,48</sup> e cerca de 4% com carbegolina<sup>15</sup> ou ropirinole<sup>34</sup>. A expansão ocorre mais precocemente com levodopa e é geralmente mais branda e tardia com agonistas dopaminérgicos<sup>3,15</sup>.

Entre os fatores de riscos para a ocorrência de expansão estão o uso de doses acima de 200 mg de levodopa, formas secundárias da SPI, níveis baixos de ferritina sérica e líquórica, perda crônica de ferro e o nível de gravidade do quadro clínico pré-tratamento<sup>3</sup>. Sexo e idade não representam riscos de expansão. Pacientes com síndrome de Parkinson e SPI não desenvolvem expansão mesmo com doses altas de precursores dopaminérgicos.

Não há relatos de expansão com anti-convulsivantes ou opióides<sup>41-44</sup>. A expansão é portando um fenômeno relacionado a agentes farmacológicos do tipo dopaminérgico, quer seja precursor ou agonista dopaminérgico e em doses altas<sup>3,15</sup>.

Os critérios diagnósticos da expansão de acordo com o Grupo de Estudos Internacionais da Síndrome das Pernas Inquietas são<sup>3</sup>:

1. O quadro clínico deve ter pelo menos cinco dias seguidos, na ausência de transtornos psiquiátricos, médicos ou drogas que justifiquem os sintomas;
2. Sintomas sensitivos-motores que passam ocorrer duas horas ou até mais cedo do que o horário inicialmente referido pelo paciente. Cerca de 96% dos casos apresentam este sintoma. Eventualmente há desaparecimento das características circadianas dos sintomas sensitivos (expansão temporal). Adiantamento do horário dos sintomas é o sintoma mais freqüente e confiável de expansão ;
3. Piora dos sintomas com aumento da dose de levodopa e melhora com a diminuição de levodopa ou agonistas dopaminérgicos. A piora dos sintomas pode atingir níveis acima daqueles pré-tratamento.

Outros sintomas de expansão são<sup>3</sup>:

1. Expansão dos sintomas sensitivos para outros membros e segmentos do corpo (expansão espacial);
2. A latência dos sintomas passa a ser menor do que antes do tratamento;
3. Aparecimento de mioclonias à noite ou piora ou antecipação de mioclonias pré-existentes;

4. Tempo de latência para obter alívio com qualquer manobra de alívio é mais longo;

5. Tempo de duração do alívio com qualquer manobra de alívio é mais curto ou inexistente.

A expansão geralmente aparece nos primeiros seis meses de tratamento mas pode se manifestar a qualquer momento da terapia<sup>1,15</sup>.

Expansão, rebote e tolerância clínica e SPI são fenômenos que devem ser diferenciados. Rebote é o reaparecimento de sintomas de SPI após o final do efeito da dose relacionado com a levodopa de meia vida curta, que permite que os sintomas reapareçam antes do final do período do sono, sintomas estes que respondem a uma segunda dose ou a um agente dopaminérgico de meia vida mais longa<sup>5,6</sup>.

Tolerância é a perda do efeito terapêutico com a presença de sintomas de menor intensidade do que na fase pré-tratamento, mas absolutamente sem expansão temporal ou expansão espacial<sup>5</sup>. A tolerância ocorre com agonistas, precursores dopaminérgicos<sup>15</sup>, agentes opióides<sup>42,43</sup> e anti-epilépticos<sup>1</sup>. Aumento da dose do agente terapêutico produz eliminação dos sintomas de tolerância, exatamente o contrário do que acontece na expansão<sup>1,5,6</sup>.

Os sintomas de expansão melhoram com a redução da dose de precursores da dopamina; quando há tolerância, os sintomas de SPI pioram quando se reduz a dose destes medicamentos<sup>1,5</sup>.

Em alguns casos de expansão grave, os sintomas ocorrem o dia inteiro sem a característica circadiana e sem alívio com movimentação, exigindo o diagnóstico diferencial de acatisia secundária a neurolépticos<sup>3,6</sup>.

## Tratamento da expansão

Agonistas dopaminérgicos devem ser usados como a primeira escolha em casos de SPI diária ou refratária e principalmente em pacientes que apresentem sintomas antes da seis horas da tarde para prevenir sintomas de expansão<sup>15</sup>.

Inicialmente deve-se confirmar se há depleção de ferro e repor ferro via oral. Se o paciente não apresentar baixos teores de ferro e ferritina sérica deve-se se considerar a dosagem de ferritina líquórica e proceder com a reposição de ferro<sup>5,6</sup>.

As medidas terapêuticas da expansão combinam estratégias de antecipação, substituição e adição de outros agentes medicamentosos<sup>5,26</sup>. O passo inicial é reduzir a dose da levodopa e antecipar a administração para duas horas antes do início dos sintomas. Caso contrário, deve-se substituir a levodopa por outra droga dopaminérgica como pramipexole, ropirinole, cabegolina ou pergolida<sup>26</sup>. Se a expansão aparecer com ropirinole, deve-se trocar por pramipexole e vice-versa ou por carbegolina<sup>5,26</sup>. Por último, deve-se adicionar ou substituir o agonista dopaminérgico por agentes opiáceos de menor potência e gabapentina e em casos selecionados, por agentes opiáceos de alta potência<sup>26</sup>.



Algoritmo do tratamento da expansão:

1. Antecipar e reduzir a dose da levodopa ou agonista em duas horas antes do início dos sintomas,
2. Trocar o precursor dopaminérgico por um agonista dopaminérgico,
3. Trocar o ropirinole por pramipexole ou vice-versa,
4. Carbegolina ou pergolida, se a troca ropirinole por pramipexole não der certo,
5. Trocar o agonista dopaminérgico por opióide de baixa potência: tramadol (meia vida de 6 horas) 50 - 150 mg/dia ou codeína (meia vida de 4 horas) 15 -120 mg/dia,
6. Adicionar gabapentina ao agente opióide de baixa potência,
7. Trocar o agente opióide de baixa potência por um opióide de alta potência: metadona (meia vida de 12 horas) (5 a 40 mg) ou oxicodona (meia vida de 6 a 8 horas) (10-40 mg).

### Algoritmo geral do tratamento da SPI<sup>26</sup>

#### SPI intermitente ou leve

Medidas de higiene do sono,

1. Levodopa (50 a 100mg) de liberação lenta 60 a 120 minutos antes dos sintomas,
2. Agonistas dopaminérgicos:  
Pramipexole (0,125 mg) duas horas antes dos sintomas aumentando-se a dose em 0,125 mg a cada 3 dias até obter alívio dos sintomas.  
Ropirinole (0,25mg) duas horas antes dos sintomas aumentando-se a dose em 0,25 mg a cada 3 dias até obter alívio dos sintomas.
3. Clonazepam: 0,50 - 4,0 mg antes de dormir,
4. Zolpidem: 5 - 10 mg antes de dormir.

#### SPI diária ou moderada

1. Os agonistas dopaminérgicos são a primeira escolha (pramipexole ou ropirinole).

2. Gabapentina.

Alguns casos de SPI diária com manifestação dolorosa se assemelham a quadros de dor crônica com índices de morbidade mental elevados. Deve-se se iniciar a gabapentina na dose de 300 mg/dia, duas vezes ao dia, uma no final da tarde e a segunda antes do início do sono; aumentos da dosagem podem ser feitos a cada 3 dias até se obter alívio chegando até 800-1800 mg/dia.

3. Opióides de baixa potência:

Tramadol 50 - 150 mg/dia (meia vida de 6 horas) ou codeína 15 -120 mg/dia ou 3mg/ml na solução oral. Incrementos a cada dois dias até obtenção de controle.

4. Agonistas do receptor GABA-A (benzodiazepínicos e zolpidem) isoladamente não são indicados na SPI diária por causa do risco de quedas na medida que paciente acorda e tem que caminhar para aliviar os sintomas.

Agonistas do receptor GABA-A (benzodiazepínicos e zolpidem) isoladamente não são indicados na SPI diária por causa do risco de quedas na medida que o paciente acorda e tem que caminhar para aliviar os sintomas.

#### SPI refratária ou grave

1. Adicionar ao agente dopaminérgico um opióide de alta potência e meia vida longa metadona (12 hs) (5 a 40 mg) ou oxicodona (6 a 8 hs) (10-40 mg).
2. Trocar o ropirinole por pramipexole ou vice-versa
3. Carbegolina ou pergolida, se a troca ropirinole por pramipexole não der certo,
4. Trocar o agonista dopaminérgico por gabapentina
5. Adicionar gabapentina ou clonazepam
6. Apomorfina EV
7. Quinina
8. Toxina botulínica tipo A 50 UI em cada músculo tibial anterior, nos músculos gastrocnêmicos, quadrados femorais e ou 25 a 50 UI musculatura para-espinal lombar.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montplaisir J, Allen RP, Ferini-Starabini L, Walters AS. Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement Disorders. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2005, cap. 70, p.839-852.
2. Ekblom KA. Restless legs. A clinical study. Acta Med Scand 1945; 158:1-123.
3. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology Workshop at the National Institutes of Health, 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.
4. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, Second Edition: Diagnostic and Coding Manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
5. Mathis J. Update on Restless legs. Swiss Med Wkly 2005; 135:687-696.
6. Trendwalker C, Paulus, W, Walters A. The restless legs syndrome. Lancet Neurol 2005; 4:465-475.
7. Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S. Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. Mov Disord 1999; 14:102-110.
8. Hening WA, Walters AS, Wagner M, Rosen R, Chen V, Kim S, et al. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. Sleep 1999; 22:901-912.
9. Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. Sleep Med 2000; 1:11-19.
10. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. Arch Intern Med 2004; 164:196-202.

11. Nichols DA, Allen RP, Grauke JH, Brown JB, Rice ML, Hyde PR, *et al.* Restless legs syndrome symptoms in primary care: a prevalence study. *Arch Intern Med* 2003; 163:2323-2329.
12. Garcia-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J, Berger K. Epidemiology of restless legs syndrome: the current status. *Sleep Med Rev* 2006; 153-167.
13. Winkelmann J, Ferini-Strambi L. Genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med Rev* 2006; 3:179-183.
14. Levchenko A, Provost S, Montplaisir JY, Xiong L, St-Onge J, Thibodeau P, *et al.* A novel autosomal dominant restless legs syndrome locus maps to chromosome 20p13. *Neurology* 2006; 67:900-901.
15. Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchietti DL, Silber MH. Restless Legs Syndrome Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 2004; 27:560-583.
16. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, *et al.* An F-DOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54:502-504.
17. Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, Noachtar S, von Lindeiner H, Gildehaus FJ, *et al.* Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 57:1307-1309.
18. Trenkwalder C, Walters AS, Hening WA, Chokroverty S, Antonini A, Dhawan V, *et al.* Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999; 14:141-155.
19. Turjanski N, Lees A, Brooks D. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and PET studies. *Neurology* 1999; 52:932-937.
20. Michaud M, Soucy J, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal in pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *Neurology* 2002; 249:164-170.
21. Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2000; 43:70-75.
22. O'Keefe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994; 23:200-203.
23. 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.
24. Earley CJ, B Barker P, Horska A, Allen RP. MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome. *Sleep Med* 2006; 7:458-461.
25. Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG, *et al.* Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003; 61:304-309.
26. Silber MH. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:916-922.
27. Lesage S, Hening WA. The restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: a review of management. *Semin Neurol* 2004; 24:249-259.
28. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lespérance P, Gosselin A, Rompré P, *et al.* Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998; 13:324-332.
29. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. 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; 5:237-246.
30. Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, Kohnen R, Winkelmann J, Selzer R, *et al.* A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology* 1999; 52:285-290.
31. Winkelmann JW, Sethi KD, Kushida CA, Becker PM, Koester J, Cappola JJ, *et al.* Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006; 67:1034-1039.
32. Winkelmann JW, Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004; 5:9-14.
33. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, Lainey E, de Weerd AW, Tidswell P, *et al.* Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12-week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:92-97.
34. Montplaisir J, Karrasch J, Haan J, Volc D. Ropinirole is effective in the long-term management of restless legs syndrome: A randomized controlled trial. *Mov Disord* 2006; in press.
35. Adler CH, Hauser RA, Sethi K, Caviness JN, Marlou L, Anderson WM, *et al.* Ropinirole for restless legs syndrome: a placebo-controlled crossover trial. *Neurology* 2004; 62:1405-1407.
36. Earley CJ, Allen RP. Pergolide and carbidopa/levodopa treatment of the restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep in a consecutive series of patients. *Sleep* 1996; 19:801-810.
37. Silber MH, Shepard JW, Wisbey JA. Pergolide in the management of restless legs syndrome: An extended study. *Sleep* 1997; 20:878-882.
38. Oertel WH, Benes H, Bodenschatz R, Peglau I, Warmuth R, Happe S, *et al.* Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome: a placebo-controlled study with polysomnography (CATOR). *Neurology* 2006; 67:1040-1046.
39. Zucconi M, Oldani A, Castronovo C, Ferini-Strambi L. Cabergoline is an effective single-drug treatment for restless legs syndrome: clinical and actigraphic evaluation. *Sleep* 2003; 26:815-818.
40. Muller T, Fritze J. Fibrosis associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26:109-111.
41. Chaudhuri KR, Dhawan V, Basu S, Jackson G, Odin P. Valvular heart disease and fibrotic reactions may be related to ergot dopamine agonists, but non-ergot agonists may also not be spared. *Mov Disord* 2004; 19:1522-1523.
42. Hening WA, Walters AS. Successful long-term therapy of restless legs syndrome with opioid medication. *Sleep Res* 1989; 18:241-246.
43. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, Fry JM, Kataria V, Wagner M, *et al.* Long-term follow-up of patients treated with opioids. *Mov Disord* 2001; 16:1105-1109.
44. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002; 59:1573-1579.
45. Handwerker JV, Palmer RF. Clonidine in the treatment of restless legs syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313:1228-1229.
46. Nofzinger EA, Fasiczka A, Berman S, Thase ME. Bupropion SR reduces periodic limb movements associated with arousals from sleep in depressed patients with periodic limb movement disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:858-862.
47. Paulus W, Schomburg ED. Dopamine and the spinal cord in restless legs syndrome: does spinal cord physiology reveal a basis for augmentation? *Sleep Med Rev* 2006; 3:185-196.
48. Paulus P, Trendwalker C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2006; 5:878-886.