

Síndrome das Pernas Inquietas: Revisão e Atualização

Restless Legs Syndrome: Review and up date

Reginaldo de Carvalho Silva Filho¹, Cristiane Fiqueni Conti², Marcio Moysés de Oliveira³, Juliana Spelta Valbuza⁴, Gilmar Fernandes do Prado⁵

RESUMO

A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) é um distúrbio sensorio-motor que causa grande desconforto em seus portadores, e ainda é pouco conhecido pela população e por profissionais da área médica. Pela falta de conhecimentos, muitos pacientes recebem diagnóstico errado e tratamento inadequado. Recentemente, os componentes genéticos da SPI têm sido mais estudados e compreendidos, o que pode melhorar o entendimento da fisiopatologia desta doença. O objetivo deste estudo é apresentar uma revisão e atualização sobre os conhecimentos a respeito da SPI, incluindo métodos diagnósticos mais empregados e as opções de tratamento, buscando sempre a melhor evidência científica para cada situação.

Unitermos. Síndrome das Pernas Inquietas, Medicina Tradicional Chinesa, Distúrbios do Sono.

Citação. Silva Filho RC, Conti CF, Oliveira MM, Valbuza JS, Prado GF. Síndrome das Pernas Inquietas: Revisão e Atualização

Trabalho realizado no setor de Neuro-Sono da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp, São Paulo–SP, Brasil.

1.Fisioterapeuta e Acupunturista da Escola Brasileira de Medicina Chinesa (EBRAMEC / CIEFATO / CAPCO; Pós-graduando do setor de Neuro-Sono da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp, São Paulo-SP, Brasil.

2.Neurologista, Doutora, Neuro-Sono, Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp, São Paulo-SP, Brasil.

3.Gastro-cirurgião, Doutor, Neuro-Sono, Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp, São Paulo-SP, Brasil.

4.Fonoaudióloga, Pós-graduanda do setor de Neuro-Sono da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp, São Paulo-SP, Brasil.

5.Neurologista, Professor Adjunto do Departamento de Medicina da Unifesp; Chefe do setor de Neuro-Sono da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp, São Paulo-SP, Brasil.

SUMMARY

Restless Legs Syndrome (RLS) is a sensory-motor disorder that causes great discomfort, and is still of little knowledge for a large amount of patients and physicians. Because of this lack of knowledge, a large number of patients receive a wrong diagnoses and an inadequate treatment. Recently, the genetic components of RLS have been more studied and comprehended, what can improve the understanding of the physiopathology of this disease. The main goal of this paper is to present a review and update of the knowledge concerning RLS. The most used diagnostic methods nowadays, as long as a variety of treatment options are presented in a detailed way, always looking for the best scientific evidence for each situation.

Keywords. Restless Legs Syndrome, Medicine Chinese Traditional, Sleep Disorders.

Citation. Silva Filho RC, Conti CF, Oliveira MM, Valbuza JS, Prado GF. Restless Legs Syndrome: Review and up date.

Endereço para Correspondência:

Reginaldo C Silva Filho

R. Tié, 94

CEP 03181-030, São Paulo-SP, Brazil.

E-mail: regis@ciefato.com.br

Recebido em: 16/12/2008

Revisado em: 17/12/2008 a 31/08/2009

Aceito em: 01/09/09

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) é uma desordem neurológica, sensorio-motora, caracterizada por sensação de desconforto nas pernas, normalmente associada com uma necessidade irresistível de movimentar as pernas, principalmente próximo da hora de dormir ou em repouso. O portador de SPI pode experimentar alívio total ou parcial no desconforto mediante a movimentação das pernas, esta sensação tende a aparecer ou se agravar durante a noite¹.

A SPI foi descrita pela primeira vez há mais de 300 anos, mais precisamente em 1672, por Thomas Willis, que relatou os sintomas do paciente com termos que associavam as sensações nas pernas com um local de máxima tortura², ou seja, o leito, ambiente ou condição de repouso. Foi somente no ano de 1945 que Karl Axel Ekbon publicou um trabalho científico, apresentando o termo inglês *restless legs*, pelo qual a Síndrome é conhecida atualmente³.

Os portadores de SPI descrevem as sensações em suas pernas de maneiras diferentes, com destaque para termos como sensações de agulhadas, prurido interno², irritação, inquietude, sensações estas que melhoram com uma atividade motora intensa, com movimentos vigorosos das pernas em flexão, extensão ou cruzamento⁴.

Epidemiologia e quadro clínico

Estudos recentes com relação à epidemiologia da SPI em diferentes populações apontam para uma prevalência que varia entre 5 e 15%, variando de acordo com o método e a população analisada^{5,6}, sendo maior no sexo feminino. Embora tenha sido identificado que há um aumento da prevalência e agravamento dos sintomas com a idade⁶, o início da sintomatologia varia e pode ocorrer na infância.

Em pacientes com SPI severa, entre um terço a dois quintos, os sintomas iniciaram antes dos 20 anos de idade, embora o diagnóstico preciso de SPI tivesse sido fechado muito mais tarde⁷.

A SPI pode apresentar-se como primária ou secundária, sendo que a forma primária possui, possivelmente, uma origem genética, existindo uma associação familiar que varia entre 40 e 60%¹, através de uma herança provavelmente autossômica dominante, de penetrância variável⁴. Deve ser entendido que a SPI não é causada por fato-

res psiquiátricos ou por estresse mas estes podem contribuir ou mesmo exacerbar os sintomas da SPI.

Diferentes são as possibilidades, já descritas na literatura, de causas secundárias para a SPI incluindo deficiência nos níveis de ferro⁸⁻¹⁰, lesões nervosas periféricas ou da medula espinal^{11,12}, gravidez^{13,14}, uremia^{15,16}. Algumas doenças também apresentam associações já documentadas na literatura como artrite reumatóide^{17,18}, fibromialgia¹⁹, doença de Parkinson^{20,21} e esclerodermia²². A SPI também pode ocorrer de maneira secundária ou ainda ter seus sintomas agravados por alguns medicamentos, como por exemplo antidepressivo tricíclicos²³, inibidores seletivos da recaptação de serotonina²⁴, lítio²⁵ e antagonistas dopaminérgicos²⁶, há também relatos associando a cafeína com uma piora dos sintomas da SPI²⁷.

Fatores adversos diretamente relacionados com a SPI incluem desconforto, distúrbios no sono, sonolência diurna e fadiga. Estas consequências possuem um impacto secundário na vida do paciente, afetando suas atividades ocupacionais, sociais e familiares²⁸. Em casos mais graves, o desespero pode ser tão intenso que o paciente pode vir a apresentar idéias suicidas. Além disso, o paciente pode deixar de ter uma vida social adequada, podendo ficar impossibilitado de fazer viagens longas, assistir a filmes, participar de reuniões ou simplesmente ler um livro⁴.

Diagnóstico

O diagnóstico da SPI é primeiramente baseado na história clínica do paciente, sendo o diagnóstico clínico considerado o padrão ouro (Gold Standard) para a SPI. Entretanto, alguns instrumentos de avaliação podem ser úteis para confirmar ou oferecer mais informações a respeito do diagnóstico em casos mais complicados¹.

Para a realização de uma diferenciação e diagnóstico clínico mais preciso dos pacientes com SPI o Grupo Internacional de Estudos da SPI (IRLSSG), no ano de 1995²⁹, propôs quatro critérios mínimos de diagnóstico para SPI, que foram retificados e melhorados no ano de 2003³⁰, sendo considerados o padrão internacional de diagnóstico da SPI:

1. desejo de movimentar os membros, geralmente associado a parestesia ou disestesia, sensações que ocorrem espontaneamente, durante o despertar, na "profundidade das extremidades" e não superficialmente na pele;

2. inquietude motora – os pacientes durante a vigília se mexem para aliviar os sintomas de parestesia ou disestesia ou de desconforto nas pernas;

3. sintomas pioram ou estão presentes somente no repouso;

4. sintomas pioram no fim do dia ou à noite.

Outras características clínicas adicionais para o diagnóstico da SPI, também de acordo com o IRLSSG, são:

1. distúrbios do sono e suas conseqüências – insônia inicial, de manutenção e fadiga e sonolência excessiva diurna.

2. movimentos periódicos dos membros durante o sono e movimentos involuntários em vigília e em repouso.

3. exame neurológico e eletroneuromiografia são normais nas formas idiopáticas. As formas secundárias apresentam as evidências clínicas e laboratoriais de acordo com a etiologia.

4. a SPI pode ocorrer em qualquer idade, mas os pacientes mais gravemente afetados são de meia idade e idosos. Mesmo que ocorram remissões por período longo, a SPI é uma condição crônica. Pode surgir ou ser exacerbada na gravidez e piorar com a cafeína.

5. história familiar: algumas vezes presente e sugere uma herança autossômica dominante.

Dentre os instrumentos de avaliação que podem oferecer mais informações sobre os portadores de SPI destacam-se questionários de qualidade de vida específicos^{31,32}, instrumentos de avaliação da gravidade da SPI³³⁻³⁵. Há também dois instrumentos interrogatórios que podem auxiliar no diagnóstico da SPI, um baseado em uma entrevista telefônica³⁶ e um outro baseado em uma única pergunta³⁷.

A polissonografia (PSG), considerada como o Gold Standard, para o diagnóstico de distúrbios do sono, não é necessária para o diagnóstico da SPI. No entanto é uma importante ferramenta para a avaliação de movimentos periódicos dos membros (PLMS) que estão presentes em 80-90% dos portadores de SPI³⁸, com índice acima de 11 por hora³⁹, seguindo as padronizações recentemente publicadas pela Associação Mundial de Medicina do Sono⁴⁰ e um estudo voltado especificamente a estabelecer novas abordagens para se estudar os movimentos periódicos das pernas durante o sono

em portadores de SPI⁴¹. Além da informação quanto aos movimentos das pernas, a PSG também pode ser solicitada quando da suspeita de comorbidades, como distúrbios respiratórios.

O teste de imobilização sugerida (TIS) é um instrumento de avaliação da SPI, onde é solicitado ao paciente que se mantenha sentado com as pernas estendidas e os olhos abertos por um período de 60 minutos. Durante este período, o paciente deve reportar qualquer desconforto ou sensações experimentadas durante o teste, sendo também registrada a EMG dos músculos tibiais anteriores para detecção de movimentos periódicos⁴².

Anteriormente ao TIS, um outro teste conhecido por teste de imobilização forçada (TIF), onde o paciente fica com as pernas estendidas e imobilizadas através da fixação de uma tala, era empregado. No entanto, por questões éticas e pelo fato de ter sido demonstrado que o TIS é melhor que o TIF para diferenciar pacientes com SPI de controles, este último não tem sido empregado com frequência⁴³.

Alguns exames laboratoriais podem identificar possíveis causas secundárias para a SPI, sendo indicado por exemplo, para pacientes com distúrbios hematológicos ou pacientes portadores de doenças renais crônicas, a dosagem de ferro e ferritina, transferina, vitamina B12, ácido fólico²⁹. Em nossa experiência, a dosagem de ferritina tem-se mostrado útil independentemente da etiologia.

Procedimentos com indicações mais específicas podem ser solicitados para casos suspeitos de alterações associadas a SPI, com destaque para eletroneuromiografia; VHS (velocidade de hemossedimentação), proteína C reativa e alfa-1 glicoproteína ácida, para suspeita de artrite reumatóide; exames vasculares, dentre outros.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da SPI continua incerta e pouco conhecida. No entanto, através de análises dos resultados terapêuticos obtidos com a utilização de agonistas dopaminérgicos, principalmente no que diz respeito a estes vencerem a barreira hemato encefálica, sugerem um envolvimento de disfunções do sistema dopaminérgico afetando o sistema nervoso central⁴³.

Além dos já mencionados procedimentos com finalidades diagnósticas, outros mais específicos podem ser solicitados com objetivo de uma melhor compreensão da fisiopatologia da

SPI, como tomografia por emissão de pósitrons (PET)^{44,45} e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT)^{46,47}. Os resultados de estudos com estes recursos demonstraram uma disfunção pós e pré sináptica para receptores D2 na região dos gânglios da base, embora os estudos ainda apresentem resultados contraditórios.

Como descrito anteriormente, uma das formas secundárias da SPI está associada com alterações nos níveis de ferro, no entanto achados têm dado cada vez mais suporte para a hipótese de uma alteração primária no metabolismo do ferro na fisiopatologia da SPI. Dentre estes achados, destacam-se o fato dos sintomas da SPI apresentarem melhora com o tratamento de reposição de ferro⁴⁸⁻⁵⁰, ter sido evidenciado que ocorre uma diminuição nos níveis de ferritina no líquido⁵¹ e uma diminuição na concentração de ferro na substância negra de pacientes com SPI⁵².

Há autores que sugerem uma hipótese de disfunção primária na medula espinal afetando o trato reticulo-espinal (A11)⁵³, tendo por base o local de manifestação da SPI, o surgimento agudo dela associado a anestesia do tipo peridural a associação entre a SPI e ataxias espino-cerebelares, particularmente do tipo III⁵⁴, e as similaridades entre os movimentos periódicos das pernas, muito comum na SPI, e os reflexos flexores⁵⁵.

Uma outra hipótese com relação à fisiopatologia da SPI, advém de estudos sobre alterações eletroencefalográficas, onde foi evidenciada uma falta de inibição nas estruturas cortico-subcorticais, por comprometimento nas vias motoras inibitórias⁵⁶.

Tendo por base a relação familiar existente na SPI, diversas pesquisas foram realizadas com objetivo de melhor compreender os componentes genéticos desta Síndrome⁵⁷, sendo que até o presente momento já foram identificadas relações com os cromossomos 9p⁵⁸, 12q⁵⁹, 14q⁶⁰, 2q⁶¹ e 20p13⁶², no entanto nenhuma associação positiva com algum gene específico foi descrita. Mais recentemente, estudos demonstraram e relataram associações positivas com seqüências variantes em ou próximas de genes específicos nos cromossomos 6p, 2p e 15q⁶³.

Tratamento

A gravidade da SPI varia de paciente para paciente. Portanto, até o presente momento, não foram identificados medicamentos que isolada-

mente ou em associação possam ser indicados para todos. Os pacientes e os médicos devem atuar em conjunto para encontrar a melhor opção para cada caso específico, visto que ainda não há consenso na literatura e na prática clínica sobre um tratamento padronizado ou mais adequado.

O tratamento da SPI, até o presente momento, pode ser considerado sintomático e não curativo, sendo principalmente de caráter farmacológico, com poucas referências de estudos com tratamentos não farmacológicos. Dentre os tratamentos farmacológicos destacam-se dois grupos:

1) Agentes farmacológicos primários: levodopa, agentes dopaminérgicos, opióides, benzodiazepínicos e anticonvulsivantes. A levodopa e os benzodiazepínicos (principalmente o clonazepam, disponível no Brasil) são benéficos no início da doença, e os agonistas dopaminérgicos, não ergolínicos, durante a fase moderada e grave (o pramipexole é o único não ergolínicamente disponível no Brasil), podendo também ser útil a gabapentina⁶⁴. Os opióides (principalmente a oxicodona e a metadona) são utilizados nas formas graves da doença, geralmente em associação com outros fármacos.

2) Agentes farmacológicos secundários: clonidina, propranolol, diltiazem, baclofen, ferro, ácido fólico, vitamina B12, magnésio, riboflavina, selegelina, amantadina, piribedil, alpha-dihidroergocriptina, orfenadrina.

Os tratamentos da SPI com agentes dopaminérgicos e com a levodopa são considerados como terapias de primeira escolha e comprovadamente demonstrados em alguns estudos controlados⁶⁵⁻⁶⁹, entretanto a dosagem deve ser acompanhada com cautela, salientando as possibilidades de efeitos adversos tais como: náusea, hipotensão arterial, tontura e sonolência diurna, enfatizando uma consequência importante do tratamento com estas drogas, que é o fenômeno do aumento (augmentation)⁷⁰⁻⁷².

Há também uma pequena quantidade de estudos sobre a utilização de tratamentos sem a utilização de medicamentos para os portadores da SPI.

Dentre os estudos sobre tratamentos não medicamentosos, há trabalhos sobre acupuntura e técnicas da Medicina Tradicional Chinesa (MTC), nos quais os pacientes são submetidos a estímulos de pontos de acupuntura de maneira sistêmica, em pontos não necessariamente localizados nas pernas, de acordo com as teorias e princípios da

MTC. Outros trabalhos com técnicas da MTC, além da acupuntura, também foram realizados⁷³⁻⁷⁵, incluindo uma revisão sistemática, com resultados não conclusivos⁷⁶.

Há também trabalhos iniciais sobre a influência da atividade física nos sintomas da SPI, com destaque para um ensaio clínico randomizado americano onde os sujeitos foram submetidos a

programas de atividade física por um total de 12 semanas, apresentando melhora significativa na escala de severidade da IRLSSG, em relação ao grupo controle⁷⁷.

Um trabalho de 1984 estudou a influência de um estímulo vibratório nas pernas sobre os sintomas da SPI, apresentando efeitos menos evidentes e não específicos, comparados com o medicamento clonazepam⁷⁸.

REFERÊNCIAS

- Zucconi M, Ferini-Strambi L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004;5:293-9.
- Prado GF. Síndrome das pernas inquietas: há quanto tempo é ignorada? *Rev Neurocienc* 2002;10:38-43.
- Ekbom KA. Restless Legs. *Acta Med Scand* 1945;suppl:158.
- Masuko AH, Prado LBF, Prado GF. Síndrome das Pernas Inquietas. *Rev Neurocienc* 2004;12:18-20.
- Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs syndrome in adults. *Arch Intern Med* 2000;160:2137-41.
- Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in elderly population. *Neurology* 2000;54:1064-8.
- Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 1996;46:92-5.
- Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998;21:371-7.
- Allen RP, Barker PB, Wehr F, Song HK, Earley CJ. MRI measurements of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56:263-5.
- O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and Restless Legs Syndrome in the elderly. *Age Aging* 1994;23:200-3.
- Gemignani F, Brindani F, Negrotti A, Vitetta F, Alfieri S, Marbini A. Restless legs syndrome and polyneuropathy. *Mov Disord* 2006;21:1254-7.
- Rutkove SB, Matheson JK, Logigian EL. Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Mus Nerv* 1996;19:670-2.
- Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, Casetta I, et al. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004;63:1065-9.
- Pien GW, Schwab RJ. Sleep disorders during pregnancy. *Sleep* 2004;27:1405-17.
- Wetter TC, Stiasny K, Kohnen R, Oertel WH, Trenkwalder C. Polysomnographic sleep measures in patients with uremic and idiopathic restless legs syndrome. *Mov Disord* 1998;13:820-4.
- Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:372-8.
- Ondo W, Tan EK, Mansoor J. Rheumatologic serologies in secondary restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15:321-3.
- Reynolds G, Blake DR, Pall HS, Williams A. Restless leg syndrome and rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:659-60.
- Yunus MB, Aldag JC. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *BMJ* 1996;312:1339.
- Rye DB. Parkinson's disease and RLS: the dopaminergic bridge. *Sleep Med* 2004;5:317-28.
- Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002;59:421-4.
- Prado GF, Allen RP, Trevisani VM, Toscano VG, Earley CJ. Sleep disruption in systemic sclerosis (scleroderma) patients: clinical and polysomnographic findings. *Sleep Med* 2002;3:341-5.
- Garvey MJ, Tollefson GD. Occurrence of myoclonus in patients treated with cyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatr* 1987;44:269-72.
- Bakshi R. Fluoxetine and restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 1996;142:151-2.
- Terao T, Terao M, Yoshimura R, Abe K. Restless legs syndrome induced by lithium. *Biol Psychiatr* 1991;30:1167-70.
- Ward NG. Akathisia associated with droperidol during epidural anesthesia. *Anesthesiol* 1989;71:786-7.
- Lutz EG. Restless legs, anxiety and caffeineism. *J Clin Psychiatr* 1978;39:693-8.
- Sforza E, Mathis J, Bassetti CL. Restless legs syndrome: pathophysiology and clinical aspects. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2003;7:349-57.
- Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995;10:634-42.
- Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi 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;4:101-19.
- Atkinson MJ, Allen RP, DuChane J, Murray C, Kushida C, Roth T. RLS Quality of Life Consortium. Validation of the Restless Legs Syndrome Quality of Life Instrument (RLS-QLI): findings of a consortium of national experts and the RLS Foundation. *Qual Life Res* 2004;13:679-93.
- Abetz L, Arbuckle R, Allen RP, Mavraki E, Kirsch J. The reliability, validity and responsiveness of the Restless Legs Syndrome Quality of Life questionnaire (RLSQoL) in a trial population. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:79.

33. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-32.
34. Masuko AH, Carvalho LBC, Machado MAC, Morais JF, Prado LBF, Prado GF. Translation and validation into the Brazilian Portuguese of the Restless Legs Syndrome Rating Scale of the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:832-6.
35. Kohen R, Oertel WH, Stiasny-Kosler, Benes H, Trenkwalder C. Severity rating of RLS: review of ten years experienced with RLS-6 scales in clinical trials [abstract]. *Sleep* 2003;26(Abs suppl):A342.
36. Hening WA, Allen RP, Thanner S, Washburn T, Heckler D, Walters AS, et al. The Johns Hopkins telephone diagnostic interview for the restless legs syndrome: preliminary investigation for validation in a multi-center patient and control population. *Sleep Med* 2003;4:137-41.
37. Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Bell G. Validation of a single question that can screen for the restless legs syndrome (RLS). *Sleep* 2006;29(Abs suppl):0862.
38. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance 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.
39. Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, Gosselin A. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. *Sleep Med* 2000;1:163-7.
40. Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med* 2006;7:175-83.
41. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Plazzi G, Bruni O, Ferini-Strambi L. New approaches to the study of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome. *Sleep* 2006;29:759-69.
42. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lesperance P, Gosselin A, Rompre P, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998;13:324-9.
43. Montplaisir J, Lorrain D, Godbout R. Restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep: the primary role of dopaminergic mechanism. *Eur Neurol* 1991;31:41-3.
44. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, et al. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54:502-4.
45. Cervenka S, Palhagen SE, Comley RA, Panagiotidis G, Cseleenyi Z, Matthews JC, et al. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain* 2006;129:2017-28.
46. Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol* 2002;249:164-70.
47. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:932-7.
48. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P, Monk RD. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 2004;43:663-70.
49. Earley CJ, Heckler D, Allen RP. Repeated IV doses of iron provides effective supplemental treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2005;6:301-5.
50. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998;21:371-7.
51. Winkelmann J, Ferini-Strambi L. Genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med Rev* 2006;10:179-83.
52. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Early CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56:263-5.
53. Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD. Clinical correlates of 6-Hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome? *Mov Disord* 2000;15:154-8.
54. Schols L, Haan J, Riess O, Amoiridis G, Przuntek H. Sleep disturbances in patients with hereditary ataxias. *Neurology* 1998;51:1603-7.
55. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000;54:1609-16.
56. Schober T, Wenzel K, Feichtinger M, Schwingenschuh P, Strebel A, Krausz G, et al. Restless legs syndrome: changes of induced electroencephalographic beta oscillations—an ERD/ERS study. *Sleep* 2004;27:147-50.
57. Winkelmann J, Ferini-Strambi L. Genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med Rev* 2006;10:179-83.
58. Chen S, Ondo WG, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 2004;74:876-85.
59. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Xiong L, Walters AS, Ehrenberg BL, et al. Restless legs syndrome: confirmation of linkage to chromosome 12q, genetic heterogeneity, and evidence of complexity. *Arch Neurol* 2005;62:591-6.
60. Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003;126:1485-92.
61. Pichler I, Marroni F, Beu Volpato C, Gusella JF, Klein C, Casari G, et al. Linkage analysis identifies a novel locus for restless legs syndrome on chromosome 2q in a South tyrolean population isolate. *Am J Hum Genet* 2006;79:716-23.
62. 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;67:900-1.
63. 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.
64. Conti CF, de Oliveira MM, Valbuza JS, Prado LB, de Carvalho LB, do Prado GF. Anticonvulsants to treat idiopathic restless legs syndrome: systematic review. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:431-5.

- 65.Conti CF, de Oliveira MM, Andriolo RB, Saconato H, Atallah AN, Valbuza JS, et al. Levodopa for idiopathic restless legs syndrome: evidence-based review. *Mov Disord* 2007;22:1943-51.
- 66.Saletu M, Anderer P, Högl B, Saletu-Zyhlarz G, Kunz A, Poewe W, et al. Acute double-blind, placebo-controlled sleep laboratory and clinical follow up studies with a combination treatment of rr-L-dopa and sr-L-dopa in restless legs syndrome. *J Neural Transm* 2003;110:611-26.
- 67.Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmächer T, Wetter T, Schwarz J, Kohnen R, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995;18:681-8.
- 68.Bliwise DL, Freeman A, Ingram CD, Rye DB, Chakravorty S, Watts RL. Randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial of ropinirole in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2005;6:141-7.
- 69.Adler CH, Hauser RA, Sethi K, Caviness JN, Marlor R, Anderson WM, et al. Ropinirole for restless legs syndrome a placebo-controlled crossover trial. *Neurology* 2004;62:1405-7.
- 70.Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The Restless Legs syndrome Review. *The Lancet Neurol* 2005;4:465-75.
- 71.Earley CJ, Allen RP. Pergolide and carbidopa/levodopa treatment of restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep in a consecutive series of patients. *Sleep* 1996;19:801-10.
- 72.Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa levodopa. *Sleep* 1996;14:629-50.
- 73.Silva Filho RC, Ferreira VR, Ruotolo F, Carvalho LB, Prado LF, Prado GF. Acupuncture in the treatment of restless legs syndrome, a promissory therapy. *Sleep* 2006;26(Abs suppl):A843.
- 74.Wang W, Fan H. Fifty cases of child restless syndrome treated with the integrated method of Chinese herbal drugs and auricular-plaster therapy. *J Tradit Chin Med* 2005;25:276-7
- 75.Wu YH, Sun CL, Wu D, Huang YY, Chi CM. Observation on therapeutic effect of acupuncture on restless legs syndrome. *Zhongguo Zhen Jiu* 2008;28:27-9.
- 76.Cui Y, Wang Y, Liu Z. Acupuncture for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 8:CD006457.
- 77.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.
- 78.Montagna P, Sassoli de Bianchi L, Zucconi M, Cirignotta F, Lugaresi E. Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1984;69:428-30.