

# BMJ Best Practice

## Síndrome das pernas inquietas

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Resumo</b>                          | <b>3</b>  |
| <b>Fundamentos</b>                     | <b>4</b>  |
| Definição                              | 4         |
| Epidemiologia                          | 4         |
| Etiologia                              | 4         |
| Fisiopatologia                         | 4         |
| Classificação                          | 5         |
| <b>Prevenção</b>                       | <b>6</b>  |
| Prevenção secundária                   | 6         |
| <b>Diagnóstico</b>                     | <b>7</b>  |
| Caso clínico                           | 7         |
| Abordagem passo a passo do diagnóstico | 7         |
| Fatores de risco                       | 8         |
| Anamnese e exame físico                | 9         |
| Exames diagnóstico                     | 10        |
| Diagnóstico diferencial                | 11        |
| Critérios de diagnóstico               | 12        |
| <b>Tratamento</b>                      | <b>14</b> |
| Abordagem passo a passo do tratamento  | 14        |
| Visão geral do tratamento              | 16        |
| Opções de tratamento                   | 18        |
| Novidades                              | 30        |
| <b>Acompanhamento</b>                  | <b>31</b> |
| Recomendações                          | 31        |
| Complicações                           | 31        |
| Prognóstico                            | 31        |
| <b>Diretrizes</b>                      | <b>32</b> |
| Diretrizes de diagnóstico              | 32        |
| Diretrizes de tratamento               | 32        |
| <b>Recursos online</b>                 | <b>34</b> |
| <b>Nível de evidência</b>              | <b>35</b> |
| <b>Referências</b>                     | <b>36</b> |
| <b>Aviso legal</b>                     | <b>39</b> |

## Resumo

- ◇ Caracteriza-se por uma necessidade compulsiva de mover as pernas.
- ◇ Acompanhada por disestesias descritas como sensações de rastejamento, engatinhamento, formigamento, câibras ou dores nos membros.
- ◇ Os sintomas geralmente são piores durante o repouso e à noite, e melhoram temporariamente com o movimento.
- ◇ Os membros inferiores são mais afetados que os superiores.
- ◇ O tratamento inclui intervenções não farmacológicas, agonistas dopaminérgicos, opioides, benzodiazepínicos ou agentes neurolépticos.

## Definição

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é uma necessidade de movimentar as pernas acompanhada por sintomas de disestesias, como sensações de rastejamento, engatinhamento, formigamento, câibras ou dores nos membros, principalmente nos membros inferiores. As disestesias ocorrem mais frequentemente em repouso e à noite e melhoram temporariamente com o movimento. Isso pode causar insônia, com dificuldade de iniciação e manutenção do sono, resultando em sonolência diurna excessiva.[1]

## Epidemiologia

A prevalência de síndrome das pernas inquietas (SPI) na população geral no Reino Unido é de 5% a 10%.[3] A prevalência de pessoas que têm sintomas >5 dias por mês nos EUA é de 10%. A prevalência aumenta com a idade: 3% para pessoas <30 anos, 10% para 30 a 79 anos e 19% para >79 anos.[4] Em um estudo nos EUA, foi mostrado que a prevalência geral era de 8% para homens e 11% para mulheres, embora a prevalência de pessoas que têm sintomas todas as noites tenha sido 5% para homens e 6% para mulheres.[5] Pessoas que moram na região nordeste dos EUA têm uma prevalência menor de SPI; aquelas que moram na região sul apresentam uma prevalência mais alta que o resto do país.[5] Uma pesquisa canadense revelou uma prevalência geral de 15%.[6] Os dados sobre a prevalência da SPI clinicamente diagnosticada no Reino Unido são limitados, tendo-se mostrado que são inferiores aos valores para a população geral; isso pode ser decorrente da diminuição da atenção à afecção entre os médicos da atenção primária.[3] Em 65% dos pacientes afetados, os sintomas são piores à noite.[5]

## Etiologia

A etiologia não é totalmente compreendida, porém a dopamina e o ferro foram associados à síndrome das pernas inquietas (SPI).

A SPI primária ocorre, muitas vezes, em um padrão familiar com forte penetrância; acredita-se também que siga uma herança autossômica dominante.

Fatores associados à SPI secundária são tabagismo, diabetes, gestação, diálise renal e obesidade.[4] [7]

A gestação é um fator de risco; estima-se que 26% das gestantes desenvolvam os sintomas da SPI durante a gestação, principalmente no terceiro trimestre.[8]

## Fisiopatologia

Sugere-se, embora ainda não se tenha demonstrado, que a dopamina segue o ritmo circadiano; consequentemente, os sintomas da síndrome das pernas inquietas (SPI) costumam ocorrer à noite. Condições que diminuem os depósitos de ferro, como deficiência de ferro, doença renal em estágio terminal e gestação, geralmente iniciam ou pioram os sintomas existentes. O ferro e a dopamina são relacionados porque a etapa limitante da síntese de dopamina, a tirosina hidroxilase, requer o ferro.[5]

Sabe-se que medicamentos antiparkinsonianos aliviam os sintomas da SPI. Pacientes com condições conhecidas como redutoras do ferro circulante, como deficiência de ferro, doença renal em estágio terminal e gestação, foram tratados com sucesso com a suplementação de ferro.

# Classificação

## Síndrome das pernas inquietas (SPI) primária e secundária

A SPI primária e as etiologias secundárias da SPI geralmente têm diferentes idades de início, taxas de progressão e tratamentos iniciais.<sup>[2]</sup>

A SPI primária ocorre, muitas vezes, em um padrão familiar com forte penetrância; acredita-se também que siga uma herança autossômica dominante. Esses pacientes são afetados no início da vida, até mesmo na infância, e têm sintomas que progridem lentamente com a idade.

A SPI secundária pode decorrer de deficiência de ferro, gestação e insuficiência renal (geralmente em pacientes submetidos à hemodiálise). Ela pode remitir após a resolução ou remissão desses estados.

## Prevenção secundária

Muitas das causas da SPI secundária podem ser evitadas.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 45 anos de idade apresenta insônia do tipo iniciação. Ele se queixa de sensações desconfortáveis na perna que são difíceis de caracterizar e que o impedem de adormecer. Ele descreve essas disestesias como sensações de rastejamento, engatinhamento, formigamento, câibras ou dores nos membros, que são piores à noite, em repouso ou durante a inatividade. Movimentar temporariamente os membros melhora os sintomas. Porém, os movimentos e os sintomas combinados atrasam o início do sono e levam a uma sonolência diurna excessiva no dia seguinte.

### Outras apresentações

Outros casos de início tardio incluem esses sintomas semelhantes, mas com um início menos insidioso, como pacientes com deficiência de ferro, gestantes ou urêmicos.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de síndrome das pernas inquietas (SPI) é realizado, principalmente, clinicamente. Os testes de rotina incluem a medição dos níveis de ferritina para excluir a deficiência de ferro.

O principal sintoma do distúrbio é a necessidade de movimentar as pernas. Os sintomas que acompanham essa necessidade geralmente são descritos como disestesias. Eles são mal caracterizados, mas podem ser descritos como sensações de rastejamento, engatinhamento, formigamento, câibras ou dores nos membros.[1] [9] Em virtude do ritmo circadiano dos sintomas da SPI, as disestesias podem causar insônia, que pode causar aumento de sonolência e cansaço, que, por sua vez, aumentam os sintomas da SPI.

Os fatores de destaque na história do paciente incluem idade avançada, história familiar, obesidade e sexo feminino (embora a predominância feminina não tenha sido consistentemente demonstrada em todos os estudos).[4] [5] [6]

É necessário perguntar ao paciente sobre o consumo de nicotina, bebidas alcoólicas e cafeína, porque a minimização dessas substâncias pode melhorar os sintomas nos casos leves.

Os medicamentos atuais devem ser revisados. Os medicamentos que podem causar ou piorar a SPI incluem antidepressivos, anti-histamínicos e metoclopramida.

### SPI primária

A SPI primária ocorre, muitas vezes, em um padrão familiar com forte penetrância; acredita-se também que siga uma herança autossômica dominante. Esses pacientes são afetados no início da vida, até mesmo na infância, e têm sintomas que progridem lentamente com a idade.

Geralmente, o diagnóstico pode ser realizado apenas com base na história. Os seguintes aspectos da história dão suporte ao diagnóstico:

- Os sintomas são noturnos

- A necessidade de se movimentar ou os sintomas de disestesia são piores em repouso ou durante a inatividade
- Os sintomas são aliviados, mesmo que momentaneamente, com o movimento
- Os membros inferiores são mais comumente afetados; porém, nos casos mais graves, o tronco ou os membros superiores também podem estar envolvidos.<sup>[1] [9]</sup>

## SPI secundária

A SPI secundária pode ocorrer em decorrência da deficiência de ferro, gestação e uremia na insuficiência renal (geralmente em pacientes que fazem hemodiálise). Ela pode remitir após a solução desses estados.

Se houver preocupação com a insuficiência de ferro, seja a perda (câncer de cólon, deficiência de ferro) ou diluição (gestação) do ferro, deve ser feito um rastreamento com exames laboratoriais apropriados. É necessário entender que muitos pacientes anêmicos não desenvolvem SPI e a maioria dos pacientes com SPI não têm níveis baixos de ferritina.

A uremia foi diretamente associada à SPI e indiretamente à hemodiálise.<sup>[10] [11] [12] [13]</sup> Pacientes com doença renal em estágio terminal e uremia requerendo hemodiálise são difíceis de manejar, porque o repouso prolongado é exigido durante a hemodiálise e a descontinuação prematura do tratamento piora os desfechos clínicos.

Se a deficiência de ferro for detectada, ela deve ser avaliada mais profundamente de acordo com a causa secundária suspeita.

Os medicamentos que podem causar ou agravar os sintomas das pernas inquietas são:

- Antidepressivos como tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (a bupropiona é uma exceção e não foi mostrado que aumente os sintomas da SPI)
- Anti-histamínicos
- Antagonistas dopaminérgicos
- Carbonato de lítio
- Metoclopramida.

## Exames laboratoriais

Não existem exames específicos para a SPI, o diagnóstico é baseado nos achados clínicos. Se houver suspeita de deficiência de ferro, os níveis de ferritina sérica devem ser obtidos.

A investigação adicional para a deficiência de ferro deve seguir as diretrizes.

## Fatores de risco

### Fortes

#### afecções associadas à deficiência de ferro

- Os baixos depósitos de ferro circulante (por exemplo, na doença renal em estágio terminal, desnutrição, má absorção ou sangramento oculto) são identificados em algumas pessoas com sintomas de síndrome das pernas inquietas (SPI) e revertidos com a suplementação de ferro.<sup>[9]</sup>



- O sangramento oculto, principalmente o sangramento gastrointestinal decorrente do câncer de cólon, deve ser submetido a uma avaliação caso seja atestado que o paciente tem deficiência de ferro.
- Pacientes com doença renal em estágio terminal e uremia requerendo hemodiálise são difíceis de manejar, porque o repouso prolongado é exigido durante a hemodiálise e a descontinuação prematura do tratamento piora os desfechos clínicos.

### **gestação**

- Pode aumentar o volume sanguíneo circulante total e reduzir a concentração de ferro, que inicia temporária ou permanentemente os sintomas de SPI.[8]

### **história familiar de SPI**

- Acredita-se que a SPI primária siga uma herança autossômica dominante com forte penetrância, e até 50% dos pacientes com SPI idiopática podem descrever outro membro da família afetado.

### **uso de antidepressivos, anti-histamínicos e metoclopramida**

- Antidepressivos (exceto bupropiona), anti-histamínicos e metoclopramida podem causar ou piorar a SPI.

## **Fracos**

### **envelhecimento**

- As pessoas que desenvolvem SPI em uma idade mais avançada são mais propensas a ter afecções neurológicas comórbidas, e a SPI pode progredir mais rapidamente que em pessoas afetadas pela primeira vez quando mais jovens.[2] [4]

### **sexo feminino**

- Alguns estudos mostram que as mulheres são afetadas até 4 vezes mais que os homens, mas outros estudos não mostram diferenças ou prevalência significativas entre os sexos.[4] [6]

### **tabagismo**

- Foi associada a uma prevalência elevada de SPI.[5]

### **obesidade**

- Foi associada a uma prevalência elevada de SPI.[5]

### **diabetes mellitus**

- Um fator associado conhecido.[5]

## **Anamnese e exame físico**

### **Principais fatores de diagnóstico**

#### **presença de fatores de risco (comum)**

- Os principais fatores incluem condições que possam causar a deficiência de ferro (por exemplo, doença renal em estágio terminal, má absorção), gestação, história familiar positiva e uso de alguns medicamentos (por exemplo, antidepressivos, anti-histamínicos e metoclopramida; a bupropiona é uma exceção e não foi mostrado que aumente os sintomas de síndrome das pernas inquietas [SPI]).

**disestesias (comum)**

- Os sintomas geralmente descritos como disestesias são deficientemente caracterizados, mas podem ser descritos como sensações de rastejamento, engatinhamento, formigamento, câibras ou dor nos membros.[1] [9]

**sintomas do fim do dia (comum)**

- Os sintomas geralmente pioram no fim do dia, frequentemente nas horas que precedem o sono. Nos casos mais graves, os sintomas podem ocorrer à tarde ou pela manhã.[1] [9]

**fatores de alívio (movimento, alongamento, massagem) (comum)**

- Os sintomas diminuem, mesmo que momentaneamente, com movimento, alongamento ou massagem.[1] [9]

**localização nos membros inferiores, menos comumente nos membros superiores e tronco (comum)**

- Os membros inferiores são principalmente afetados, porém nos casos mais graves, o tronco ou os membros superiores também podem ser afetados.[1] [9]

**Outros fatores de diagnóstico****uso de bebidas alcoólicas (comum)**

- Pode piorar sintomas, principalmente perto da hora de dormir.

**consumo de cafeína (comum)**

- Pode piorar os sintomas.

## Exames diagnóstico

**Primeiros exames a serem solicitados**

| Exame  | Resultado   |
|--|---|
| <b>diagnóstico clínico</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Geralmente, não é necessário realizar exames.</li></ul> | <b>características da síndrome das pernas inquietas (SPI)</b> |

## Exames a serem considerados

| Exame  | Resultado                                     |
|--|---|
| <b>ferritina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esse exame deve ser feito quando houver suspeita de deficiência de ferro. É necessário entender que muitos pacientes anêmicos não desenvolvem SPI e a maioria dos pacientes com SPI não têm níveis baixos de ferritina.</li> <li>• Os depósitos baixos de ferro no cérebro foram associados à SPI. No entanto, os níveis séricos de ferro nem sempre são correlacionados com os depósitos de ferro no sistema nervoso central.</li> <li>• A causa da deficiência de ferro deve ser avaliada em todos os pacientes com ferritina sérica &lt;112 picomoles/L (&lt;50 nanogramas/mL). O tratamento com ferro por via oral, caso seja seguro e tolerado, é recomendado para pacientes com SPI com deficiência de ferro ou com ferritina sérica &lt;169 picomoles/L (&lt;75 nanogramas/mL).<sup>[14] [15]</sup></li> </ul> | <b>&lt;112 picomoles/L (50 nanogramas/mL)</b> |

## Diagnóstico diferencial

| Doença  | Sinais/sintomas de diferenciação  | Exames de diferenciação   |
|---|---|---|
| <b>Transtorno do movimento periódico dos membros (TMPM)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferente da síndrome das pernas inquietas (SPI), não há o desejo de movimentar os membros para obter conforto, além de o movimento não oferecer conforto.</li> <li>• A avaliação da SPI em estudos noturnos polissonográficos geralmente revela o TMPM, mas os pacientes com TMPM podem não ter necessariamente a SPI.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• A SPI pode ser diagnosticada clinicamente, enquanto os critérios para o TMPM pelo estudo noturno polissonográfico são o comprimento mínimo do treinamento (4 movimentos), período (4 a 90 segundos) e comprimento do estouro da eletromiografia (0.5 a 5.0 segundos).</li> </ul> |
| <b>Acatisia</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• A necessidade de se movimentar frequentemente surge do desconforto ou inquietude mental ou central, não de sensações desconfortáveis nos membros. Os sintomas não tendem a seguir um ritmo circadiano.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há exames de diferenciação.</li> </ul>   |

| Doença                             | Sinais/sintomas de diferenciação  | Exames de diferenciação  |
|------------------------------------|---|--|
| <b>Neuropatia periférica</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>A neuropatia periférica tem outros sintomas que não são geralmente associados à SPI, como dormência, parestesia, disestesias e prejuízos de equilíbrio ou marcha.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>A eletromiografia e os estudos da condução nervosa geralmente são normais na SPI.[1]</li> </ul> |
| <b>Cãibras noturnas nas pernas</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Associadas ao endurecimento muscular, que geralmente não está presente na SPI.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Não há exames de diferenciação.</li> </ul>  |

## Critérios de diagnóstico

### Critérios do International Restless Legs Study Group[1]

Cada um dos seguintes itens é necessário para o diagnóstico clínico da síndrome das pernas inquietas (SPI):

1. Uma urgência em movimentar as pernas geralmente, mas nem sempre, acompanhada ou que se acredita ser causada por sensações desconfortáveis e desagradáveis nas pernas.
2. A urgência em movimentar as pernas e qualquer sensação desagradável que a acompanha começam ou pioram durante períodos de repouso ou inatividade, como deitar-se ou sentar-se.
3. A urgência em movimentar as pernas e qualquer sensação desagradável que a acompanha são parcial ou totalmente aliviadas por movimento, como andar ou se alongar, pelo menos enquanto a atividade continua.
4. A urgência em movimentar as pernas e qualquer sensação desagradável que a acompanha durante repouso ou inatividade ocorrem apenas no fim do dia ou à noite, ou são piores à noite que durante o dia.
5. A ocorrência das características acima mencionadas não se explica exclusivamente como sintomas primários a uma outra afecção clínica ou comportamental (por exemplo, mialgia, estase venosa, edema de membros inferiores, artrite, cãibras nas pernas, desconforto posicional, bater dos pés habitual).

Os seguintes especificadores clínicos são adicionados quando adequado:

Especificadores da evolução clínica da SPI

- Crônica persistente: os sintomas não tratados ocorreram, em média, pelo menos duas vezes por semana no último ano
- Intermitente: os sintomas não tratados ocorreram, em média, <2/semana no último ano, com pelo menos cinco eventos ao longo da vida.

Especificador da significância clínica da SPI

- Os sintomas resultam em sofrimento significativo ou comprometimento das áreas social, ocupacional, educacional ou outras áreas importantes de funcionalidade pelo seu impacto sobre sono, energia/vitalidade, atividades diárias, comportamento, cognição ou humor.

## Escala de classificação de 10 perguntas do International Restless Legs Syndrome Study Group<sup>[16]</sup>

A escala tem as 10 perguntas a seguir:

1. Em geral, como você classifica o desconforto causado pela SPI em suas pernas ou braços?
2. Em geral, como você classifica a necessidade de se movimentar por causa dos seus sintomas de SPI?
3. Em geral, quanto de alívio você obtém ao se mover, para o desconforto no braço ou na perna causado pela SPI?
4. Em geral, qual é a intensidade da sua perturbação do sono por causa dos sintomas da SPI?
5. Qual é a intensidade de seu cansaço ou sonolência por causa dos sintomas da SPI?
6. Em geral, qual é a intensidade da sua SPI como um todo?
7. Com que frequência você tem os sintomas de SPI?
8. Quando você tem sintomas de SPI, qual é a intensidade deles em um dia comum?
9. Em geral, qual é a gravidade do impacto dos sintomas de SPI na sua capacidade de realizar suas atividades diárias: por exemplo, para ter uma vida familiar, doméstica, social, profissional ou acadêmica satisfatória?
10. Qual é a intensidade do seu transtorno de humor por causa dos sintomas da SPI: por exemplo, raiva, depressão, tristeza, ansiedade ou irritabilidade?

Todas as perguntas (exceto a número 3) são classificadas como: muito grave (4 pontos), grave (3 pontos), leve (1 ponto), nenhuma (0 pontos). A pergunta 3 é classificada como: nenhum alívio (4 pontos), alívio leve (3 pontos), alívio moderado (2 pontos), alívio completo ou quase completo (1 ponto), nenhum sintoma de SPI e, portanto, a pergunta não se aplica (0 ponto).

A pontuação é calculada com as categorias a seguir:

- Leve: 1 a 10 pontos
- Moderada: 11 a 20 pontos
- Grave: 21 a 30 pontos
- Muito grave: 31 a 40 pontos.

## Escala de gravidade das pernas inquietas de Johns Hopkins<sup>[9] [17]</sup>

Descreve uma classificação de 0 a 3, com os números mais altos identificando sintomas mais graves. Ela é baseada no início diário dos sintomas.

- 0 = nenhum sintoma
- 1 = sintomas que iniciam no máximo 60 minutos antes de deitar
- 2 = sintomas se iniciando antes das 18h (ajuste necessário se o horário de dormir for atípico e/ou se fizer sesta à tarde)
- 3 = sintomas antes das 18h ou todo o dia.

## Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento da síndrome das pernas inquietas (SPI) primária tende a ser sintomático. O tratamento da causa subjacente na SPI secundária pode potencialmente curar a SPI.

A gravidade dos sintomas pode ser classificada usando escalas de gravidade, mas a decisão sobre o tratamento também depende do impacto dos sintomas no sono e na qualidade de vida do paciente.

### SPI primária

#### Sintomas leves intermitentes

- Se os sintomas não forem frequentes ou significativamente problemáticos o suficiente para exigir um tratamento farmacológico, existem opções disponíveis de estilo de vida ou atividade.
- A pontuação de 1 a 10 pontos do International Restless Legs Syndrome Study Group indica sintomas leves.[16]
- O tratamento inclui modificação do estilo de vida ou atividades, incluindo massagem, exercício, alongamento e banhos mornos antes de deitar.
- As pessoas cuja SPI piora com o consumo de nicotina, bebidas alcoólicas ou cafeína devem minimizar o consumo dessas substâncias.
- O objetivo do tratamento é obter um sono ininterrupto com uma latência mínima.

#### Sintomas intermitentes, porém problemáticos

- Nesse grupo de pacientes, os sintomas não são diários, mas ocorrem de forma intermitente e retardam significativamente o início do sono ou perturbam o paciente. Nesses casos, o tratamento pode ser necessário com base intermitente durante os episódios sintomáticos.
- As opções não farmacológicas devem ser instituídas inicialmente, seguidas por carbidopa/levodopa.[18] Um opioide de baixa potência ou um hipnótico também podem ser considerados.[18] [19] A prescrição deve ser baseada na experiência clínica; deve-se ter cuidado com a possibilidade de abuso, dependência e eventos adversos.[20] [21] Nesse período, é necessário avaliar o estado de ferro baixo, e os medicamentos devem ser avaliados quanto ao potencial de causar ou agravar os sintomas de SPI.

#### Sintomas diários

- Para os sintomas diários que atrasam o início do sono e perturbam o paciente, pode ser apropriado o tratamento com medicação diária.
- Deve-se instituir opções não farmacológicas e iniciar uma gabapentina (gabapentina ou pregabalina) ou um agonista dopaminérgico.[18] [22]
- A gabapentina enacarbil, um pró-fármaco de gabapentina que tem propriedades de liberação prolongada, é a opção de primeira linha preferida. Ficou comprovado que melhora os sintomas de SPI quando comparada com placebo.[19] [22] [23] [24] [25] [26] [27] Ela pode ser uma boa opção para a SPI dolorosa ou a SPI associada a uma dor neuropática comórbida. A gabapentina enacarbil foi aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA para o tratamento de SPI primária. Pode-se usar gabapentina ou pregabalina de liberação imediata se a gabapentina enacarbil estiver indisponível.
- Os agonistas dopaminérgicos podem ser usados em pacientes com SPI muito grave, depressão ou distímia comórbida ou obesidade/síndrome metabólica. O risco de agravamento (sintomas que começam mais cedo) em pacientes que recebem agonistas dopaminérgicos por longos períodos

fez com que a gabapentina deixasse de ser o tratamento de primeira linha.[15] [28] Pramipexol e ropinirol são os agonistas dopaminérgicos por via oral preferenciais para tratamento de SPI primária.[19] [22] [29] [30] A rotigotina transdérmica também é eficaz no tratamento de SPI.[19] [31] Foi demonstrado que os agonistas dopaminérgicos não ergolínicos melhoram a qualidade de vida<sup>1</sup>[A]Evidence e reduzem os sintomas<sup>2</sup>[A]Evidence nos pacientes com SPI.[29] [30]

- Também podem ser considerados um benzodiazepínico ou um opioide de baixa potência.[19]
- Um rastreamento do estado de ferro baixo deve ser feito, e os medicamentos devem ser revisados. Os medicamentos que podem causar ou agravar a SPI (por exemplo, antidepressivos, anti-histamínicos e metoclopramida) devem ser suspensos, se possível.

#### Sintomas refratários

- A SPI é considerada refratária ou sem resposta clínica à monoterapia com doses toleráveis de gabapentina ou dopamina devido à eficácia reduzida, agravamento ou efeitos adversos.[18] [21] Um dos seguintes agentes pode ser considerado para o tratamento da SPI refratária:

- Uma gabapentina de liberação imediata
- Gabapentina enacarbil (caso não tenha sido testada anteriormente)
- Um agonista dopaminérgico.

Se essa terapia falhar, um opioide adjuvante ou terapia hipnótica são opções.

- Caso o agravamento ou o efeito rebote matutino persista, a monoterapia com opioide ou hipnótico é uma terapia de terceira linha adequada.
- Deve ser considerado o encaminhamento a um especialista em SPI, se disponível, .
- Um rastreamento do estado de ferro baixo deve ser feito, e os medicamentos concomitantes causadores devem ser investigados.[18] [32]

## SPI secundária

Ela pode ocorrer em decorrência da deficiência de ferro, gestação e uremia na insuficiência renal (geralmente em pacientes que fazem hemodiálise). Ela pode sofrer remissão após o tratamento ou resolução desses estados.

Para sintomas que persistem apesar do tratamento ou da resolução da causa subjacente, a combinação carbidopa/levodopa é a opção farmacológica de escolha. Geralmente administrada ao deitar, essa combinação também pode ser tomada durante o dia para eventos como viagens aéreas, viagens longas de carro ou idas ao cinema. Até 70% dos usuários podem desenvolver aumento dos sintomas com este medicamento.

A causa da deficiência de ferro deve ser avaliada em todos os pacientes com ferritina sérica <112 picomoles/L (<50 nanogramas/mL). A terapia de ferro por via oral deve ser iniciada nesses pacientes (ferritina sérica <112 picomoles/L [<50 nanogramas/mL]), e os níveis de ferritina sérica devem ser monitorados.[18] [32] O tratamento com ferro por via oral, caso seja seguro e tolerado, é recomendado para todos os pacientes com SPI com deficiência de ferro ou com ferritina sérica <169 picomoles/L (<75 nanogramas/mL).[14] [15] A adição de vitamina C aumenta a absorção de ferro. Uma revisão sistemática concluiu que a suplementação de ferro possivelmente melhora a gravidade e a agitação da SPI, comparada com o placebo, mas pode fazer pouca ou nenhuma diferença para indivíduos que tomam pramipexol.[33]

A SPI secundária depende das afecções causadoras e, uma vez tratadas, a SPI pode ser curada. Quando os níveis de ferritina voltarem ao normal, o paciente deve ser reavaliado quanto a sintomas de SPI e tratado de acordo com a gravidade dos sintomas.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

| Agudo   |         | ( resumo )   |
|---|---------|--|
| <b>síndrome das pernas inquietas (SPI) primária</b>       |         |  |
| ■ sintomas leves intermitentes                            | 1a      | opções não farmacológicas  |
| ■ sintomas intermitentes, porém problemáticos             | 1a      | opções não farmacológicas  |
|   | 2a      | carbidopa/levodopa + opções não farmacológicas   |
|   | 3a      | opioide de baixa potência + opções não farmacológicas  |
|   | 4a      | hipnóticos + opções não farmacológicas   |
| ■ sintomas diários  | 1a      | gabapentina ou agonista dopaminérgico + opções não farmacológicas                            |
|   | 2a      | opioide de baixa potência + opções não farmacológicas  |
| ■ sintomas refratários                                    | 1a      | mudança para uma gabapentina ou agonista dopaminérgico diferente + opções não farmacológicas |
|   | 2a      | gabapentina ou agonista dopaminérgico + medicamento adjuvante + opções não farmacológicas    |
|   | 3a      | substituição por um opioide ou benzodiazepínico + opções não farmacológicas                  |
| <b>síndrome das pernas inquietas (SPI) secundária</b>     |         |  |
|   | 1a      | tratamento ou resolução da causa subjacente  |
|   | 2a      | carbidopa/levodopa   |
| ■ nível de ferritina <112 picomoles/L (<50 nanogramas/mL) | adjunto | suplementação de ferro   |





## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### síndrome das pernas inquietas (SPI) primária

##### ■ sintomas leves intermitentes

1a

##### opções não farmacológicas

» Em pacientes cujos sintomas não são frequentes nem significativamente problemáticos, as opções de estilo de vida ou atividade são adequadas e incluem massagem, exercício, alongamento e banhos mornos antes de deitar. As pessoas cuja SPI piora com o consumo de nicotina, bebidas alcoólicas ou cafeína devem minimizar o consumo dessas substâncias. O objetivo do tratamento é obter um sono ininterrupto com uma latência mínima.

##### ■ sintomas intermitentes, porém problemáticos

1a

##### opções não farmacológicas

» O tratamento pode ser necessário esporadicamente durante episódios sintomáticos (isto é, das pernas inquietas ou que perturbam o paciente) que não são diários, mas atrasam significativamente o início do sono.

» Inicialmente, pode-se tentar uma abordagem conservadora. Substâncias conhecidas por causar ou piorar a SPI (por exemplo, cafeína, nicotina e bebidas alcoólicas) devem ser minimizadas. Os medicamentos que podem causar ou agravar a SPI (por exemplo, antidepressivos, anti-histamínicos e metoclopramida) devem ser suspensos, se possível. Atividades noturnas que podem ajudar a reduzir os sintomas leves de SPI incluem alongamento, flexão, massagem das áreas afetadas, banhos quentes ou frios ou exercícios leves.

2a

##### carbido<sup>a</sup>/levodopa + opções não farmacológicas

##### Opções primárias

» **carbido<sup>a</sup>/levodopa**: 25/100 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia geralmente administrados ao deitar  
Formulação com liberação controlada também pode ser usada.

» O tratamento pode ser necessário esporadicamente durante episódios sintomáticos

## Agudo

(isto é, das pernas inquietas ou que perturbam o paciente) que não são diários, mas atrasam significativamente o início do sono.

» Carbidopa/levodopa podem ser usadas para a SPI que ocorre de forma intermitente no fim do dia, ao deitar ou ao acordar durante a noite, ou se estiver associada a atividades específicas (por exemplo, viagens de avião, longas viagens de carro ou idas ao cinema).[18]

» Problemas no tratamento com carbidopa/levodopa incluem agravamento dos sintomas nas primeiras horas do dia ou um efeito rebote (sintomas que ocorrem no meio da noite ou cedo pela manhã, após o efeito do medicamento desaparecer). Carbidopa/levodopa devem ser prescritas somente para uso intermitente.[18]

» Substâncias conhecidas por causar ou piorar a SPI (por exemplo, cafeína, nicotina e bebidas alcoólicas) devem ser minimizadas. Os medicamentos que podem causar ou agravar a SPI (por exemplo, antidepressivos, anti-histamínicos e metoclopramida) devem ser suspensos, se possível. Atividades noturnas que podem ajudar a reduzir os sintomas leves de SPI incluem alongamento, flexão, massagem das áreas afetadas, banhos quentes ou frios ou exercícios leves.

» Caso detectada, a deficiência de ferro deve ser tratada, e a causa deve ser avaliada.

### 3a opioide de baixa potência + opções não farmacológicas

#### Opções primárias

» **fosfato de codeína**: 30-60 mg por via oral uma vez ao dia antes de deitar ou durante a noite

#### OU

» **tramadol**: 50-100 mg por via oral uma vez ao dia antes de deitar ou durante a noite

» O tratamento pode ser necessário esporadicamente durante episódios sintomáticos (isto é, das pernas inquietas ou que perturbam o paciente) que não são diários, mas atrasam significativamente o início do sono.

» Opioides parecem ser eficazes no tratamento dos sintomas de SPI por um mecanismo desconhecido. A prescrição deve ser baseada na experiência clínica; deve-se ter cuidado

## Agudo

com a possibilidade de abuso, dependência e eventos adversos.[20] [21]

» Carbidopa/levodopa é interrompida antes de iniciar opioides de baixa potência. A monoterapia medicamentosa é preferencial, e os opioides devem ser tomados apenas durante os períodos de sintomas problemáticos.

» Substâncias conhecidas por causar ou piorar a SPI (por exemplo, cafeína, nicotina e bebidas alcoólicas) devem ser minimizadas. Os medicamentos que podem causar ou agravar a SPI (por exemplo, antidepressivos, anti-histamínicos e metoclopramida) devem ser suspensos, se possível. Atividades noturnas que podem ajudar a reduzir os sintomas leves de SPI incluem alongamento, flexão, massagem das áreas afetadas, banhos quentes ou frios ou exercícios leves.

### 4a hipnóticos + opções não farmacológicas

#### Opções primárias

» **zolpidem**: 5 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia ao deitar quando necessário; 6.25 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia ao deitar quando necessário; doses mais altas podem causar torpor na manhã seguinte e não são recomendadas, especialmente para mulheres

OU

» **zaleplona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

OU

» **temazepam**: 15-30 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

» O tratamento pode ser necessário esporadicamente durante episódios sintomáticos (isto é, das pernas inquietas ou que perturbam o paciente) que não são diários, mas atrasam significativamente o início do sono.

» Os hipnóticos podem ser usados de forma intermitente durante os episódios de sintomas. Os hipnóticos são de dois tipos: benzodiazepínicos (temazepam) e não benzodiazepínicos (zolpidem, zaleplona).

» Os agentes de curta ação, como zolpidem ou zaleplona, também podem ser úteis para tratar a

## Agudo

### ■ sintomas diários

1a

insônia que possa ser relacionada aos sintomas de SPI.

» As substâncias de ação mais longa como o temazepam podem ajudar os pacientes cujos sintomas de SPI ocorrem no meio da noite.<sup>[18]</sup>

» Os hipnóticos podem ajudar a adormecer mais rápido, diminuindo assim o período sintomático enquanto o paciente está acordado.

» Os opioides devem ser interrompidos antes de iniciar o hipnótico.

» Os hipnóticos devem ser usados criteriosamente devido a questões de dependência e habituação.

» Substâncias conhecidas por causar ou piorar a SPI (por exemplo, cafeína, nicotina e bebidas alcoólicas) devem ser minimizadas. Os medicamentos que podem causar ou agravar a SPI (por exemplo, antidepressivos, anti-histamínicos e metoclopramida) devem ser suspensos, se possível. Atividades noturnas que podem ajudar a reduzir os sintomas leves de SPI incluem alongamento, flexão, massagem das áreas afetadas, banhos quentes ou frios ou exercícios leves.

**gabapentina ou agonista dopaminérgico + opções não farmacológicas**

#### Opções primárias

» **gabapentina enacarbil**: 600 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia por volta das 17 horas

**OU**

» **pramipexol**: 0.125 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, 2 horas antes do aparecimento habitual dos sintomas, aumentar em incrementos de 0.125 mg/dia a cada 4-7 dias, máximo de 0.5 mg/dia

**OU**

» **ropinirol**: 0.25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, 2 horas antes do aparecimento habitual dos sintomas, aumentar em incrementos de 0.25 mg/dia a cada 4-7 dias, máximo de 4 mg/dia

**OU**

## Agudo

» **rotigotina transdérmica**: adesivo de 1 mg/24 horas aplicado uma vez ao dia, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 3 mg/24 horas

### Opções secundárias

» **gabapentina**: 100-300 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia no fim do dia inicialmente, aumentar em incrementos de 600 mg/dia a cada 2 semanas, máximo de 1800 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

### OU

» **pregabalina**: 100 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 450 mg/dia

» Para os sintomas diários que atrasam o início do sono e perturbam o paciente, pode ser apropriado o tratamento com medicação diária.

» Os pacientes devem ser tratados inicialmente com gabapentina (gabapentina ou pregabalina).

» A gabapentina enacarbil, um pró-fármaco de gabapentina que tem propriedades de liberação prolongada, é a opção de primeira linha preferida. Ficou comprovado que melhora os sintomas de SPI quando comparada com placebo.<sup>[19] [22] [23] [24] [25] [26] [27]</sup> Ela pode ser uma boa opção para a SPI dolorosa ou a SPI associada a uma dor neuropática comórbida. A gabapentina enacarbil foi aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA para o tratamento de SPI primária. Caso a gabapentina enacarbil não esteja disponível, a gabapentina de liberação imediata ou pregabalina podem ser usadas.<sup>[18]</sup>

» Os agonistas dopaminérgicos podem ser usados em pacientes com SPI muito grave, depressão ou distímia comórbida ou obesidade/síndrome metabólica. O risco de agravamento (sintomas que começam mais cedo) em pacientes que recebem agonistas dopaminérgicos por longos períodos fez com que a gabapentina deixasse de ser o tratamento de primeira linha.<sup>[15] [28]</sup>

» Pramipexol e ropinirol são os agonistas dopaminérgicos por via oral preferenciais para tratamento de SPI primária.<sup>[19] [22] [29] [30]</sup> A rotigotina transdérmica também é eficaz no tratamento de SPI.<sup>[19]</sup>

## Agudo

[31] Ficou demonstrado que os agonistas dopaminérgicos não ergolínicos melhoram a qualidade de vida<sup>1</sup> [A]Evidence e reduzem os sintomas<sup>2</sup> [A]Evidence nos pacientes com SPI. [29] [30]

» Além dos medicamentos, deve-se considerar o seguinte: redução do consumo de substâncias conhecidas que causam ou pioram a SPI (por exemplo, cafeína, nicotina e bebidas alcoólicas). Os medicamentos que podem causar ou agravar a SPI (por exemplo, antidepressivos, anti-histamínicos e metoclopramida) devem ser suspensos, se possível.

» Atividades noturnas que podem ajudar a reduzir os sintomas leves de SPI incluem alongamento, flexão, massagem das áreas afetadas, banhos quentes ou frios ou exercícios leves.

» Caso detectada, a deficiência de ferro deve ser tratada, e a causa deve ser avaliada.

2a

**opioide de baixa potência + opções não farmacológicas**

### Opções primárias

» **fosfato de codeína**: 30-60 mg por via oral uma vez ao dia antes de deitar ou durante a noite

**OU**

» **tramadol**: 50-100 mg por via oral uma vez ao dia antes de deitar ou durante a noite

» Para os sintomas diários que atrasam o início do sono e perturbam o paciente, pode ser apropriado o tratamento com medicação diária.

» Opioides parecem ser eficazes no tratamento dos sintomas de SPI por um mecanismo desconhecido. A prescrição deve ser baseada na experiência clínica; deve-se ter cuidado com a possibilidade de abuso, dependência e eventos adversos. [20] [21]

» O opioide é acrescentado à gabapentina ou ao agonista dopaminérgico. Em seguida, a dose da gabapentina ou do agonista dopaminérgico é reduzida antes de suspender o medicamento.

» Além dos medicamentos, deve-se considerar o seguinte: redução do consumo de substâncias conhecidas que causam ou pioram a SPI (por exemplo, cafeína, nicotina e bebidas alcoólicas).

## Agudo

## ■ sintomas refratários

1a

» Os medicamentos que podem causar ou agravar a SPI (por exemplo, antidepressivos, anti-histamínicos e metoclopramida) devem ser suspensos, se possível.

» Atividades noturnas que podem ajudar a reduzir os sintomas leves de SPI incluem alongamento, flexão, massagem das áreas afetadas, banhos quentes ou frios ou exercícios leves.

**mudança para uma gabapentina ou agonista dopaminérgico diferente + opções não farmacológicas**

**Opções primárias**

» **gabapentina enacarbil**: 600 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia por volta das 17 horas

**OU**

» **pramipexol**: 0.125 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, 2 horas antes do aparecimento habitual dos sintomas, aumentar em incrementos de 0.125 mg/dia a cada 4-7 dias, máximo de 0.5 mg/dia

**OU**

» **ropinirol**: 0.25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, 2 horas antes do aparecimento habitual dos sintomas, aumentar em incrementos de 0.25 mg/dia a cada 4-7 dias, máximo de 4 mg/dia

**OU**

» **rotigotina transdérmica**: adesivo de 1 mg/24 horas aplicado uma vez ao dia, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 3 mg/24 horas

**Opções secundárias**

» **gabapentina**: 100-300 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia no fim do dia inicialmente, aumentar em incrementos de 600 mg/dia a cada 2 semanas, máximo de 1800 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

**OU**

» **pregabalina**: 100 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar, aumentar gradualmente de



## Agudo

acordo com a resposta, máximo de 450 mg/dia

- » Considere encaminhar os pacientes refratários a um especialista em SPI.
- » A SPI é considerada refratária ou sem resposta clínica à monoterapia com doses toleráveis de gabapentina ou dopamina devido à eficácia reduzida, agravamento ou efeitos adversos.[18] [21] Um dos seguintes agentes pode ser considerado: gabapentina enacarbil (caso não tenha sido testada anteriormente); um agonista dopaminérgico; ou uma gabapentina de liberação imediata. Se os sintomas diminuírem com o uso de um desses medicamentos, a dose pode ser reduzida para a menor dose eficaz.
- » Além dos medicamentos, deve-se considerar o seguinte: redução do consumo de substâncias conhecidas que causam ou pioram a SPI (por exemplo, cafeína, nicotina e bebidas alcoólicas). Os medicamentos que podem causar ou agravar a SPI (por exemplo, antidepressivos, anti-histamínicos e metoclopramida) devem ser suspensos, se possível.
- » Caso detectada, a deficiência de ferro deve ser tratada, e a causa deve ser avaliada.
- » Atividades noturnas que podem ajudar a reduzir os sintomas leves de SPI incluem alongamento, flexão, massagem das áreas afetadas, banhos quentes ou frios ou exercícios leves.

### 2a gabapentina ou agonista dopaminérgico + medicamento adjuvante + opções não farmacológicas

#### Opções primárias

- » **gabapentina**: 100-300 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia no fim do dia inicialmente, aumentar em incrementos de 600 mg/dia a cada 2 semanas, máximo de 1800 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas
- ou-
- » **gabapentina enacarbil**: 600 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia por volta das 17 horas
- ou-
- » **pregabalina**: 100 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 450 mg/dia
- ou-

## Agudo

» **pramipexol**: 0.125 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, 2 horas antes do aparecimento habitual dos sintomas, aumentar em incrementos de 0.125 mg/dia a cada 4-7 dias, máximo de 0.5 mg/dia

**-ou-**

» **ropinirol**: 0.25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, 2 horas antes do aparecimento habitual dos sintomas, aumentar em incrementos de 0.25 mg/dia a cada 4-7 dias, máximo de 4 mg/dia

**-ou-**

» **rotigotina transdérmica**: adesivo de 1 mg/24 horas aplicado uma vez ao dia, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 3 mg/24 horas

**--E--**

» **fosfato de codeína**: 30-60 mg por via oral uma vez ao dia antes de deitar ou durante a noite

**-ou-**

» **tramadol**: 50-100 mg por via oral uma vez ao dia antes de deitar ou durante a noite

**-ou-**

» **zolpidem**: 5 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia ao deitar quando necessário; 6.25 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia ao deitar quando necessário; doses mais altas podem causar torpor na manhã seguinte e não são recomendadas, especialmente para mulheres

**-ou-**

» **zaleplona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

**-ou-**

» **temazepam**: 15-30 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

» Considere encaminhar os pacientes refratários a um especialista em SPI.

» Caso a monoterapia de primeira linha para SPI refratária não funcione, um opioide ou hipnótico adjuvante são opções.[19] [23] [24] [29] [30]

» Além dos medicamentos, deve-se considerar o seguinte: redução do consumo de substâncias conhecidas que causam ou pioram a SPI (por exemplo, cafeína, nicotina e bebidas alcoólicas).

» Os medicamentos que podem causar ou agravar a SPI (por exemplo, antidepressivos, anti-histamínicos e metoclopramida) devem ser suspensos, se possível.

» As atividades noturnas que podem ajudar a reduzir os sintomas leves de SPI incluem

## Agudo

3a

alongamento, flexão, massagem das áreas afetadas, banhos quentes ou frios ou exercícios leves.

**substituição por um opioide ou benzodiazepínico + opções não farmacológicas****Opções primárias**

» **fosfato de codeína**: 30-60 mg por via oral uma vez ao dia antes de deitar ou durante a noite

**OU**

» **tramadol**: 50-100 mg por via oral uma vez ao dia antes de deitar ou durante a noite

**OU**

» **zolpidem**: 5 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia ao deitar quando necessário; 6.25 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia ao deitar quando necessário; doses mais altas podem causar torpor na manhã seguinte e não são recomendadas, especialmente para mulheres

**OU**

» **zaleplona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

**OU**

» **temazepam**: 15-30 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

» Considere encaminhar os pacientes refratários a um especialista em SPI.

» Se o agravamento dos sintomas no início do dia continuar ou houver o efeito rebote matinal, o médico deve iniciar o paciente com um opioide ou benzodiazepínico.

» Além dos medicamentos, deve-se considerar o seguinte: redução do consumo de substâncias conhecidas que causam ou pioram a SPI (por exemplo, cafeína, nicotina e bebidas alcoólicas). Os medicamentos que podem causar ou agravar a SPI (por exemplo, antidepressivos, anti-histamínicos e metoclopramida) devem ser suspensos, se possível.

## Agudo

» Atividades noturnas que podem ajudar a reduzir os sintomas leves de SPI incluem alongamento, flexão, massagem das áreas afetadas, banhos quentes ou frios ou exercícios leves.

### síndrome das pernas inquietas (SPI) secundária

#### 1a tratamento ou resolução da causa subjacente

» Ela pode ocorrer em decorrência da deficiência de ferro, gestação e uremia na insuficiência renal (geralmente em pacientes que fazem hemodiálise). Ela pode sofrer remissão após o tratamento ou resolução desses estados.

#### 2a carbidopa/levodopa

##### Opções primárias

» **carbidopa/levodopa**: 25/100 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia ao deitar. Formulação com liberação controlada também pode ser usada.

» Para sintomas que persistem apesar do tratamento ou da resolução da causa subjacente, a combinação carbidopa/levodopa é a opção farmacológica de escolha.

» Geralmente administrada ao deitar, essa combinação também pode ser tomada durante o dia para eventos como viagens aéreas, viagens longas de carro ou idas ao cinema. Até 70% dos usuários podem desenvolver agravamento dos sintomas nas primeiras horas do dia com esse medicamento.

■ nível de ferritina <112 picomoles/L (<50 nanogramas/mL)

#### adjunto suplementação de ferro

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

##### Opções primárias

» **sulfato ferroso**: 325 mg por via oral duas vezes ao dia

##### Opções secundárias

» **carboximaltose férrica**: peso corporal <50 kg: 15 mg/kg por via intravenosa em 2 doses com intervalo de pelo menos 7 dias, máximo de 1500 mg/ciclo do tratamento; peso corporal ≥50 kg: 750 mg por via intravenosa em 2 doses com intervalo de pelo menos 7 dias, máximo de 1500 mg/ciclo do tratamento

## Agudo

» A causa da deficiência de ferro deve ser avaliada em todos os pacientes com ferritina sérica <112 picomoles/L (<50 nanogramas/mL). A terapia de ferro por via oral deve ser iniciada nesses pacientes (ferritina sérica <112 picomoles/L [<50 nanogramas/mL]), e os níveis de ferritina sérica devem ser monitorados.[18] [32]

» O tratamento com ferro por via oral, caso seja seguro e tolerado, é recomendado para todos os pacientes com SPI com deficiência de ferro ou com ferritina sérica <169 picomoles/L (<75 nanogramas/mL).[14] [15] A adição de vitamina C aumenta a absorção de ferro. Uma revisão sistemática concluiu que a suplementação de ferro possivelmente melhora a gravidade e a agitação da SPI, comparada com o placebo, mas pode fazer pouca ou nenhuma diferença para indivíduos que tomam pramipexol.[33]

» Caso o ferro por via oral não seja tolerado ou seja contraindicado, ou os níveis de ferritina sejam inadequados após 12 semanas de tratamento oral, pode-se considerar a suplementação de ferro por via intravenosa (por exemplo, carboximaltose férrica).

» A SPI secundária depende das afecções causadoras e, uma vez tratadas, a SPI pode ser curada. Quando os níveis de ferritina voltarem ao normal, o paciente deve ser reavaliado quanto a sintomas de SPI e tratado de acordo com a gravidade dos sintomas.

## Novidades

### Ferro intravenoso

Uma maneira mais rápida de reabastecer os depósitos de ferro e impedir as complicações gastrointestinais do tratamento com ferro por via oral. Não é usado comumente.

### Magnésio

Magnésio foi relatado como um tratamento efetivo para síndrome das pernas inquietas (SPI) em um pequeno ensaio clínico aberto.<sup>[34]</sup>

## Recomendações

### Monitoramento

Nos pacientes com deficiência de ferro que fazem suplementação dessa substância, a ferritina deve ser monitorada a cada 3 a 6 meses.<sup>[18]</sup> Um alvo de ferritina sérica  $\geq 169$  picomoles/L ( $\geq 75$  nanogramas/mL) pode ser adequado.<sup>[14]</sup> <sup>[15]</sup>

### Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser aconselhados a reduzir o consumo de bebidas alcoólicas, cafeína e nicotina. Eles podem ser encaminhados para grupos de apoio e informações ao paciente, que podem ser encontrados nos sites da Restless Legs Syndrome Foundation ou da RLS-UK/Ekbom Syndrome Association. [\[Restless Legs Syndrome Foundation\]](#) [\[RLS-UK/Ekbom Syndrome Association\]](#)

## Complicações

| Complicações   | Período de execução | Probabilidade |
|--|---------------------|---------------|
| insônia de iniciação e manutenção  | variável            | alta          |
| Podem resultar da SPI e causar mais sonolência durante o dia. Infelizmente, a sonolência elevada pode piorar os sintomas de SPI, causando um ciclo de feedback positivo. A insônia, se aguda, é manejada tratando os sintomas da SPI. Se não for tratada, a insônia pode se tornar crônica e persistir apesar do tratamento de SPI, e terá que ser tratada como uma entidade separada. |                     |               |

## Prognóstico

Os sintomas da SPI primária tendem a progredir em gravidade e frequência com a idade. Se a gravidade e a frequência da SPI piorarem, pode resultar em insônia de iniciação e manutenção, causando ainda mais sonolência durante o dia. Infelizmente, a sonolência elevada pode piorar os sintomas de SPI, causando um ciclo de feedback positivo.

A SPI secundária depende das afecções causadoras e, uma vez tratadas, pode ser curada.

## Diretrizes de diagnóstico

### Internacional

#### Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria

**Publicado por:** International Restless Legs Syndrome Study Group

**Última publicação em:**  
2014

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### European guidelines on management of restless legs syndrome

**Publicado por:** European Federation of Neurological Societies;  
European Neurological Society; European Sleep Research Society

**Última publicação em:**  
2012

### Internacional

#### Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation

**Publicado por:** International Restless Legs Syndrome Study Group;  
European Restless Legs Syndrome Study Group; Restless Legs  
Syndrome Foundation

**Última publicação em:**  
2016

#### Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children

**Publicado por:** International Restless Legs Syndrome Study Group

**Última publicação em:**  
2016

#### The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW)

**Publicado por:** International Restless Legs Syndrome Study Group

**Última publicação em:**  
2006

### América do Norte

#### Treatment of restless legs syndrome in adults

**Publicado por:** American Academy of Neurology

**Última publicação em:**  
2016



## América do Norte

### Willis-Ekbom Disease Foundation revised consensus statement on the management of restless legs syndrome

**Publicado por:** Medical Advisory Board of the Willis-Ekbom Disease Syndrome Foundation

**Última publicação em:** 2013

### The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults - an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses

**Publicado por:** American Academy of Sleep Medicine

**Última publicação em:** 2012

## Recursos online

1. [Restless Legs Syndrome Foundation](#) (*external link*)
2. [RLS-UK/Ekbom Syndrome Association](#) (*external link*)

## Nível de evidência

1. Qualidade de vida relacionada à saúde: há evidências de alta qualidade de que os agonistas dopaminérgicos não ergolínicos melhoram a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com síndrome das pernas inquietas (SPI), em comparação com o placebo.[\[29\]](#)

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

2. Gravidade dos sintomas: há evidências de alta qualidade de que os agonistas dopaminérgicos não ergolínicos reduzem a gravidade dos sintomas de síndrome das pernas inquietas (SPI), em comparação com o placebo.[\[30\]](#)

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

## Artigos principais

- Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology*. 1996 Dec;47(6):1435-41. [Resumo](#)
- Phillips B, Hening W, Britz P, et al. Prevalence and correlates of restless legs syndrome: results from the 2005 National Sleep Foundation Poll. *Chest*. 2006 Jan;129(1):76-80. [Resumo](#)
- Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults - an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep*. 2012 Aug 1;35(8):1039-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, et al. Practice guideline summary: treatment of restless legs syndrome in adults - report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016 Dec 13;87(24):2585-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Zucconi M, Ferri R, Allen R, et al. 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 Mar;7(2):175-83. [Resumo](#)

## Referências

1. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria - history, rationale, description, and significance. *Sleep Med*. 2014 Aug;15(8):860-73. [Resumo](#)
2. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology*. 1996 Dec;47(6):1435-41. [Resumo](#)
3. Van De Vijver DA, Walley T, Petri H. Epidemiology of restless legs syndrome as diagnosed in UK primary care. *Sleep Med*. 2004 Sep;5(5):435-40. [Resumo](#)
4. Phillips B, Young T, Finn L, et al. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med*. 2000 Jul 24;160(14):2137-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Phillips B, Hening W, Britz P, et al. Prevalence and correlates of restless legs syndrome: results from the 2005 National Sleep Foundation Poll. *Chest*. 2006 Jan;129(1):76-80. [Resumo](#)
6. Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep*. 1994 Dec;17(8):739-43. [Resumo](#)

7. Murtagh FE, Addington-Hall J, Higginson IJ. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007 Jan;14(1):82-99. [Resumo](#)
8. Manconi M, Govoni V, De Vito A, et al. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology.* 2004 Sep 28;63(6):1065-9. [Resumo](#)
9. Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol.* 2001 Mar;18(2):128-47. [Resumo](#)
10. Yasuda T, Nishimura A, Katsuki Y, et al. Restless legs syndrome treated successfully by kidney transplantation - a case report. *Clin Transpl.* 1986:138. [Resumo](#)
11. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1996 Sep;28(3):372-8. [Resumo](#)
12. Wetter TC, Stiasny K, Kohnen R, et al. Polysomnographic sleep measures in patients with uremic and idiopathic restless legs syndrome. *Mov Disord.* 1998 Sep;13(5):820-4. [Resumo](#)
13. Callaghan N. Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology.* 1966 Apr;16(4):359-61. [Resumo](#)
14. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med.* 2018 Jan;41:27-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol.* 2018 Nov;17(11):994-1005. [Resumo](#)
16. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003 Mar;4(2):121-32. [Resumo](#)
17. Allen RP, Earley CJ. Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale. *Sleep Med.* 2001 May;2(3):239-42. [Resumo](#)
18. Silber MH, Becker PM, Earley C, et al. Willis-Ekbom Disease Foundation revised consensus statement on the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2013 Sep;88(9):977-86. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults - an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep.* 2012 Aug 1;35(8):1039-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. de Oliveira CO, Carvalho LB, Carlos K, et al. Opioids for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 29;(6):CD006941. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Silber MH, Becker PM, Buchfuhrer MJ, et al. The appropriate use of opioids in the treatment of refractory restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2018 Jan;93(1):59-67. [Resumo](#)

22. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, et al. Practice guideline summary: treatment of restless legs syndrome in adults - report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016 Dec 13;87(24):2585-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Lal R, Ellenbogen A, Chen D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study to assess the pharmacokinetics, efficacy, and safety of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 2012 Jul-Aug;35(4):165-73. [Resumo](#)
24. Hayes WJ, Lemon MD, Farver DK. Gabapentin enacarbil for treatment of restless legs syndrome in adults. *Ann Pharmacother*. 2012 Feb;46(2):229-39. [Resumo](#)
25. Bogan RK, Bornemann MA, Kushida CA, et al; XP060 Study Group. Long-term maintenance treatment of restless legs syndrome with gabapentin enacarbil: a randomized controlled study. *Mayo Clin Proc*. 2010 Jun;85(6):512-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Walters AS, Ondo WG, Kushida CA, et al; XP045 Study Group. Gabapentin enacarbil in restless legs syndrome: a phase 2b, 2-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neuropharmacol*. 2009 Nov-Dec;32(6):311-20. [Resumo](#)
27. Lee DO, Ziman RB, Perkins AT, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and tolerability of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2011 Jun 15;7(3):282-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Garcia-Borreguero D, Cano-Pumarega I. New concepts in the management of restless legs syndrome. *BMJ*. 2017 Feb 27;356:j104. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Talati R, Phung OJ, Mather J, et al. Effect of non-ergot dopamine agonists on health-related quality of life of patients with restless legs syndrome. *Ann Pharmacother*. 2009 May;43(5):813-21. [Resumo](#)
30. Baker WL, White CM, Coleman CI. Effect of nonergot dopamine agonists on symptoms of restless legs syndrome. *Ann Fam Med*. 2008 May-Jun;6(3):253-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Zucconi M, Ferri R, Allen R, et al. 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 Mar;7(2):175-83. [Resumo](#)
32. Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R, et al. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med*. 2009 Oct;10(9):973-5. [Resumo](#)
33. Trotti LM, Becker LA. Iron for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 4;(1):CD007834. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Hornyak M, Voderholzer U, Hohagen F, et al. Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. *Sleep*. 1998;21:501-505. [Resumo](#)

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

| Estilo do BMJ Best Practice |       |
|-----------------------------|-------|
| Numerais de 5 dígitos       | 10,00 |
| Numerais de 4 dígitos       | 1000  |
| Numerais < 1                | 0.25  |

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 13, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK



# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Nitun Verma, MD, MBA**

Sleep Physician

AC Wellness, Cupertino, CA

DIVULGAÇÕES: NV declares that he has no competing interests.

---

**Clete A. Kushida, MD, PhD, RPSGT**

Acting Medical Director

Stanford Sleep Medicine Center, Director, Stanford Center for Human Sleep Research, Associate Professor, Stanford University Medical Center, Stanford Sleep Medicine Center, Redwood City, CA

DIVULGAÇÕES: CAK has received research grant support from XenoPort, the manufacturer of gabapentin enacarbil, and is an author of a number of references cited in this topic.

### // Colegas revisores:

---

**Magdolna Hornyak, MD**

Associate Professor

Interdisciplinary Pain Center and Department for Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany

DIVULGAÇÕES: MH declares that she has no competing interests.

---

**Teofilo Lee-Chiong, MD**

Professor of Medicine

Head of Division of Sleep Medicine, Department of Medicine, National Jewish Health, Denver, CO

DIVULGAÇÕES: TLC declares that he has no competing interests.