

A síndrome das pernas inquietas geralmente responde bem à terapêutica farmacológica. Esta é habitualmente iniciada quando a frequência e gravidade dos sintomas interferem com a qualidade de vida.



Síndrome das pernas inquietas

DATA 2022-12-22 AUTOR Ana Paula Mendes, *Farmacêutica do CIM*

A síndrome das pernas inquietas (SPI), também denominada doença de Willis-Ekbom,^{1,5} caracteriza-se por uma necessidade imperiosa de mover as pernas, frequentemente em resposta a sensações desagradáveis²⁻¹¹ – disestesias,^{2,5,7,9} com alívio transitório proporcionado pelo movimento.^{1,5,7,8,10,11}

De acordo com estudos efetuados em populações europeias e norte-americanas, a prevalência da SPI será de 5-15%,^{1,3,7,10} mas estima-se que os casos com significado clínico sejam 2-3%.^{1,5,9,10} A sua prevalência é superior no sexo feminino^{1,3,5,7,9,10} e aumenta com a idade.^{1,4,7,9,10} Na SPI de apresentação mais precoce (idade < 45 anos) existe frequentemente historial familiar.^{3,5,10}

Fisiopatologia

As causas da SPI não são inteiramente compreendidas,^{1,3,7,11} apesar de terem sido identificadas diversas alterações a nível do sistema nervoso central (SNC) e periférico.^{1,7}

A alteração do SNC mais consistentemente implicada na SPI é um défice nas reservas de ferro,^{1,3-5,7,8,10} o que sugere uma perturbação dos mecanismos homeostáticos que regulam o influxo e/ou efluxo celular de ferro^{1,8} ou a desregulação do seu transporte através da barreira hematoencefálica.^{5,10} Alterações nos sistemas dopaminérgicos,^{1,3,5,7,8,10} na fisiologia circadiana, na função talâmica,^{1,7} bem como noutros neurotransmissores, também têm sido implicadas.^{1,8} A nível periférico identificaram-se alterações hiperalgésicas e anomalias da função microvascular nas pernas.¹

Em cerca de metade dos casos de SPI existe historial familiar,^{1,8,11} o que sugere uma causa genética,^{1,3,5} apesar de não terem sido identificadas mutações específicas.^{1,5}

Manifestações clínicas

Como anteriormente referido, o sintoma marcante da SPI consiste numa necessidade imperiosa de mover os membros inferiores, acompanhada de, ou em resposta a sensações desagradáveis ou desconfortáveis, geralmente percecionadas numa zona profunda da perna, entre o joelho e o tornozelo.^{1,5,10}

As sensações podem ser difíceis de caracterizar,^{1,10} o que pode conduzir a relutância em abordar a questão junto do profissional de saúde.¹⁰ Os termos habitualmente utilizados por indivíduos com SPI para descrever os seus sintomas incluem: necessidade de mover,¹ sensação de algo a rastejar,^{1,3,4,10} ou trepar^{1,3-5} sensação de formigueiro,^{1,5,11}

inquietação, caibras, tensão, desconforto,^{1,10} sensação de choque elétrico,^{1,10,11} sensação de puxar, prurido,^{1,3,4} entre outros.

Os sintomas manifestam-se principalmente ao final do dia, à noite e durante períodos de inatividade,^{1,3-8,10} podendo inclusive interferir com atividades como participar em reuniões, assistir a espetáculos,^{3,5} ou viajar.^{5,7} O movimento^{1,3,5-8,10} ou manobras como esfregar, pressionar ou fazer estiramentos^{1,3} proporcionam alívio transitório. Os sintomas tipicamente afetam ambas as pernas.^{5,10} Com menor frequência, em casos mais graves, pode haver envolvimento dos membros superiores.^{1,3,7,10,11} Raramente, podem ser afetadas as regiões perineal ou abdominal inferior.⁷

A SPI está habitualmente associada a perturbações do sono^{3,6,8} e, em cerca de 80% dos casos,^{3-5,7} a movimentos involuntários e espasmódicos das pernas, que ocorrem durante o sono, denominados movimentos periódicos dos membros.^{1,3-11}

A frequência e a intensidade dos sintomas são muito variáveis.^{5,8,10}

A **SPI intermitente** caracteriza-se pela manifestação de sintomas com uma frequência média inferior a duas vezes por semana no ano transato, com pelo menos cinco episódios ao longo da vida.

A **SPI persistente crónica** caracteriza-se pela ocorrência de sintomas, na ausência de tratamento, em média duas vezes por semana ao longo do ano transato.^{4,6,8,10}

As consequências mais comuns da SPI incluem a redução da quantidade e qualidade do sono,^{3-5,7,9-11} com afetação do rendimento profissional e escolar,^{4,5,7,9-11} depressão,^{1,5,7-9,11} ansiedade^{1,5,9,11} e diminuição da qualidade de vida relacionada com a saúde.^{3-5,7,9,10} Tem sido apontada como fator de risco para algumas doenças cardiovasculares¹ e parece associada a risco aumentado de suicídio.^{1,8}

Fatores de risco

A SPI pode ser considerada primária ou secundária.^{1,3,5,9} As principais situações associadas à SPI incluem a deficiência em ferro,^{1,5,8,9,11} a insuficiência renal crónica e a gravidez.^{1,3,5,8,9,11} São também referidas neuropatia,^{1,5} esclerose múltipla,^{1,11} e doença de Parkinson.^{1,4,5}

Alguns **fármacos** têm sido identificados como causa, ou fator exacerbante dos sintomas de SPI.^{1-3,6,8,11} Incluem:

- Antagonistas dopaminérgicos,^{2,10} incluindo fármacos antipsicóticos^{1,3-6,8,11} e antieméticos,^{1,4,5,6-8} entre os quais proclorperazina,^{1,5} cloropromazina^{1,7} e metoclopramida.^{1,5,6,8}

Síndrome das pernas inquietas

DATA 2022-12-22 | AUTOR Ana Paula Mendes, Farmacêutica do CIM

- Anti-histamínicos, particularmente os sedativos de primeira geração,^{1,2,4-8,10,11} como a difenidramina,^{1,3,10} a clorofeniramina e a hidroxizina,¹ ou antiveriginosos.⁴
- Antidepressores,^{1-3,5-8,11} nomeadamente os tricíclicos, ISRS e IRSN^{1,3,6,7} e a mirtazapina.^{1,7}

O bupropiom apresenta menor propensão a induzir ou agravar a SPI,^{4,6-8} podendo ser considerado para tratamento da depressão nestes indivíduos.⁸

O **diagnóstico** da SPI é clínico, com base em critérios definidos por sociedades científicas,^{1,3-5,7,10} após exclusão de outras possíveis explicações clínicas.^{4,7}

O **tratamento** da SPI tem como objetivo a redução ou eliminação dos sintomas, a melhoria do sono, da qualidade de vida⁵⁻⁷ e da capacidade funcional diurna.⁶

Terapêutica não farmacológica

As abordagens não farmacológicas devem ser propostas a todos os indivíduos,^{4,10} podendo ser suficientes para alívio sintomático em casos ligeiros.^{4,6,7} Na presença de sintomas mais graves, podem limitar a necessidade de medicação.⁶

Consistem essencialmente em **estratégias comportamentais**,^{6,7} suportadas por experiência clínica ou por pequenos ensaios aleatorizados.⁶ Incluem:

- Atividades de estimulação mental em períodos de inatividade ou aborrecimento, como fazer palavras cruzadas.^{3,6,8,11}
- Prática regular de exercício moderado.^{2-7,11}
- Testar o efeito de cessar o consumo de cafeína^{3,5-8} e de álcool.^{2,4-6,8}
- Banho frio ou quente dos membros afetados.^{1,3-5,11}
- Massagens aos membros afetados.^{3,5-7,11}
- Aplicação de calor.^{3,5,7}
- Fazer alongamentos.^{1,4,5}
- Evicção de possíveis fatores agravantes, como os **fármacos** supra referidos^{2,3,5-8,10} e a **privação de sono**.^{2,3,6,7} Devem ser seguidos os princípios gerais da higiene do sono,^{3,5,6,8} bem como avaliar e tratar eventuais distúrbios do sono que possam contribuir para os sintomas.^{6,8}

Algumas abordagens **terapêuticas complementares ou alternativas** têm sido utilizadas na SPI, mas a qualidade da evidência é baixa: ioga,^{5,6} acupuntura,⁴⁻⁶ aparelhos de compressão pneumática,^{4-6,8} técnicas de neuroestimulação e neuromodulação^{4,6} e suplementação com vitaminas ou minerais.^{5,8}

Suplementação com ferro

Uma vez que a deficiência sistémica em ferro pode exacerbar a SPI,^{4,7,8,10} o seu nível deve ser avaliado em todos os indivíduos recentemente diagnosticados,^{4,8,10} ou previamente estabilizados que reportem agravamento dos sintomas.^{4,10}

A avaliação dos níveis séricos (ao não ser possível avaliar os níveis de ferro no SNC)^{4,10} consiste na determinação das concentrações séricas de ferritina e da saturação da transferrina.^{4,6,10} Se a ferritina sérica for $\leq 75 \mu\text{g/L}$ ou se a saturação da transferrina for inferior a 20%,^{6,7} recomenda-se a suplementação com formulações orais.^{4,6,7,10} Uma vez que a ferritina sérica é um marcador inflamatório de fase aguda,^{6,8,10} a saturação da transferrina pode ser uma medida mais exata de

níveis baixos de ferro em indivíduos com alterações inflamatórias agudas ou crónicas.^{6,8}

A administração intravenosa deve ser reservada para situações de má absorção, intolerância ao ferro oral, sintomas moderados a graves apesar da suplementação oral, ou necessidade de uma correção mais rápida, devido à gravidade dos sintomas.⁶⁻⁸ Deve ser realizado controlo analítico cerca de três meses após o início da suplementação.^{4,7} Caso a normalização dos valores de ferro não proporcione melhoria clínica, devem ser consideradas outras abordagens terapêuticas.^{6,7}

Terapêutica farmacológica

A SPI geralmente responde bem à terapêutica farmacológica.^{6,7} Esta é habitualmente iniciada quando a frequência e gravidade dos sintomas interferem com a qualidade de vida.⁴ A seleção da terapêutica depende de diversos fatores, incluindo a gravidade da doença, idade, comorbilidades (dor, depressão, ansiedade, entre outras), efeitos adversos e preferências do indivíduo.^{4,6,7} As principais classes farmacológicas usadas incluem ligandos dos canais do cálcio alfa-2-delta, ou gabapentinóides, fármacos dopaminérgicos, opioides⁴⁻⁶ e benzodiazepinas.^{5,6}

SPI intermitente

Indivíduos com sintomas intermitentes podem experimentar alívio somente com abordagens não farmacológicas.^{6,8} Outros, contudo, podem necessitar de terapêutica farmacológica ocasionalmente.^{6,7} Pode ser utilizada uma abordagem preventiva, antes de situações de imobilidade, como p. ex. viagens ou procedimentos médicos.⁷

As opções incluem a associação levodopa-carbidopa, benzodiazepinas (BZD)⁶⁻⁸ ou agonistas dos recetores benzodiazepínicos e opioides em baixa dosagem.^{6,8}

A **carbidopa-levodopa** demonstrou proporcionar melhoria sintomática em diversos ensaios aleatorizados de pequena dimensão. Contudo, o seu uso tem vindo a diminuir à medida que o risco de aumento (ver infra) tem sido melhor caracterizado.⁶ Devido ao seu rápido início de ação^{6,8} e tolerabilidade em dose baixa,⁶ constitui uma opção razoável para toma ocasional.^{6,8}

É a opção menos sedativa e de escolha para toma diurna. Também pode ser tomado ao deitar ou a meio da noite.⁶ As doses preconizadas são meio a um comprimido da dosagem 100 mg/25 mg^{6,8,10} em casos noturnos, ou associados a fatores desencadeantes específicos, como permanecer sentado por períodos prolongados.^{6,8} Devem ser evitadas doses de levodopa superiores a 200 mg/dia, para reduzir o risco de aumento.⁶ A toma de formulações de libertação prolongada antes de deitar pode ser útil para aliviar os sintomas de SPI que causam despertares noturnos.^{6,8}

A terapêutica pontual é geralmente bem tolerada.^{6,7} Efeitos adversos comuns como náusea,^{6,7,10} tonturas e sonolência são geralmente ligeiros e melhoram ao longo do tempo.^{6,7} Pode ainda ocorrer o ressurgimento de sintomas no início da manhã, ou na segunda metade da noite.^{6,8}

O uso intermitente de **BZD**⁶⁻⁸ ou de **agonistas benzodiazepínicos** antes de deitar pode ser considerado,^{6,8} especialmente se estiver presente outra causa para perturbação do sono.⁸ A BZD mais estudada é o clonazepam,^{6,7} apesar de os estudos serem de pequena dimensão.⁶ A sua longa duração de ação pode resultar

Síndrome das pernas inquietas

DATA 2022-12-22 | AUTOR Ana Paula Mendes, Farmacêutica do CIM

em mais efeitos adversos, como desequilíbrio noturno, sedação ou dificuldades cognitivas matinais. Fármacos de curta duração de ação, como o zolpidem podem ser úteis para insónia inicial relacionada com a SPI. Contudo, foi reportada uma elevada incidência de casos de sonambulismo e de outros efeitos adversos com a sua utilização neste contexto.^{6,8}

Os **opioides** são tipicamente reservados para SPI moderada a grave, mas alguns indivíduos com sintomas intermitentes podem beneficiar com o uso ocasional de um opioide de baixa potência,^{6,8,10} como a codeína (30-90 mg, com paracetamol) ou tramadol (50-100 mg).^{8,10} Podem surgir obstipação ou náuseas.⁸ Os agonistas dopaminérgicos^{6,8,10} ou os gabapentinoides¹⁰ não são opção na SPI intermitente devido ao seu longo tempo para início de ação.^{6,8,10}

SPI crónica persistente

O tratamento diário apenas deve ser iniciado quando a frequência e intensidade dos sintomas impactem significativamente a qualidade de vida.¹⁰ Sugere-se iniciar o tratamento preferencialmente com um gabapentinoide – pregabalina gabapentina, ou gabapentina enacarbil (não disponível em Portugal), ao invés de um agonista dopaminérgico – pramipexol, ropinirol ou rotigotina. Esta preferência baseia-se na elevada frequência de aumento^{4,6,7,10} associada aos agonistas dopaminérgicos, bem como devido ao risco de alterações no controlo de impulsos.^{6-8,10} Os dados comparativos entre ambas as classes são limitados, mas apontam para uma eficácia equivalente.⁶

Gabapentinoides.

O seu mecanismo de ação na SPI é desconhecido.⁶ Ao contrário dos agonistas dopaminérgicos, não parecem acarretar o risco de aumento com o uso a longo prazo.^{4,6} Por outro lado, podem proporcionar benefício adicional em indivíduos com comorbilidades como dor crónica, insónia, ansiedade,^{3,4,6,8} doença de Parkinson,⁶ ou história prévia de alterações no controlo de impulsos.³

Os efeitos adversos da classe incluem sonolência diurna,^{8,10} tonturas, desequilíbrio e alterações cognitivas,^{6,8} bem como edema das pernas e aumento de peso, e são mais frequentes em indivíduos mais velhos.⁶⁻⁸ Podem ainda estar associados a depressão,⁸ com aumento do risco de ideação suicida,⁶⁻⁸ o que requer monitorização.^{6,7} Têm sido reportados casos de uso abusivo.^{6,8}

A **pregabalina** deve ser iniciada numa dose de 50-75 mg/dia,^{6,8,10} tomada uma a duas horas antes do início habitual dos sintomas. A dose eficaz na SPI é geralmente entre 150-450 mg/dia.^{6,8}

A **gabapentina** pode ser iniciada numa dose de 100-300 mg^{6,8,10} uma a duas horas antes do início habitual dos sintomas,^{6,8} com ajustes baseados na resposta e tolerância.⁶ A dose eficaz habitual é 900-2400 mg/dia,^{6,10} podendo ser necessárias doses múltiplas^{6,8,10} para melhorar a sua absorção.^{8,10}

Agonistas dopaminérgicos.

O pramipexol, o ropinirol e a rotigotina, são eficazes no tratamento da SPI^{3,4,6,8} e são considerados como opções razoáveis para primeira linha na presença de risco aumentado de efeitos adversos com os gabapentinoides,^{4,6-8} como indivíduos com obesidade e

suas complicações, historial de depressão moderada a grave, doenças associadas a instabilidade na marcha,^{4,6,7} insuficiência respiratória^{6,7} ou historial de adição.⁶

A eficácia é semelhante para os três fármacos, e a seleção é tipicamente baseada na preferência individual quanto à via de administração, custo e presença ou não de sintomas diurnos.⁶ Todos devem ser usados na dose mais baixa que permita controlar os sintomas e não excedendo as doses recomendadas,^{4,6,8,10} que são inferiores às indicadas na doença de Parkinson, de modo a reduzir o risco de aumento.^{6,8,10}

Os efeitos adversos iniciais mais comuns com os agonistas dopaminérgicos são náusea, atordoamento e fadiga,^{6,8,10} geralmente ligeiros e que se resolvem em 10-14 dias. Efeitos menos frequentes incluem congestão nasal, obstipação, insónia, edema das pernas^{6,8} e alterações reversíveis do estado mental (confusão, psicose).⁶ Sonolência diurna excessiva pode ocorrer com doses mais altas, manifestando-se ocasionalmente por adormecimento súbito.^{6,8} Tal como reportado com o uso na doença de Parkinson, o tratamento com agonistas dopaminérgicos pode estar associado a um aumento do risco de perturbações do controlo de impulsos, como jogo patológico, ingestão alimentar e compras compulsivas, e hipersexualidade inapropriada compulsiva.^{6,8,10} Caso os agonistas dopaminérgicos sejam usados, é necessário um acompanhamento rigoroso, de modo a detetar os primeiros sinais de aumento.^{6,7,10}

A dose inicial recomendada para o **pramipexol** é de 0,125 mg/dia,^{6,8,10} tomada cerca de duas horas antes do início habitual dos sintomas. Pode ser aumentada em 0,125 mg a cada 2-3 dias, dependendo da resposta e tolerância. Na maioria dos casos obtém-se benefício com doses de 0,5 mg, ou inferiores.^{6,8} A dose máxima recomendada 0,75 mg/dia.¹⁰

A dose inicial recomendada para o **ropinirol** é de 0,25 mg/dia,^{6,10} tomada cerca de 90 minutos antes do início habitual dos sintomas. Pode ser aumentada em 0,25 mg a cada 2-3 dias, até obtenção de resposta. A maioria dos indivíduos requer pelo menos 2 mg, podendo ser necessárias doses até 4 mg,^{6,8} a dose máxima recomendada.¹⁰

A **rotigotina** é formulada em sistema transdérmico com libertação durante 24 horas.^{6,8} É habitualmente iniciada na dose de 1 mg/24 horas e titulada até um máximo de 3 mg/24 horas.^{6,8,10} É geralmente reservada para indivíduos com sintomas ao longo do dia, que beneficiam de cobertura ao longo de 24 horas, ou com aumento com os agonistas dopaminérgicos orais.⁶ As reações no local de aplicação são os efeitos adversos mais comuns.^{6,8}

SPI refratária

Consiste em SPI que não responde a monoterapia com doses toleráveis de um agonista dopaminérgico ou de um gabapentinoide devido a diminuição de eficácia, aumento, ou efeitos adversos. Nesta situação há que reavaliar os níveis de ferro, rever o estilo de vida, a medicação concomitante e a adesão ao tratamento. Devem ser investigadas outras perturbações do sono e ser considerada a possibilidade de aumento.^{6,8} Nestes casos, o tratamento deve ser conduzido por um especialista,^{6,7} sendo as principais opções a utilização de associações, ou alterar a terapêutica para um opioide em dose baixa.⁶

Síndrome das pernas inquietas

DATA 2022-12-22 | AUTOR Ana Paula Mendes, Farmacêutica do CIM

Opioides. Desconhece-se o seu mecanismo de ação.⁶ Podem ser eficazes no tratamento da SPI refratária, particularmente em indivíduos que não responderam a outros tratamentos.^{4,6,7} A seleção de um fármaco específico deve ser individualizada.^{6,8} É razoável iniciar com um opioide de baixa potência, como a codeína ou o tramadol, (ver supra) apesar de a maioria dos indivíduos vir a necessitar de um opioide mais potente.^{6,7} O tratamento deve ser iniciado com a dose mais baixa possível; as doses efetivas na SPI são muito inferiores às utilizadas no tratamento da dor crónica.⁶

São habitualmente utilizadas a oxycodona^{4,6,7} e a metadona.^{4,6,7,10} Podem ser de eleição formulações com maior duração de ação e libertação controlada, para uma cobertura adequada e menor risco de sintomas de ricochete no final do intervalo terapêutico.^{6,8} A associação oxycodona + naloxona de libertação prolongada mostrou benefício num ensaio aleatorizado e está aprovada nesta indicação.^{5,10} Os efeitos adversos dos opioides incluem obstipação, náuseas, prurido, desequilíbrio,^{6,8} retenção urinária, sonolência diurna, disfunção cognitiva,⁸ fadiga, sudorese, depressão e exacerbação da apneia do sono.⁶ O potencial de adição parece ser baixo na ausência de historial de abuso de substâncias.^{6,8}

Aumentação

A aumentação caracteriza-se por um aumento generalizado nos sintomas de SPI após um benefício terapêutico inicial, que não é justificado por outros fatores.^{5,10} É uma complicação comum da terapêutica dopaminérgica de longa duração. Manifesta-se por agravamento sintomático com aumento das doses de medicação, aparecimento mais precoce dos sintomas – tarde ou mesmo final da manhã, aumento da sua intensidade, menor latência para início dos sintomas após inatividade, menor duração de ação do fármaco ou alastramento dos sintomas para os braços, ou tronco.^{2,5,6,8,10} O risco de aumentação é maior com doses diárias mais elevadas e maior duração de uso.^{4,6,8,10}

O risco de aumentação com os agonistas dopaminérgicos é inferior ao da associação levodopa-carbidopa,^{5,6,10} mas significativo.⁶ Foi também reportada com o tramadol.^{6,8}

Deve ser distinguida de efeito ricochete no final da duração de efeito das doses, tolerância, progressão natural da doença e

fatores exacerbantes.^{2,6,10} A utilização dos fármacos dopaminérgicos de modo intermitente pode reduzir o risco de aumentação.⁶

A abordagem à aumentação inclui:

- Reavaliar os níveis de ferro, com início de suplementação caso estejam baixos.^{2,5,6,10}
- Revisão da medicação concomitante^{2,5,6} ou de alterações ao estilo de vida que possam estar a exacerbar os sintomas.^{2,6}
- Ajustar a dosagem: em casos ligeiros, a dose do agonista dopaminérgico pode ser dividida em uma dose noturna e uma mais precoce,^{2,4,6,8,10} ou pode ser antecipada a administração.^{2,4,10} Caso seja ineficaz, pode efetuar-se um aumento modesto na dose,^{2,6,8} sem exceder a dose máxima recomendada.²
- Mudar de uma formulação de libertação imediata (pramipexol ou ropinirol) para uma transdérmica de libertação prolongada – rotigotina.^{2,4,6,8,10}
- Substituir os agonistas dopaminérgicos por gabapentinóides.^{2,4,6,8,10}
- Em caso de sintomas contínuos e graves, adicionar um fármaco adjuvante, como um opioide de longa duração de ação em dose baixa, pode ser uma opção.^{2,6} Pode ser considerado um opioide de elevada potência em casos muito graves.^{2,4}

Papel do farmacêutico

É importante que o farmacêutico esteja alertado para esta síndrome, que se pensa estar subdiagnosticada, de modo a poder encaminhar adequadamente utentes que se apresentem na farmácia com queixas compatíveis.⁵ No caso de utentes sob tratamento é importante informar sobre o horário correto para a toma da medicação^{5,10} e incentivar a adesão à terapêutica, bem como monitorizar o surgimento de fenómenos como a tolerância ou a aumentação, ou a presença de fatores agravantes, como alguns medicamentos.⁵ A revisão da medicação, incluindo medicamentos não prescritos, pode ajudar a identificar os implicados.¹⁰ Deve ainda ser reforçado o benefício da adoção de medidas relacionadas com o estilo de vida.⁵

Referências bibliográficas

1. Ondo WG. Clinical features and diagnosis of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults. UpToDate®, topic last updated: May 18, 2022. Disponível em: www.uptodate.com
2. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelman JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med.* 2016 May; 21: 1-11. doi: 10.1016/j.sleep.2016.01.017.
3. Mansur A, Castillo PR, Rocha Cabrero F, Bokhari SRA. Restless Legs Syndrome. 2022 Sep 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan– [acedido a 20-12-2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430878/>
4. Kim, E.S., Lyseng-Williamson, K.A. Choose treatment for restless legs syndrome based on patient and drug characteristics. *Drugs Ther Perspect.* 2020; 36(10): 435-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40267-020-00773-3>
5. Síndrome de Pernas Inquietas (SPI). *Panorama Actual Med.* 2016; 40(397): 881-92.
6. Silber MH. Management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in

- adults. UpToDate®, topic last updated: Jun 29, 2022. Disponível em: www.uptodate.com
7. Borges P, Lopes D. Síndrome das Pernas Inquietas: Abordagem nos Cuidados de Saúde Primários. *Gazeta Médica.* 2022 [acedido a 20-12-2022]; 9(1): 49-54. Disponível em: <https://www.gazetamedica.pt/index.php/gazeta/article/view/513/362>
8. Silber MH, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Koo BB, Manconi M, Winkelman JW; Scientific and Medical Advisory Board of the Restless Legs Syndrome Foundation. The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm. *Mayo Clin Proc.* 2021 Jul; 96(7): 1921-1937. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.12.026.
9. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W, Trenkwalder C, 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): 2585-2593. doi: 10.1212/WNL.0000000000003388
10. Wijemanne S, Ondo W. Restless Legs Syndrome: clinical features, diagnosis and a practical approach to management. *Pract Neurol.* 2017 Dec; 17(6): 444-452. doi: 10.1136/practneurol-2017-001762.
11. Syndrome des jambes sans repos. *Premiers Choix Prescrire.* Actualization: juillet 2022.