Susana Cristina Lerosa Telles

Análise da participação da medula espinal na Síndrome das Pernas Inquietas e nos Movimentos Periódicos dos Membros

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Neurologia
Orientador: Prof. Dr. Gerson Chadi

São Paulo
2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Telles, Susana Cristina Lerosa
Análise da participação da medula espinal na Síndrome das Pernas Inquietas e nos Movimentos Periódicos dos Membros / Susana Cristina Lerosa Telles. -- São Paulo, 2009.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Neurologia.
Área de concentração: Neurologia.
Orientador: Gerson Chadi.

Descritores: 1.Medula espinal 2.Traumatismos da medula espinal/fisiopatologia 3.Síndrome das Pernas Inquietas/etiologia 4.Síndrome das Pernas Inquietas/fisiopatologia 5.Mioclonia 6.Parassonias

USP/FM/SBD-373/09

Susana Cristina Lerosa Telles

Análise da participação da medula espinal na Síndrome das Pernas Inquietas e nos Movimentos Periódicos dos Membros

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Neurologia
Orientador: Prof. Dr. Gerson Chadi

São Paulo
2009

Dedico esta dissertação a todos os profissionais de saúde que cuidaram de mim na minha longa jornada. Dedico em especial à Mara Gabrilli que me inspirou e sempre vou admirar.

Agradeço à Dra. Rosana Cardoso Alves e ao Prof. Dr. Gerson Chadi por me ajudarem em todo o processo da elaboração, execução e finalização do projeto.

Agradeço a Fisioterapeuta Ana Paula e ao Dr. Fogaça por me ajudarem no projeto.

Agradeço à Jéssica, André, Rafaela, Jackie, Érika e Bruna por sua amizade que floresceu ao longo deste projeto.

Agradeço ao Prof. Vicente pela dedicação à área de fisioterapia do sono e pela sua amizade.

Agradeço à Profa. Clarice pelo interesse na fisioterapia do sono.

Agradeço a todos os voluntários que apesar de dificuldade de locomoção vieram realizar o exame.

Agradeço aos técnicos do Fleury que me ajudaram em muitas horas.

Agradeço a Sandra, meu oráculo acadêmico que me aconselhou ao longo desse mestrado.

Agradeço ao meu namorado e a minha família.

Sumário

Lista de siglas
Lista de figuras
Lista de tabelas
Resumo
Summary

Sumário

1. Introdução....1
2. Objetivos....3
3. Revisão de literatura....4
3.1. Epidemiologia de PLM e SPI....4
3.2. Características clínicas da PLM....4
3.2.1. Sintomas da PLM....4
3.2.2. Diagnóstico da PLM....5
3.3. Genética....6
3.4. PLM nos pacientes com lesão medular....6
3.5. Características clínicas da SPI....8
3.5.1. Sintomas da SPI....8
3.5.2. Diagnóstico da SPI....8
3.6. Aspectos evolutivos do CPG....12
3.7. Neurofarmacologia na medula espinal com PLM....15
3.8. Disfunções de neurotransmissores na SPI e PLM....18
3.8.1. Agentes dopaminérgicos....19
3.8.2. Ferro....21
3.8.3. Opióides....23
3.9. Outras evidências para o CPG humano....24
3.9.1. Passos automáticos....24
3.9.2. Passos automáticos na morte cerebral....25
3.9.3. FRA e CPG....26
3.10. Neuroplasticidade a serviço da reabilitação....26
4. Métodos....29
4.1. Tipo de pesquisa....29
4.2 .População estudada....29
4.3. Período de estudo....30
4.4. Período e tipo de segmento....30
4.5. Variáveis analisadas....30
4.5.1. Índice PLM....30
4.5.2. Escala adaptada de SPI....31
4.5.3. Escala de Sonolência de Epworth....31
4.5.4. Idade....31
4.5.5. Tempo de latência....31
4.5.6. Tempo de coleta....31
4.5.7. Eficiência do sono....32
4.5.8. Índice de despertares....32
4.5.9. Índice de despertares relacionados ao PLM....32
4.5.10. Índice PLM REM....32
4.5.11. Índice PLMNREM....33
4.5.12. Avaliação ASIA....33
4.6. Métodos empregados na coleta de dados....33
4.6.1. Assinatura do termo de consentimento....33

4.6.2. Avaliação clínica inicial....33
4.6.3. Avaliação fisioterapêutica....33
4.6.4. Polissonografia....34
4.7. Métodos empregados na mensuração das variáveis....35
4.7.1. Questionário adaptado da SPI....35
4.7.2. Escala de Sonolência de Epworth....35
4.7.3. Índice PLM....35
4.7.4. Avaliação ASIA....35
4.8. Determinantes do tamanho da amostra....36
4.9. Modalidade de amostragem....36
4.10. Critérios de inclusão e exclusão....36
4.10.1. Critérios de inclusão....36
4.10.2. Critérios de exclusão....36
4.11. Métodos estatísticos empregados....36
5. Resultados....39
5.1. Caracterização da amostra da pesquisa....39
5.2. Frequência de PLM em cada grupo....43
5.3. Sonolência excessiva diurna em cada grupo....46
5.4. Frequência de SPI em cada grupo....48
5.5. Exemplos de polissonografia....50
5.6. Microdespertares em cada grupo....52
5.7. Tempo de coleta, eficiência do sono e tempo de latência....54
6. Discussão....58
6.1. Epidemiologia da lesão medular no Brasil....58
6.2. Teoria da origem do PLM....59
6.3. A localização do CPG em humanos....59
6.4. PLM versus espasticidade....61
6.5. PLM versus sonolência excessiva diurna....62
6.6. Hipótese do mecanismo da dor na SPI nos pacientes com lesão medular....63
6.7. Interpretação do estímulo nocivo pelos centros nervosos superiores....65
6.8. Apresentação de SPI e PLM no grupo controle....66
6.9. Microdespertares e conexão medular. 67
6.10. Eficiência do sono e tempo de latência....68
6.11. Utilização do conhecimento de SPI para reabilitação....69
7. Conclusões....72
8. Anexos....73
8.1. Anexo A....73
8.2. Anexo B....77
8.3. Anexo C....78
8.4. Anexo D....81
8.5 .Anexo E....82
9. Referências....84
.

Lista de siglas

AMPA: receptor α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazole-4-ácido propiônico
ASIA: American Spinal Cord Injury Association
CPG: gerador central de padrão
EEG: eletroencefalograma
FRA: aferentes do reflexo flexor
GABA: ácido gama-amino-butírico
IRLSSG: Grupo de estudo internacional de Síndrome das Pernas Inquietas
PET: Tomografia por emissão de pósitrons
PLM: Movimentos Periódicos dos Membros
PLMW: Movimentos Periódicos dos Membros em Vigília
SPI: Síndrome das Pernas Inquietas

Lista de figuras

Figura 1- Boxplot de idade da amostra em cada grupo.....41

Figura 2- Representação gráfica de níveis e tipos de lesão medular da amostra.....41

Figura 3- Boxplot do tempo de lesão medular dos indivíduos da pesquisa.....42

Figura 4 - Representação gráfica comparativa do índice PLM nos dois grupos.....45

Figura 5 - Representação gráfica da relação entre escala de Epworth e índice PLM.....46

Figura 6 – Representação gráfica da frequência de SPI na amostra.....49

Figura 7 – Grupamento de PLM.....50

Figura 8- PLM associado à microdespertar.....51

Figura 9 – Representação gráfica de índice de despertar relacioando a PLM nos grupos controle e lesão medular.....52

Figura 10 – Boxplot representando tempo de latência no grupo controle, paraplégicos e tetraplégicos.....56

Lista de tabelas

Tabela 1 - Grupos experimentais da pesquisa.....39
Tabela 2 - Pacientes, lesões medulares e suas respectivas causas.....40
Tabela 3 - Distribuição de frequências de PLM.....43
Tabela 4 – Classificação dos indivíduos diagnosticados com PLM.....44
Tabela 5 - Comparação entre PLM índice NREM e PLM índice REM em LM.....45
Tabela 6 – Distribuição de frequências das classes de sonolência segundo a Escala de Epworth.....47
Tabela 7 – Distribuição da frequência de SPI na amostra.....48
Tabela 8 – Comparação de índice de despertar relacionado a PLM entre grupos controle e lesão medular.....52
Tabela 9 - Estatísticas descritivas e valores de p para tempo de coleta da polissonografia.....54
Tabela 10 – índice de despertares de cada grupo.....54
Tabela 11- Estatísticas descritivas e valores de p para eficiência do sono.....55
Tabela 12- Análises estatísticas do tempo de latência entre cada subgrupo de LM.....57

Telles SCL. *Análise da participação da medula espinal na Síndrome das Pernas Inquietas* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2009. 93p.

INTRODUÇÃO: Os Movimentos Periódicos dos Membros (PLM) são movimentos repetitivos, estereotipados, que ocorrem principalmente nos membros inferiores e associam-se freqüentemente à Síndrome das Pernas Inquietas (SPI), na qual os pacientes relatam necessidade de mover os membros, geralmente associada a desconforto que pode ser exacerbado com a inatividade e piora no fim da tarde ou à noite. PLM são relatados em pacientes com lesão medular, indicando um componente medular da desordem. Neste trabalho, PLM e SPI são analisados em pacientes com lesão medular. MÉTODOS: Neste estudo observacional realizado entre novembro de 2007 e novembro de 2008, comparou-se achados polissonográficos, Escala de Sonolência de Epworth, Questionário de Síndrome das Pernas Inquietas, entre 2 grupos de indivíduos com idade de 18 a 40 anos, sem outros distúrbios de sono: Grupo Controle (GC) e Grupo Lesão Medular (LM). RESULTADOS: LM contou com 9 homens e GC tinha 8 homens e 8 mulheres. Não houve diferença significativa entre as idades de cada grupo: LM com 28 ±7,382 anos e CG com 24,38 ± 4,031 anos. O grupo LM caracterizou-se por 3 lesões cervicais ASIA A, 5 lesões torácicas A e 1 lesão torácica B avaliados através da avaliação American Spinal Cord Injury Association ASIA, com tempo de lesão variando de 1 ano e 1 mês a 5 anos e 2 meses, com mediana de 4, 615 anos; as causas de lesão medular foram acidente de motocicleta (86,44%), mergulho (6,78%) e queda de bicicleta (6,78%). 77,80% de LM apresenta Movimentos Periódicos dos Membros (PLM) em comparação com 31,30% de GC (p=0,04; IC95% = 1,2-51,2). Não houve diferença significativa na gravidade de PLM entre os grupos (p>0,05). Em LM, não houve diferença significativa entre PLM índex NREM e PLM índex REM (p= 0,05). Na avaliação de sonolência, não houve diferença significativa entre os grupos (p>0,05); não houve correlação entre PLM e sonolência excessiva diurna (r= 0,02). LM apresentou 100% de frequência de SPI contra 17% de GC (p < 0,0001). Não houve diferença significativa entre os grupos na gravidade da SPI (p>0,05). Em relação ao número de microdespertares, não houve diferença significativa entre os grupos (p>0,05). Não houve diferença significativa entre os grupos na comparação de eficiência de sono (p>0,05), porém o subgrupo dos tetraplégicos de LM apresentou 9,97±2,17 minutos de tempo de latência enquanto o GC apresentou 3,65±2,43 minutos (p=0,01). CONCLUSÕES: a SPI e o PLM são mais frequentes em lesados medulares que na população em idade de 18 a 40 anos sem outros distúrbios de sono associados, o que pode sugerir que PLM e SPI estejam relacionados ao Centro Gerador de Padrão Medular.

Telles SCL. *Analysis of the participation of spinal cord in Restless Legs Syndrome* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2009. 93p.
INTRODUCTION: The Periodic Leg Movements (PLM) are repetitive, stereotyped movements that occur mainly in legs and are frequently associated to Restless Legs Syndrome (RLS) in which patients refer the need to move the limbs, usually associated to discomfort that might worse with inactivity and worse in the evening or night. PLM are reported in patients with spinal cord injury thus indicating a spinal component in the disorder. In this research PLM were analyzed in spinal cord injury patients. METHODS: In this observation study performed from November 2007 to November 2008, polysomnographic findings, Epworth Sleepiness Scale Score and an adapted form of International Restless Legs Syndrome Scale Score were compared between 2 groups formed by 18 to 40 years old volunteers without any other sleep disturbances: Control Group (CG) and Spinal Cord Injury Group (SCIG). RESULTS: The SCIG was composed by 9 men and the CG was composed by 8 men and 8 women. There was no statistically significant difference in ages of each group: SCIG 28 ±7,382 years and CG 24,38 ± 4,031 years. The SCGI group was characterized by 3 A cervical spinal cord injury (SCI), 5 A thoracic SCI and 1 B thoracic SCI classified according to American Spinal Cord Injury Association (ASIA) evaluation, presenting from 1 year and 1 month to 5 years and 2 months of injury time, with median of 4,615 years. The SCI were caused by motorcycle accident (86,44%), shallow water diving (6,78%) and bicycle fall (6,78%). In SCIG 77,80% presented PLM while 31,30% presented PLM in CG (p=0,041; CI95% = 1,2-51,2). There wasn´t significant difference in PLM severity between groups (p>0,05). In SCIG there wasn´t significant difference between PLM index NREM and PLM index REM (p>0,05). There wasn´t correlation between PLM and excessive diurnal somnolence (r=0,02). SCGI presented 100% of RLS comparing to 17% in CG (p < 0,0001). There was no significant difference in RLS severity between groups (p>0,05). There was no significant difference in arousal index between groups (p>0,05).There was no significant difference in sleep efficiency (p>0,05), however the subgroup of tetraplegic patients in SCIG presented 9,97±2,17 minutes while CG presented 3,65±2,43 minutes of sleep onset time (p=0,01). CONCLUSIONS: RLS and SPI are more recurrent in SCI patients than in general population from 18 to 40 years old without any other sleep disturbances. This might suggest that PLM and RLS are related to Spinal Cord Central Pattern Generator.

1. Introdução

A Síndrome dos Movimentos Periódicos dos Membros (PLM) é caracterizada por episódios periódicos de movimentos repetitivos e estereotipados dos membros, os quais ocorrem durante o sono. Os movimentos ocorrem nas pernas e consistem de extensão do hálux, flexão do tornozelo e algumas vezes do quadril. Movimentos semelhantes podem ocorrer nos membros superiores (Medicine, 2001). Esta ocorrência em pacientes com lesão medular leva à teoria que sugere a origem espinal destes movimentos, que podem ocorrer durante o sono não - REM (NREM) e REM, devido à interrupção das vias inibitórias espinais relacionadas ao REM, produzindo a desinibição do gerador espinal (Dickel et al, 1994).

A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) é uma condição neurológica caracterizada por uma necessidade de movimentar as pernas ou braços, geralmente associada à parestesia que ocorre em repouso, piorando no fim da tarde e durante a noite e atenuada com atividade motora (Michaud et al, 2002a). A maioria dos pacientes com SPI também apresenta PLM. Quase 50% dos pacientes referem sintomas de PLM nos braços; nestes casos a SPI é considerada mais grave (Michaud et al, 2000). Alguns pacientes descrevem as sensações como desconfortáveis e desagradáveis, enquanto 50% dos pacientes referem dor. Por outro lado, alguns não sentem nenhum componente sensorial, apenas a necessidade de mover as pernas. Os pacientes referem dificuldade de dormir ou acordar logo após o início do

sono com sensações desagradáveis nas pernas. Freqüentemente, os pacientes também apresentam sonolência excessiva diurna, fadiga e sonolência devido à fragmentação do sono (Montplaisir et al, 1997). Apesar da ausência sensibilidade em pacientes com lesão medular ASIA A, os sujeitos referem sensações de desconforto em membros inferiores, o que levou-nos à investigação da SPI nesses pacientes.

O tema foi escolhido pelo desconhecimento fisiopatológico da SPI e pela possibilidade de indicar neuroplasticidade em humanos com lesão medular.

O campo tratado nesta pesquisa foi sono em seres humanos com lesão medular, síndrome das pernas inquietas e movimentos periódicos dos membros durante o ano de 2007 e 2008.

A polissonografia foi adotada como método pois é o exame padrão ouro para detecção de distúrbios de sono. A classificação de tipo de lesão medular American Spinal Cord Injury Association (ASIA) foi utilizada por seu uso internacionalmente reconhecido para comparação com outros trabalhos da área. A escala de Síndrome das Pernas Inquietas foi desenvolvida por um grupo internacional de estudo de Síndrome das Pernas Inquietas (*IRLSS- International Restless Legs Syndorme Study Group*) e validada para língua portuguesa, sendo útil para comparação com outros trabalhos; a Escala de Sonolência de Epworth foi utilizada por ser internacionalmente reconhecida e validada para língua portuguesa.

2. Objetivos

2.1. *Geral:* comparar a frequência dos PLM e SPI em indivíduos com lesão medular crônica e grupo controle em indivíduos de 18 a 40 anos.

2.2. Específicos:

2.2.1. Correlacionar o nível de sonolência pela escala de Epworth nos controles e nos pacientes com lesão medular.

2.2.2. Avaliar a gravidade da SPI nos dois grupos.

2.2.3. Avaliar a gravidade da PLM nos dois grupos.

3. Revisão da literatura

3.1. *Epidemiologia de PLM e SPI*

Lavigne e Montplaisir (1994), na pesquisa baseada em população de 2019 canadenses, relatam 15% dos indivíduos com atraso no sono devido à inquietação nas pernas e 10% com sensações desagradáveis nas pernas ao despertar do sono. As porcentagens são maiores para canadenses de origem francesa do que de origem inglesa, sugerindo um fator genético.

Estudos mais recentes usando questionários e amostras da população sugerem uma prevalência maior. De acordo com Barriere et al (2005), SPI tem prevalência de 18,5% em adultos. Estudos recentes de prevalência confirmam que a SPI é comum em populações do Nordeste e Oeste europeu e a prevalência pode ser diminuída em populações asiáticas.

PLM pode ser mais comum em populações jovens do que se pensava anteriormente, particularmente em crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, e apesar da alta freqüência de PLM persistir, a gravidade não aumenta com o tempo (Picchietti et al, 1998, 1999). A prevalência aumenta com a idade, com uma estimativa de 9% a 20% dos pacientes afetados serem idosos (Spiegelhalder e Hornyak, 2008).

3.2.*Características clínicas da PLM*

3.2.1. Sintomas de PLM

Quando a PLM é vista em pacientes que se queixam de insônia de início de noite ou insônia de manutenção é chamada de Síndrome dos

Movimentos Periódicos dos Membros. Neste caso, a PLM é responsável por sono não restaurador e sonolência excessiva diurna relatada pelos pacientes. A maioria dos autores concluiu que a PLM tem pouco impacto no sono noturno e na vigília diurna (Leissner e Sandelin, 2002), apesar de alguns estudos sugerirem que a PLM pode estar associada a queixas de sono.

3.2.2. Diagnóstico de PLM

O diagnóstico de laboratório do sono é baseado em contagem de PLM. Os métodos de gravação e contagem de PLM foram resumidos por Coleman (1982). De acordo com os critérios normais, uma seqüência de PLM é contada apenas se faz parte de uma série de quatro ou mais movimentos de pernas consecutivos com duração de 0,5 a 5 segundos com um intervalo entre movimentos de 4 a 90 segundos. Um índice de PLM (número de PLM por hora de sono) maior que cinco em uma noite de sono é considerado patológico. O número de PLMs varia de noite para noite, especialmente nos indivíduos com queixas de sono menos severas. O PLM forma grupamentos em episódios, cada um dos quais duram vários minutos ou horas. Em geral, estes episódios são mais numerosos na primeira metade da noite, mas eles podem ocorrer durante todo o período de sono. O diagnóstico sempre inclui eletroencefalografia, eletrooculografia, eletromiografia submentoniana e eletromiografia bilateral dos músculos tibiais anteriores. O registro eletrográfico de um único movimento pode variar de uma contração sustentada a várias contrações em seqüência com

uma freqüência de aproximadamente 5 Hz. PLMS (PLM durante o sono) são freqüentemente associadas com sinais de EEG (eletroencefalograma) de despertar, que apresentam durações curtas, insuficientes para marcar uma época como vigília e são denominados microdespertares. O índice PLM não apresenta relação direta com o número de microdespertares (Leissner e Sandelin, 2002).

3.3. *Genética*

Existem algumas evidências a respeito de um suposto componente hereditário na PLM. Um artigo recente mostrou associação entre uma variante de seqüência no cromossomo 6p e PLM em coortes distintas da Islândia e dos Estados Unidos em sujeitos com SPI e suas famílias (Stefansson et al, 2007). Assim, o PLM serviria como um marcador biológico hereditário ou um endofenótipo para SPI.

Um artigo de Winkelmann et al (2002) demonstrou que a SPI está associada a um gene de desenvolvimento de membros, o MEIS1. Nesta mesma pesquisa, associou-se à SPI o gene BTBD9 e variantes que produziam fatores de transcrição importantes para a SPI. Os autores comentam que ainda podem ser realizadas pesquisas para descobrir novos genes ligados à SPI. Provavelmente há expressividade variável na SPI familiar, com formas frusta e autossômica dominante da doença (Walters et al, 1990).

3.4. *PLM nos pacientes com lesão medular*

Desde a primeira teoria neural de CPG (gerador central de padrão) proposta por Graham Brown através de seus experimentos com gatos (Brown, 1914), a evidência mais forte da ação do CPG humano ocorre em pacientes com lesão medular. De acordo com Brown, quando um neurônio (meio-centro) é ativado, este inibe o outro de maneira sincrônica com a ativação de seu próprio efetor. Porém, o outro meio-centro, quando ativo, inibe o primeiro meio-centro, que por sua vez não consegue realizar sua inibição com a mesma força, portanto a ativação do outro vai aumentar mais ainda. Ele nomeou este fenômeno de aumentação progressiva da excitação pelo processo de inibição mútua. Aplicar esta teoria para os pacientes lesados medulares e PLM é bem razoável, mas não apresenta muitas evidências. Os poucos estudos disponíveis são na sua maioria discussões de caso e o CPG humano não foi localizado ou ativado na mesma maneira que em gatos (Barriere et al, 2005).

Mello et al. (1995) verificaram a presença de queixas de distúrbios de sono em pacientes com lesão medular. A amostra foi composta por sujeitos que praticavam exercícios físicos regularmente em comparação a sujeitos que não praticavam atividade física. Os esportistas apresentaram uma prevalência de 72% de movimentos de pernas, comparado a não esportistas, com 38%. Tais movimentos podem estar relacionados com PLM.

Existem muitas outras teorias que tentam explicar o PLM em pacientes com lesão medular, que também apresentam poucas evidências para apoiá-las. Em resumo, não se sabe se o PLM seria uma conseqüência da ausência das eferências para a medula espinal, que causaria um aumento na excitabilidade dos motoneurônios ou se é um fenômeno primário vindo de um suposto gerador localizado dentro da medula espinal.

Se sua origem estiver no sistema nervoso central superior, não se sabe se estes movimentos anormais se correlacionariam com estágio do sono (Dickel et al, 1994), concentração relativa de ferro no núcleo rubro (Allen et al, 2001), falta de ferro no sangue em decorrência de anemia ou desordens de neurotransmissores de ação central (Barriere et al, 2005).

Se sua origem for intrínseca à medula espinal, a ação dos neurotransmissores na medula espinal poderia ser uma das causas de PLM. Um ponto importante a se salientar é que uma teoria não exclui a outra, pois pode haver vários eventos simultâneos que podem levar à PLM não apenas na lesão medular, mas em todos os outros pacientes com esse distúrbio.

3.5. *Características clínicas da SPI*

3.5.1. Sintomas da SPI

SPI é uma desordem caracterizada por sensações desagradáveis nas pernas que geralmente ocorrem antes de dormir e que causam uma vontade quase irrestível de mover as pernas (ICSD, 2001).

3.5.2. Diagnóstico da SPI

O diagnóstico da SPI é baseado na avaliação clínica do paciente. Em 1995, foi criado um consenso a partir de um grande Grupo de Estudo Internacional de SPI a respeito dos critérios essenciais para diagnóstico da Síndrome das Pernas Inquietas. Este grupo definiu quatro características clínicas necessárias para diagnóstico (critérios mínimos). A formulação final dos critérios mínimos foi publicada (Allen et al, 2003).

Há quatro critérios para diagnosticar SPI:

I- impulso de movimentar as pernas, normalmente acompanhado por sensações desconfortáveis e desagradáveis nas pernas.

II- impulso de movimentar as pernas que iniciam ou pioram durante períodos de repouso ou inatividade como ficar deitado ou sentado.

III- necessidade de movimentar que é parcialmente ou totalmente aliviada pelo movimento, como caminhar ou alongar-se ao menos enquanto durar a atividade.

IV- necessidade de movimentar ou sensações desagradáveis que pioram no fim da tarde ou durante a noite.

Além desses quatro critérios essenciais, existem características clínicas de apoio que não são essenciais, porém podem auxiliar em diagnósticos duvidosos, como história familiar de SPI e resposta a medicações dopaminérgicas.

Em crianças, o critério diagnóstico para SPI é diferente (Allen et al, 2003). Elas têm que apresentar todos os critérios diagnósticos essenciais estabelecidos para adultos, além de:

1- a criança tem que descrever o desconforto nas pernas em suas próprias palavras ou

2- a criança tem que apresentar um ou mais das seguintes características: distúrbio do sono, índice de PLM maior que cinco por hora de sono, ou um progenitor ou irmão com SPI.

Parece haver uma conexão próxima entre dores de crescimento e SPI (Brenning, 1960). Provavelmente há uma relação entre SPI, PLM e déficit de atenção-hiperatividade. Foram realizadas duas séries de polissonografias em um estudo, e 26% a 64% das crianças com déficit de atenção-hiperatividade apresentavam incidência aumentada de história pessoal e familiar de SPI. Também, aproximadamente 44% das crianças com PLM apresentam déficit de atenção-hiperatividade (Picchietti et al, 1998, 1999). Em pesquisas clínicas e em consultório, a quantificação de PLM é utilizada regularmente para diagnosticar SPI. Michaud et al (2002a) realizaram um estudo de 100 pacientes com SPI e 50 sujeitos controles normais, no qual 84% dos pacientes apresentaram um índice de PLM maior que cinco e 70% apresentaram um índice de PLM maior que 10, comparado com 36% e 18%, respectivamente nos sujeitos controle. Os pacientes também apresentaram um índice de PLM associado com sinais de microdespertares. Neste estudo,

um índice de PLM maior que sete apresentou uma sensibilidade de 78% e uma especificidade de 76% no diagnóstico de SPI. A quantificação de PLM em vigília (PLMW) apresentou mais sensibilidade (87%) e especificidade (80%) na diferenciação de pacientes com SPI dos sujeitos controles.

Montplaisir et al (1997) relataram que quase 50% dos pacientes com SPI também referem sintomas de PLM nos membros superiores. Em outro estudo (Chabli et al, 2000), registros polissonográficos mostraram a presença de movimentos periódicos dos braços durante a vigília em aproximadamente dois terços destes pacientes, porém, apenas uma pequena quantidade de pacientes com queixa de parestesia nos braços apresentou PLM superiores durante o sono.

Além dos registros polissonográficos, outros testes como o chamado Teste da Imobilização Forçada (Michaud et al, 2002a) e uma escala de 10 pontos têm sido utilizados para avaliar a SPI (Allen et al, 2003).

PLM deve ser diferenciado de outras desordens motoras como mioclonia relacionada ao sono, síndrome das pernas dolorosas e dos artelhos, cãibras noturnas, acatisia induzida por neurolépticos, condições vasculares ou claudicação neurogênica intermitente, que são causas freqüentes de dor ou desconforto nas pernas, mas têm sinais clínicos diferentes em comparação com a SPI (Aloe et al, 2007).

Em diagnósticos duvidosos, a investigação médica deve incluir duas noites consecutivas de registros polissonográficos, um exame clínico das

funções sensitivas e motoras, eletromiografia e estudos de condução nervosa se houver suspeita de neuropatia periférica ou radiculopatia. Além disso, tem que ser testada a dosagem sérica de ferro, saturação de ferro, níveis de ferritina, folato e vitamina B12 (Aloe et al, 2007).

3.6. *Aspectos evolutivos do CPG*

Graham Brown propôs o seguinte: quando as relações geográficas entre animais e meio ambiente permanecessem sem modificação durante um longo período, ocorreria uma asfixia local do neurônio eferente – o centro primitivo- e uma ativação dos efetores, mesmo que descoordenada, serviria para levar o animal a uma nova região na qual a deficiência de materiais nutritivos seria compensada. Com a evolução, o centro nervoso primitivo se fechou; a asfixia local do ambiente não afetaria diretamente os centros nervosos e seu lugar seria tomado pelo estímulo sanguíneo (fome), que age até nas formas superiores (Brown, 1914). Ainda é difícil explicar como padrões mais complexos realizados por muitas articulações diferentes com múltiplos movimentos seriam controlados e executados por um sistema isolado como o CPG. Ainda mais improvável seria que tudo ocorresse em um CPG baseado apenas no modelo de Brown. Muitas pesquisas apontam para sistemas mais complexos em vertebrados e invertebrados.

O primeiro modelo de CPG encontra-se nos invertebrados. O estômago do caranguejo é composto de músculos estriados controlados por um CPG localizado dentro do gânglio estomatogástrico do caranguejo. O

sistema é controlado por substâncias neuromodulatórias extrínsecas, que podem modificar ou ativar padrões motores específicos. Os neurotransmissores mais importantes neste caso são a serotonina para neuromodulação e a acetilcolina para neurotransmissão mais rápida. Por outro lado, o molusco *Tritonia diomedia* utiliza apenas serotonina para ativar o nado de fuga quando é atacado por uma estrela do mar predatória (Katz, 1998).

Já nos vertebrados, os neuromoduladores são responsáveis por flexibilidade comportamental nos CPGs. Há dois mecanismos principais através dos quais ocorre este fenômeno: a combinação das propriedades intrínsecas da membrana, como a habilidade de gerar potenciais de platô ou repercussão pós-inibitória, ou interações entre membros do circuito do gerador central de padrão. Por exemplo, nos girinos, o ato de nadar requer eferências excitatórias contínuas que se originam nos neurônios do romboencéfalo e excitam uns aos outros através da liberação simultânea de glutamato e acetilcolina, causando atividade persistente no grupo inteiro de neurônios. O GABA (ácido gama-amino-butírico) inibe o ácido nítrico e age como um modulador do padrão de nado e da liberação de outros moduladores como a noradrenalina (Dickinson, 2006).

A complexidade aumenta no controle do sistema respiratório dos mamíferos. Neste caso, o gerador de padrão é chamado Complexo de Bötzinger, onde os CPGs são controlados por dois tipos de neurônios

marca-passo, com descarga elétrica sustentada por correntes elétricas diferentes: de sódio (marca-passo insensível ao cádmio) e corrente iônica Ca^{2+}-dependente não específica (marca-passo sensível ao cádmio), além de muitas interações sinápticas. Este sistema está sujeito à neuromodulação por várias aminas e peptídeos diversos como o 5HT, norepinefrina, substância P e acetilcolina funcionando através de receptores muscarínicos de acetilcolina (Dickinson, 2006).

A questão permanece para a medula espinal de mamíferos. Através de técnicas genéticas, muitos neurônios foram identificados como sendo parte de um suposto CPG em ratos. Cinco classes de células progenitoras originaram motoneurônios e quatro classes de interneurônios ventrais (VO-3) formarão circuitos reflexos ou locomotores no rato adulto. O mapeamento é o seguinte (Gordon e Whelan, 2006): células VO são interneurônios comissurais glutamatérgicos ou glicinérgicos/ GABAérgicos, V1 são interneurônios inibitórios que formam uma população heterogênea e ao menos uma parte deles é responsável pela velocidade do ritmo. As células V2 são interneurônios proprioespinais que se projetam através de vários segmentos, e eles podem estar envolvidos na coordenação de flexo-extensão. As células V3 são interneurônios comissurais glutamatérgicos que podem agir nos padrões de coordenação.

Então, em ordem evolutiva, surgem os primatas, colocados no topo da evolução. Vilensky e O´Connor (1997) discutiram o aspecto evolutivo do

CPG em uma revisão partindo de experimentos realizados em esteiras em um mico com lesão completa em nível T8. Eles apontam a alta probabilidade que a locomoção em macacos seja baseada em CPG da medula espinal, porém diferentes espécies podem requerer outros tipos de estimulação para acionar o CPG. Trata-se de entender que os primatas precisam de apoio total do corpo após a lesão espinal, diferente de gatos ou cães espinalizados que conseguem sustentar o próprio corpo após uma lesão espinal. É possível que o CPG humano seja ainda mais difícil de estimular.

As mudanças neuroanatômicas durante a evolução dos primatas comentadas por Heffner e Masterton (1983) também devem ser levadas em conta. No trato córticoespinal houve uma redução no número de sinapses entre o neocórtex e os motoneurônios espinais que inervam os dedos. Também houve uma extensão das eferências do neocórtex após a intumescência cervical. Tais características neuroanatômicas podem ser facilmente traduzidas na teoria da cefalização crescente ao longo da evolução. A melhora na coordenação motora digital tem simultaneamente como causa e conseqüência mais chances de condições de sobrevivência mais favoráveis no ambiente. O custo foi a submissão da medula espinal ao neocórtex em uma escala maior do que é vista nas outras espécies.

3.7. *Neurofarmacologia na medula espinal com PLM*

O CPG locomotor dos vertebrados é ativado por neurônios glutamatérgicos e outros neurônios (Alcobendas-Maestro et al, 2004;

Dickinson, 2006; Dobkin et al, 2006) intrínsecos à medula espinal. Interiormente, as conexões são controladas por glicina e glutamato. As modulações externas são feitas por monoaminas, glutaminas e peptídeos. Também inúmeros canais iônicos e mecanismos de transdução de sinais em compartimentos celulares pré e pós-sinápticos têm um papel importante na geração de ritmo (Alford et al, 2003).

Em todos os vertebrados, os CPGs são controlados por co-ativação do AMPA (receptor α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazole -4- ácido propiônico) e receptores NMDA (N-metil d-aspartato) ativados por liberação de glutamato das fibras descendentes do sistema reticular (Alford et al, 2003).

A conexão do ligante leva à abertura do receptor AMPA, com influxo para dentro da célula, resultando em despolarização. Por outro lado, os receptores NMDA não se abrem diretamente pois seus poros estão ocluídos no potencial de membrana por íons $Mg^{2+.}$ Sua abertura ocorre apenas quando a despolarização do receptor AMPA leva à repulsão do íon Mg^{2+} para o espaço extracelular, permitindo a passagem da corrente. Ao contrário dos receptores AMPA, os receptores NMDA são permeáveis a Na^{+} e Ca^{2+}.

A inibição que ocorre no modelo de Brown é causada pela glicina em todas as preparações de vertebrados. Este neuromodulador é liberado

pela coluna ventral e se liga a receptores glicinérgicos. Os receptores de GABA fazem um papel semelhante em alguns casos (Alford et al, 2003).

O mecanismo para hiperpolarização é o mesmo para mamíferos, tartarugas e lampréias. Durante o platô da despolarização o Ca^{2+} entra no citossol. Os receptores metabotrópicos glutamatérgicos e NMDA são ativados durante a atividade de liberação dependente de glutamato. A ativação pareada do receptor de NMDA com a despolarização permite a entrada direta de Ca^{2+} na sinapse (Krieger et al, 1998; Kettunen et al, 2002).

Outra maneira promissora de estudar as conexões neuronais intramedulares em lesados medulares com PLM são os modelos animais. Ondo et al (2007) revisaram modelos animais para SPI e PLM baseados em privação de ferro e destruição do trato espinal diencefálico com origem nas células A11. Eles discutem especificamente para SPI o modelo 6-hydroxydopamina de rato lesado com e sem deficiência de ferro e também o rato knockout para receptor dopaminérgico D3. Para a PLM eles discutem o efeito do haloperidol, um antagonista dopaminérgico, nos ratos. Suas conclusões são que apesar dos modelos animais para SPI possivelmente ajudarem a entender melhor o envolvimento da ação dopaminérgica ou da depleção de ferro na SPI não é um modelo perfeito já que não vem com os componentes clínicos e sensoriais característicos da SPI nos humanos. Um ponto interessante é que a PLM é vista como um marcador comportamental

para SPI em modelos animais, que, portanto podem estar mais próximos da PLM humana do que da própria SPI.

Com a idéia de estudar PLM, Esteves et al., 2004 descrevem um modelo animal em 10 ratos submetidos a lesões em nível T9. Havia quatro tipos distintos de lesão: grupo 0 sem alterações histopatológicas (grupo SHAM), grupo I: afetando predominantemente a parte central da coluna dorsal, grupo II: predominantemente a coluna dorsal completa, grupo III: afetando principalmente a hemimedula, incluindo o corno dorsal inteiro e grupo IV: quase toda a medula espinal. Os resultados foram os seguintes: de 11 ratos, 10 passaram a ter movimentos nos membros durante o sono, enquanto nenhum rato do grupo SHAM apresentou movimentos semelhantes. As conclusões do trabalho são que provavelmente estes movimentos são gerados por um CPG espinal, sem o envolvimento de aferências corticais. Este modelo traz um novo conceito que é pesquisar a respeito dos mecanismos espinais responsáveis pela PLM.

3.8**.** *Disfunções de neurotransmissores na SPI e PLM*

Vários estudos novos sugerem a disfunção do sistema dopaminérgico e a depleção de ferro na SPI. O PLM pode estar relacionado à deficiência dopaminérgica; é mais comum em condições com deficiência dopaminérgica e menos comum em condições com excesso de dopamina. Resultados terapêuticos obtidos com opióides e L - dopa levaram à

hipóteses neurofarmacológicas a respeito da fisiopatologia da SPI e do PLM.

Estudos de imagem apresentam resultados paradoxais. Um estudo de PET (Tomografia por emissão de pósitrons) em 13 pacientes com SPI mostrou ligação significativamente diminuída de dopamina no estriado, sugerindo atividade do receptor D2 diminuída ou dopamina intracelular aumentada, ou ambos (Turjanski et al, 1999). Dois estudos de tomografia computadorizada comparando pacientes com SPI com controles de mesma idade não demonstraram diferença significativa de ligação de dopamina com receptor D2 (Eisensehr et al, 2001; Tribl et al, 2002), enquanto um estudo demonstrou diferença significativa entre pacientes com SPI tratado com levodopa e controles (Michaud et al, 2002b).

3.8.1 Agentes dopaminérgicos

A Federação Européia de Sociedades Neurológicas no tratamento da SPI e PLM (Vignatelli et al, 2006), analisou vários agentes dopaminérgicos: para SPI primária, a levodopa é eficiente em curto prazo e provavelmente em seguimento de longo prazo; em curto prazo houve efeitos colaterais menores, enquanto que em longo prazo houve desistência de 30% a 70% devido a reações adversas ou ineficácia. A aumentação ocorreu em 20% a 92% dos casos.

O artigo de Littner et al (2004) fala sobre a eficácia da levodopa com inibidor de descarboxilase e dos agonistas dopaminérgicos pergolide,

pramipexole e ropinirole. Analisaram também mais agentes dopaminérgicos que eram classificados como derivados de ergot ou não derivados de ergot. Os derivados de ergot são α-dihidroergocriptina, bromocriptina, cabergolina, lisurida, pergolida e terguride. Os não-derivados do ergot são pramipexole, ropinirole e rotigotina. Para os derivados de ergot α-dihidroergocriptina, lisurida e terguride não foram realizados ainda estudos de evidência suficiente a respeito de sua eficácia. Para SPI primária, houve um estudo duplo-cego comparando pergolide e levodopa que mostrou um melhor resultado com pergolide em 82% dos pacientes em comparação com 9% de levodopa; além disso, o pergolide causou uma redução de 79% no índice de PLM em comparação com 45% com a levodopa (Staedt et al, 1997). Mas o pergolide é provavelmente ineficaz na SPI secundária a problemas renais (Vignatelli et al, 2006). Cabergolina também é eficaz em curto e longo prazo em SPI primária. Houve um estudo recente randomizado duplo-cego de duas terapias dopaminérgicas para SPI: o agonista dopaminérgico cabergoline e levodopa. Pacientes com SPI idiopática foram tratados com doses fixas diárias de 2 ou 3 mg de cabergoline ou 200 ou 300mg de levodopa por 30 semanas. Mais pacientes no grupo da levodopa (24%) que no grupo cabergolina pararam o estudo por falta de eficácia. O primeiro estudo em larga escala na SPI mostrou eficácia superior da cabergolina em comparação com a levodopa após 30 semanas (Trenkwalder et al, 2007).

A respeito dos derivados de não-ergot, ropinirole foi o medicamento mais estudado, sendo considerado eficaz para SPI primária (Vignatelli et al, 2006) e também demonstraram benefícios significativos nos sintomas motores da PLM e medidas subjetivas de sono (Bogan, 2008). Rotigotine por via transdérmica é eficaz em curto-prazo. Houve um estudo recente de longo prazo duplo-cego, randomizado, com grupo-paralelo, multicêntrico de duração de seis semanas com 341 pacientes (Oertel et al, 2007). Eles identificaram o alcance da manutenção da dose de rotigotine de 1mg/24h a 3mg/24h. A dose mais baixa foi ineficaz, e com a dose mais alta não foi observado nenhum benefício adicional. O pramipexole é provavelmente ineficaz em seguimento de curto-prazo (Vignatelli et al, 2006). Recentemente houve um estudo de longo-prazo de eficácia e segurança de pramipexole em pacientes com SPI (Partinen et al, 2008). Os efeitos colaterais mais freqüentes foram gripe (17,8%), dor de cabeça (15%) e fadiga (10,3%). A conclusão deles é que o pramipexole é bem tolerado e eficaz em longo prazo para tratamento de SPI.

Os efeitos terapêuticos da L - dopa e de agonista dopaminérgicos na SPI e PLM dão força à hipótese que a dopamina central pode estar envolvida na fisiopatologia destas condições. Os antagonistas da dopamina normalmente pioram os sintomas da SPI (Barriere et al, 2005) e podem aumentar PLM.

3.8.2 Ferro

Além da dopamina, também há evidências que o ferro pode ser importante na SPI. Patologias como anemia ferropriva, doença renal em estágio terminal, gravidez e cirurgia gástrica já foram reconhecidas como causas de SPI secundária. Todas estas condições envolvem deficiência de ferro, porém, ainda não se sabe como este interage com dopamina de maneira a modificar a patologia da SPI (Barriere et al, 2005). Alguns pacientes portadores de anemia ferropriva podem ser tratados apenas com suplementação de ferro ou folato e curar a SPI (Patrick, 2007). Estudos demonstraram que reposição de ferro é eficaz no tratamento de SPI associado à doença renal terminal (Sloand et al, 2004). Por outro lado, a suplementação de ferro é ineficaz no tratamento de SPI primária (Davis et al, 2000).

Earley et al (2008) realizaram um estudo randomizado duplo-cego com grupos simultâneos de 1000 mg de sucrose de ferro dadas de forma endovenosa *versus* placebo para checar se a alta dose de sucrose de ferro poderia melhorar sintomas e modificar as concentrações de ferro no cérebro em SPI idiopática. O ferro no cérebro foi avaliado através da ferritina do líquor e tomografia computadorizada. Para 7 placebos e 11 sujeitos tratados com ferro, os resultados de duas semanas depois foram: pequeno aumento significativo na ferritina do líquor e atenuação da gravidade da SPI, mas sem mudança em PLM ou índex de ferro na tomografia computadorizada.

Nenhum dos efeitos secundários mudou com tratamento. Não houve nenhum caso de benefício ao paciente.

3.8.3 Opióides

Há evidências que os opióides podem ter papel importante na SPI, já que é um tratamento eficiente na SPI, mas, até este momento não se sabe o mecanismo de ação exato pelo qual os opióides melhoram os sintomas da SPI (Barriere et al, 2005). A oxycodone foi eficaz no tratamento da SPI idiopática em um estudo randomizado duplo-cego (Walters et al, 1993). Provavelmente é ineficaz em curto-prazo para tratar SPI e PLM (Vignatelli et al, 2006). Recentemente, houve um estudo para avaliar a eficácia da metadona em SPI refratária (Ondo, 2005). Este estudo tinha apenas 17 pacientes. Todos os pacientes que mantiveram a metadona relataram no mínimo uma redução de 75% nos sintomas, e nenhum apresentou aumentação.

Para PLM, propoxyphene é provavelmente ineficaz em curto-prazo. Outros opióides como codeína, dihydrocodeina, dextrometofan, metadona, morfina, tilidina e tramadol foram estudados, mas não há evidências suficientes para fazer recomendações sobre seu uso na SPI (Vignatelli et al, 2006).

A função dos opióides na SPI e no PLM pode ser explicada pelo seu papel de da inibição das vias do FRA (aferentes do reflexo flexor), inibindo

assim a geração de locomoção rítmica controlada pelo suposto CPG (Paulus e Schomburg, 2006).

3.9. *Outras evidências para o CPG humano*

3.9.1 Passos automáticos

Gurfinkel et al (1998) desencadearam passos automáticos em voluntários humanos saudáveis. Os pesquisadores realizaram dois tipos de experimentos: o primeiro permitia movimentos das pernas no plano horizontal sem ação da gravidade, enquanto o segundo desencadeava movimentos automáticos bilaterais no plano sagital. A metodologia do primeiro experimento consistiu em vibração (1mm, 20 a 60Hz) dos seguintes músculos: quadríceps, bíceps femoral, flexor curto dos dedos, tibial anterior, tensor da fáscia lata e tríceps sural. Eles também registraram eletromiografia de superfície de quatro músculos da perna e sinais de goniometria do quadril e do joelho simultaneamente em 16 sujeitos; era pedido que os sujeitos não ajudassem nos movimentos. No segundo experimento, eles tentaram desencadear movimentos alternados nas pernas, com o sujeito sentado em um selim de bicicleta elevado a ponto dos pés não alcançarem o chão; a vibração foi aplicada nas duas pernas dos três sujeitos. Nos dois experimentos, o grupo controle era formado por movimentos voluntários. Os resultados do primeiro experimento foram expressivos, pois eles conseguiram desencadear movimentos para frente e para trás em várias circunstâncias diferentes: estimulando um ou mais músculos por vez,

estimular o antagonista simultaneamente, que surpreendentemente pareceu facilitar o processo e até estimular músculos que não faziam parte do processo como o tibial anterior, que sempre está ativo na PLM. No segundo experimento, eles conseguiram desencadear movimentos semelhantes à locomoção após estimulação bilateral e movimentos passivos da perna direita. O fato que os experimentos foram realizados em sujeitos saudáveis quase bloqueia a suposição que o CPG seja responsável por estes automatismos sem nenhuma aferência externa, mas com certeza faz relembrar o mesmo conceito de Vilensky e O'Connor, 1997; que tudo se resume na metodologia da descarga de peso e que talvez os humanos precisem de diferentes tipos de estimulação para acionar o CPG. A ausência de gravidade do primeiro experimento mostra claramente que sem ter que agüentar o próprio peso é muito mais fácil de estimular o CPG humano.

3.9.2. Passos automáticos na morte cerebral

Hanna e Frank (1995) descrevem dois casos clínicos de passos automáticos no estágio ponto-medular de herniação central. Ambos apresentaram grandes infartos corticais que levaram a estados comatosos, e ambos apresentaram passos automáticos que não poderiam ser causados por estímulos externos. Os movimentos envolveram quadris, joelhos e tornozelos, e se apresentaram como descargas elétricas de 0,2 a 0,5Hz, durando de 5 a 45 segundos e se assemelhavam à marcha. De acordo com os autores, estes movimentos ocorreram provavelmente devido à ativação de

estruturas espinais controladas por tratos diencefálicos. Estes casos podem ser vistos como a manifestação do CPG mesencefálico já vistos em gatos (Vinay et al, 1993) e também do CPG da medula espinal.

3.9.3. FRA e CPG

O FRA seria a ferramenta pela qual o CPG espinal agiria. Paulus e Schomburg (2006) propuseram que o FRA seria responsável pelo PLM e pelo alívio causado pelo movimento na SPI. E também propõe que o FRA seria responsável por movimentos mais complexos durante o sono.

3.10. *Neuroplasticidade a serviço da reabilitação*

Com certeza seria incrível se os padrões produzidos apenas pelos CPGs medulares tivessem uma função real na marcha humana. Porém há um grande caminho a percorrer para se chegar a tal meta. Parece que quanto mais simples ou menos evoluído o animal que produz o padrão de movimento, este será mais semelhante à locomoção real. Um exemplo em modelos animais é o uso de gatos descerebrados que foram submetidos a treino em esteiras com estimulação elétrica de uma área em torno do núcleo cuneiforme (Grillner e Zangger, 1984). A presença e ausência de aferências foi comparada. O ritmo dos músculos flexores e extensores foi mantido durante a atividade locomotora, apesar de que houve uma variabilidade maior sem aferências sensoriais.

Uma técnica muito eficaz para análise da atividade rítmica da medula espinal foi aplicada em camundongo. Um estudo realizado por

Whelan et al (2000), examinou a capacidade da medula espinal lombosacra isolada do camundongo recém-nascido de gerar atividade motora rítmica. Eles registraram despolarizações espontâneas das raízes e também episódios evocados, sendo que ambos apresentaram padrões bilaterais e unilaterais. A aplicação de banho combinando *N*-methyl-$_{D,}$ L-aspartato, serotonina e dopamina também geraram movimentos rítmicos alternados semelhantes à locomoção. Eles também provaram que as conexões inibitórias recíprocas entre os lados esquerdo e direito da medula não são essenciais para o padrão rítmico, pois estes foram preservados após secção sagital média da medula espinal.

A maturação da marcha humana envolve a reorganização do circuito espinal e dependência supra-espinal mais extensa na regulação da locomoção do que em vertebrados inferiores (Mackay-Lyons, 2002).

Outro fator importante é a utilidade desta manipulação. O equilíbrio necessário para a marcha vem de influências supra-espinhais, e mesmo que o CPG fosse reconectado, não faria por si mesmo um padrão normal de marcha em um paciente lesado medular.

Há estudos recentes que mostram como a neuroplasticidade está sendo utilizada na reabilitação do lesado medular. As técnicas mais utilizadas são treino de marcha em esteiras e robótica. Nenhum destes estudos inclui pacientes com a classificação A da American Spinal Injury Association (ASIA) (Alcobendas-Maestro et al, 2004; Dobkin et al, 2006,

2007) e os resultados são variáveis, porém em regra há sempre certo grau de recuperação motora, porém não suficiente para permitir grandes avanços a partir da seqüela da lesão medular aguda.

4. Métodos

4.1. *Tipo de pesquisa*

Observacional, controlada, longitudinal, randomizada, não cega.

4.2. *População estudada*

A pesquisa foi composta por dois grupos: controle e experimental, que será chamado de grupo lesão medular. O grupo controle contou com 16 pessoas e o grupo lesão medular contou com 9 participantes com lesão completa e incompleta

4.2.1. Triagem

Para o grupo controle, os voluntários foram convocados entre jovens universitários.

Para o grupo lesão medular, foi realizada uma lista de 143 ex-pacientes do Instituto de Ortopedia do Hospital das Clínicas a partir de pesquisa envolvendo somente pacientes de lesão medular que tivessem sido atendidos em período maior que 1 ano antes. O contato com os pacientes era realizado por telefone. Dos 143 pacientes, 9 voluntários realizaram a pesquisa. O armazenamento dos materiais foi realizado no Laboratório de Investigações Médicas 45, na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O aparelho Embla 10 portátil era transportado em mala de mão; também era necessário levar laptop em mochila. A coleta de dados era realizada no Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de

Medicina da Universidade de São Paulo, setor de Otorrinolaringologia, 6º andar. Os voluntários do grupo controle recebiam instruções de como chegar ao local de exame e os voluntários do grupo lesão medular aguardavam na sala de espera do Pronto Socorro do Instituto Central e eram recepcionados pela mestranda. Os exames dos voluntários do grupo lesão medular eram sempre realizados por duas pessoas.

A análise estatística foi realizada no Laboratório de Epidemiologia e Estatística, no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500; Vila Mariana, São Paulo - SP – Brasil; CEP - 04012-909.

4.3. *Período de estudo*

A coleta de dados iniciou-se em novembro de 2007 e terminou em novembro de 2008.

4.4. *Período e tipo de seguimento*

Foram avaliados pacientes com lesão medular crônica com tempo de lesão variando do mínimo entre 1 ano e 1 mês ao máximo de 5 anos e 2 meses, com mediana de 4, 615 anos.

4.5. *Variáveis analisadas*

4.5.1. *Índice PLM*

Definido como número total de PLM ocorridos divididos pelo tempo de sono em minutos em cada exame de polissonografia. Considera-se variável quantitativa contínua.

4.5.2. *Escala adaptada de Síndrome das Pernas Inquietas* (Anexo C)

Trata-se de um questionário adaptado composto por oito perguntas de múltipla escolha que pesquisam a gravidade da SPI. Cada questão tem cinco alternativas, que correspondem a nenhum sintoma com numeração zero a sintoma muito grave, atribuído a quatro pontos. Para análise, foi feita uma somatória de todos os pontos, que podem ter um mínimo de zero e máximo de 32 pontos. Considera-se variável quantitativa discreta.

4.5.3. *Escala de Sonolência de Epworth* (Anexo D)

Trata-se de um questionário composto por 8 situações cotidianas às quais o sujeito da pesquisa tem que atribuir nenhuma, pequena, média ou alta chance de cochilar, através de pontuações respectivamente 0, 1, 2 e 3. Para análise, era feita a somatória dos valores de cada situação. A pontuação pode ir de 0 a 24, considerando-se valor maior que 10 indicativo de sonolência excessiva diurna. Trata-se de variável quantitativa discreta.

4.5.4. *Idade*

A idade dos grupos foi comparada para garantir a homogeneidade da amostra. Considera-se variável quantitativa discreta.

4.5.5. *Tempo de latência*

Corresponde ao tempo em minutos que cada paciente apresentou até entrar em sono. Considera-se variável quantitativa discreta.

4.5.6. *Tempo de coleta*

Corresponde à duração total do exame de polissonografia desde o momento em que o polígrafo é ligado até o momento em que o aparelho é desligado. Considera-se variável quantitativa discreta.

4.5.7. *Eficiência do sono*

Corresponde à porcentagem da razão entre o número de horas de sono e o tempo de coleta. Um valor abaixo de 90% é considerado uma eficiência de sono inadequada. Considera-se variável quantitativa discreta.

4.5.8. *Índice de despertares*

Corresponde à razão entre o número de microdespertares ocorridos durante o exame e o número de horas de sono. Considera-se variável quantitativa discreta.

4.5.9. *Índice de despertares relacionados ao PLM*

Corresponde à razão do número de microdespertares relacionados com PLM dividido pelo número de horas de sono. Um microdespertar é considerado relacionado ao movimento de perna quando ocorre 0,5 segundos antes ou 1 segundo depois de um movimentode perna que participa de um grupamento de PLM. Considera-se variável quantitativa discreta.

4.5.10. *Índice PLM REM*

Definido como quantidade de PLM que ocorrem durante o sono REM dividido pelo número de horas de sono REM. Considera-se variável quantitativa discreta.

4.5.11. *Índice PLM NREM*

Definido como quantidade de PLM que ocorrem durante o sono NREM dividido pelo número de horas de sono NREM. Considera-se variável quantitativa discreta.

4.5.12.. *Avaliação ASIA* (Anexo E)

Foi utilizada para avaliar as características neurológicas da amostra.

4.6. *Métodos empregados na coleta de dados*

4.6.1. Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo A) com explicação de qualquer dúvida.

4.6.2.Avaliação Clínica Inicial

Era aplicada ao grupo controle e ao grupo experimental; aqui constavam as perguntas inicias sobre problemas de saúde, distúrbios de sono e perguntas iniciais de sintomas de SPI (Anexo B). Se o paciente respondesse afirmativamente às questões sobre sintomas iniciais de SPI, o questionário adaptado de Síndrome das Pernas Inquietas (Anexo C) era aplicado retirando questões relativas à marcha. A seguir, a Escala de Sonolência de Epworth (Anexo D) foi aplicada para todos os voluntários.

4.6.3.Avaliação fisioterapêutica

Era feita de acordo com a avaliação padronizada ASIA (Anexo E) pela mestranda, com avaliação motora seguida por avaliação de sensibilidade e determinação do nível e caracterizando a lesão em completa ou incompleta.

4.6.4.Polissonografia

Os voluntários eram submetidos a um exame de polissonografia após responder aos questionários e assinar o Termo de Consentimento. No caso de paciente com lesão medular, o procedimento inicial era pedir ao mesmo que fizesse o esvaziamento da bexiga com a ajuda de um acompanhante, se necessário. Depois, requisitava-se que os indivíduos se trocassem e colocassem roupa apropriada para dormir com auxilio do acompanhante ou da mestranda, se fosse preciso. A seguir, era realizada a colocação dos eletrodos de acordo com o sistema internacional 10-20, desenvolvido por Jasper (1958). Este se baseia na medição feita em intervalos de 10% ou 20% da distância total de pontos pré-estabelecidos no escalpo: násion, ínion (protuberância occipital externa) e os pontos preauriculares esquerdo e direito. Os eletrodos de referência eram colocados sobre o lóbulo da orelha ou o processo mastóide contralateral formando pares C3-A2 C4-A1, O1-A2 ou A2-A1 utilizados para o estagiamento do sono. Antes da colocação dos eletrodos, aplicava-se álcool para limpeza da pele seguida por ligeira abrasão com uma pasta abrasiva ou gaze seca. Depois, a pasta condutora era colocada no eletrodo que deveria ser fixado com micropore no couro cabeludo. Para realizar o eletrooculograma (EOG), cada eletrodo era colocado sobre o canto externo do olho, sendo o eletrodo esquerdo cerca de 1 cm abaixo do plano horizontal e o direito 1 cm acima. O registro era feito utilizando-se como referência o eletrodo do lobo da orelha ou mastóide

contralaterais (A1 e A2). Para realização do eletromiograma, dois eletrodos eram colocados no queixo e dois eletrodos eram colocados um em cada região correspondente ao músculo tibial anterior bilateralmente. Os pacientes poderiam apresentar apnéia do sono, o que os excluiria da pesquisa. Para diagnosticar este distúrbio, o fluxo respiratório era avaliado através da colocação de sensores denominados cânulas de pressão, fixados com micropore. Além disso, cintas torácicas e abdominais eram colocadas para medir o esforço respiratório do sujeito, além de colocação de eletrodos de eletrocardiograma. A saturação de oxigênio e a frequência cardíaca também eram analisadas com um oxímetro de superfície fixado na unha de um dedo da mão; esta medida tinha o objetivo de avaliar o grau da apnéia do sono, se estivesse presente.

4.7. *Métodos empregados na mensuração das variáveis*

4.7.1. Questionário adaptado da Síndrome das Pernas Inquietas

Era realizada uma somatória de todos os valores.

4.7.2. Escala de Sonolência de Epworth

É realizada uma somatória das respostas. Um valor maior que 10 indica sonolência excessiva diurna.

4.7.3. Índice PLM

É obtido através do relatório de polissonografia gerado no Software Embla.

4.7.4. Avaliação ASIA

É avaliada qualitativamente apenas.

4.8. *Determinantes do tamanho da amostra*

O tamanho da amostra foi estimado através de projeto piloto em 20 pessoas em cada grupo, porém este valor não foi alcançado.

4.9. *Modalidade de amostragem*

A amostragem foi casual nos dois grupos.

4.10. *Critérios de inclusão e exclusão*

4.10.1. Critérios de inclusão:

- idade: 18 a 40 anos.
- Lesão medular cervical ou torácica, completa ou incompleta, traumática (acidentes).

4.10.2. Critérios de exclusão

- sujeitos com outras patologias de sono associadas à PLM e SPI como apnéia do sono, problemas renais ou anemia.
- Lesão medular por arma de fogo ou arma branca.
- Lesão medular lombar ou sacral.
- Deformidades, escaras ou condições de saúde que impeçam a realização da polissonografia.

4.11. *Métodos estatísticos empregados*

Para as variáveis quantitativas Índice PLM, Escala adaptada de Síndrome das Pernas Inquietas, Escala de Sonolência de Epworth, Idade, Tempo de latência, Tempo de coleta, Eficiência do sono, Arousal índex,

PLM arousal índex, PLM REM índex, PLM NREM índex, quando realizada a comparação entre grupo lesão medular e grupo controle, as estatísticas descritivas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio padrão, mínimo, máximo) e valores de p dos testes de comparação foram calculados. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as medidas quantitativas entre os grupos. No caso de comparação entre os subgrupos de pacientes com PLM no grupo controle e grupo lesão medular, ou entre paraplégicos e tetraplégicos foi realizado seguinte procedimento: estatísticas descritivas de média, erro padrão da média (EPM), mediana, desvio-padrão (DP), valores mínimo (min) e máximo (max) e percentis (Per) 10 e 90 das amostras foram apresentadas em tabelas. As distribuições dos dados em cada grupo foram observadas (boxplot), teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para testarmos a normalidade das distribuições dos dados, quando não rejeitada a distribuição normal em cada grupo (valor de $p > 0,10$) a Análise de Variância (ANOVA) para a comparação entre três grupos ou teste t de Student para a comparação entre dois grupos foram aplicados. O nível de significância adotado para os testes é de 5%, ou seja, diferenças são consideradas significantes quando o nível descritivo do teste (valor de p) for menor que 5%.

Quando diferenças significantes ocorreram na comparação entre três grupos, testes de comparações múltiplas duas a duas de Bonferroni foram aplicados para identificarmos entre quais grupos ocorreram as diferenças.

Embora a normalidade não tenha sido rejeitada, os grupos de paraplégicos e tetraplégicos são pequenos, apresentam 6 e 3 observações, respectivamente. Com poucas observações não é possível concluir por uma determinada distribuição dos dados no grupo mesmo que o teste não rejeite a normalidade, portanto testes não paramétricos também foram aplicados para estas comparações, o teste de Kruskal-Wallis na comparação entre 3 grupos e o de Mann-Whitney na comparação entre 2 grupos e estes considerados para a conclusão final.

Para a variável Avaliação ASIA foi utilizado o teste exato de Fisher.

Foram realizados teste bicaudais para todas as análises.O nível de significância adotado para os testes é de 5%, ou seja, diferenças são consideradas significantes quando o nível descritivo do teste (valor de p) for menor que 5%. Os valores extremos foram mantidos e incluídos na análise.

Na análise etatística foram usados os softwares: MSOffice Excel versão 2000 para elaboração de tabelas e gráficos e SPSS for Windows versão 12.0 para a execução dos cálculos estatísticos.

5. Resultados

5.1. Caracterização da amostra da pesquisa

Segue-se a caracterização da população estudada na pesquisa, que foi composta por grupo controle e grupo com lesão medular. A tabela 1 mostra a distribuição dos sexos nos dois grupos, onde se observa um excesso de homens no grupo com lesão medular através dos valores de resíduo padronizado. Isso ocorreu pois na população estudada a maior parte das causas de lesão medular foi acidente de motocicleta durante trabalho como motoboy (tabela 2), profissão predominantemente masculina.

Tabela 1- Grupos experimentais da pesquisa- HCFMUSP- 2007 a 2008

SEXO		GRUPO		TOTAL
		Lesão medular	Controle	
Feminino	n[1]	0	8	8
	%	0 %	50 %	32 %
	RP[2]	-2,6	2,6	-
Masculino	n	9	8	17
	%	100 %	50 %	68 %
	RP	2,6	-2,6	-
TOTAL	n	9	16	25
	%	36 %	64 %	100 %

NOTA: Valor de p (Fisher) = 0,02

[1] Número

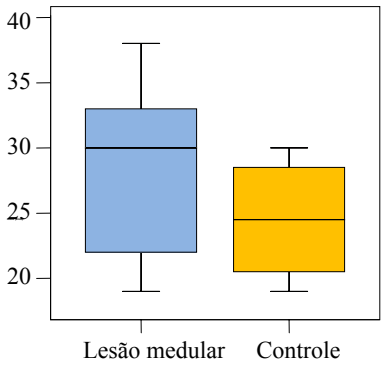
[2] RP (resíduo padronizado)

Tabela 2 – Pacientes, lesões medulares e suas respectivas causas – HCFMUSP – 2003 a 2007

PACIENTE	ASIA	NÍVEL NEUROLÓGICO	CAUSA
A.A.O.	A	C5	mergulho
F.A.C.	A	T12	acidente de motocicleta
J.C.P.C.	A	T4	queda de bicicleta
M.N.S.	A	T2	acidente de motocicleta
R.V.L.	A	T7	acidente de motocicleta
R.M.S.	B	T4	acidente de motocicleta
R.S.G.	A	T3	acidente de motocicleta
T.R.S.	A	C8	acidente de motocicleta
T.M.C.	A	C4	acidente de motocicleta

As características de idade através de medidas de dispersão: média, mediana, limites superiores e inferiores, valores máximos e mínimos são mostradas a seguir. Não houve diferença significativa entre as idades de cada grupo.

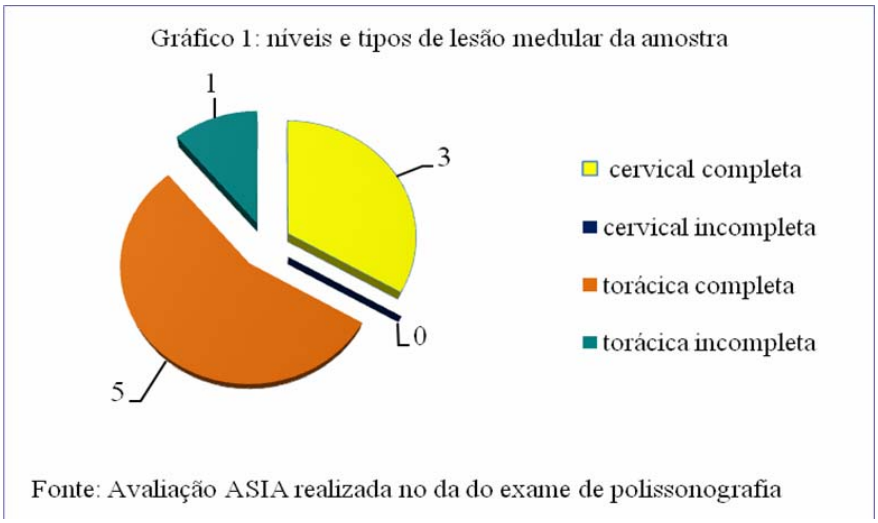
Figura 1 –Boxplot de idade da amostra em cada grupo- HCFMUSP – 2007 a 2008



NOTA: Valor de p (Mann-Whitney) = 0,18

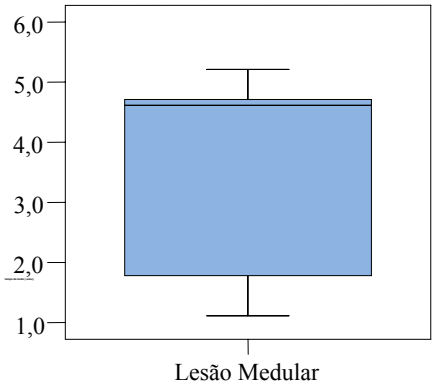
No gráfico a seguir apresenta-se uma visão geral dos níveis e tipos de lesões medulares envolvidos na pesquisa:

Figura 2- Representação gráfica de níveis e tipos de lesão medular da amostra – HCFMUSP – 2007 a 2008



As características do tempo de lesão medular dos sujeitos através de medidas de dispersão: média, mediana, limites superiores e inferiores, valores máximos e mínimos são mostradas no gráfico seguinte:

Figura 3 – Boxplot do tempo de lesão medular dos indivíduos da pesquisa – HCFMUSP – 2007 a 2008



5.2. Frequência de PLM em cada grupo

Os sujeitos que apresentaram e que não apresentaram PLM na pesquisa são demonstrados na tabela a seguir. Houve diferença significativa nesta análise: o grupo lesão medular apresentou mais PLM do que o grupo controle. Pode-se avaliar estes dados tanto pelas porcentagens como pelos resíduos padronizados, que mostram o excesso do fenômeno avaliado no grupo lesão medular.

Tabela 3 – Distribuição de frequências de PLM – HCFMUSP -2007 a 2008

PLM		GRUPO		TOTAL
		Lesão medular	Controle	
Não	n	2	11	13
	%	22,2%	68,8%	52%
	RP[1]	-2,2	2,2	
Sim	n	7	5	12
	%	77,8%	31,3%	48%
	RP	2,2	-2,2	
TOTAL	n	9	16	25

NOTA: Valor de p (Fisher)=0,041; OR=7,7 e IC95%= (1,2-51,2)
[1] Resíduo padronizado

As classificações da amostra de acordo com o índice PLM são colocadas na tabela a seguir. É importante salientar que no grupo controle também houve casos de PLM. Todos os pacientes que apresentam índice PLM>5 são diagnosticados com PLM. Os três grupos da classificação patológica dos PLM foram considerados(Walters e cols., 1995):

- LEVE: 5 a 24 movimentos/hora;
- MODERADO: 25 a 49 movimentos/hora;
- GRAVE: acima de 50 movimentos/hora.

Não houve diferença significativa entre as três graduações: leve, moderado e grave:

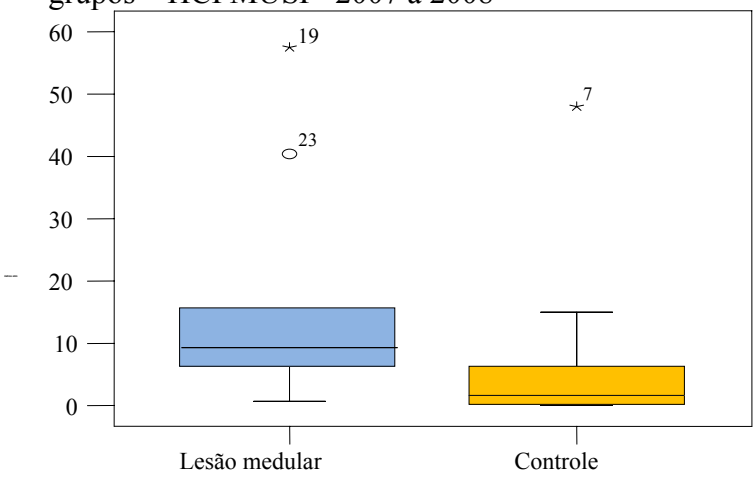
Tabela 4 – Classificação dos Indivíduos diagnosticados com PLM – HCFMUSP – 2007 a 2008

GRUPOS	LEVE	MODERADO	GRAVE	TOTAL
Lesão medular	5	1	1	7
Controle	4	1	-	5
TOTAL	9	2	1	12

NOTA: valor de p (Fisher) = 0,56

Para comparar os dois grupos em relação ao número de PLM por hora de sono (índice PLM), apresenta-se o gráfico boxplot a seguir. Os valores do índice PLM são significantemente maiores (p=0,02) no grupo lesão medular, em média 16,72 e mediana 9,3 enquanto no grupo controle estes valores foram, respectivamente, 5,97 e 1,65.

Figura 4 - Representação gráfica comparativa do índice PLM nos dois grupos – HCFMUSP- 2007 a 2008



NOTA: Valor de p (Mann-Whitney) = 0,01

Na tabela a seguir, apresenta-se a comparação entre PLM índice NREM e PLM índice REM nos pacientes com lesão medular. Nào houve diferença significativa entre as variáveis.

Tabela 5 – Comparação entre PLM índice NREM e PLM índice REM em LM– HCFMUSP - 2007 a 2008

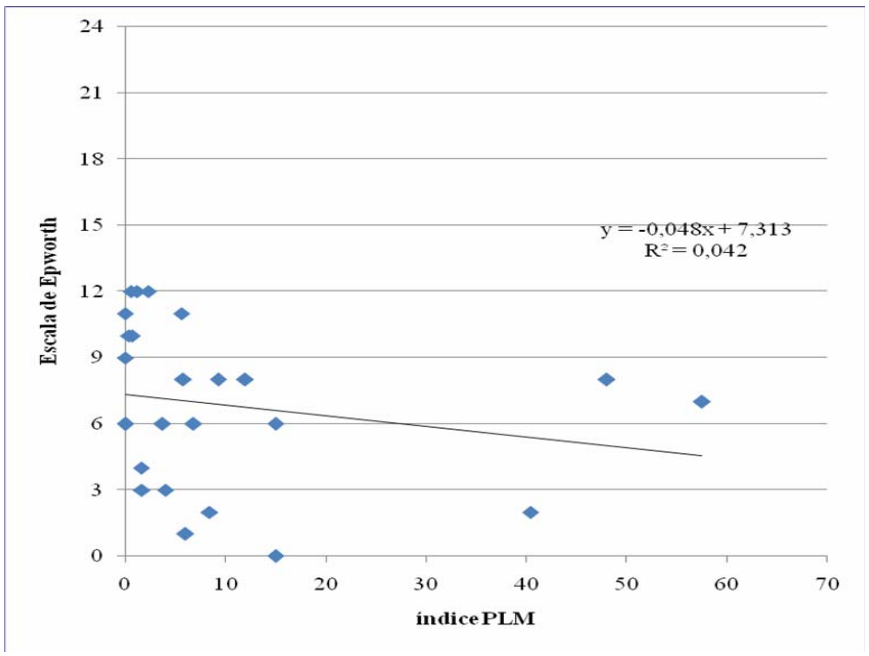
	ÍNDICE PLM NREM	ÍNDICE PLM REM
N	9	9
média	14,93	23,25
máximo	64	150
mínimo	0	0
mediana	9	9
EPM	15,88	28,26
DP	21,72	48,03
I.C.	14,19	31,38

NOTA: p (Fisher)= 0,41

5.3. Sonolência excessiva diurna em cada grupo:

A seguir apresenta-se um gráfico de dispersão analisando os sujeitos diagnosticados com PLM (índice PLM>5) do grupo lesão medular e do grupo controle e analisa-se a sonolência destes participantes através da Escala de Epworth. Através deste gráfico, observa-se que há correlação fraca entre índice PLM e Sonolência Excessiva Diurna, considerando-se todos os pacientes da pesquisa.

Figura 5 - Representação gráfica da relação entre escala de Epworth e índice PLM – HCFMUSP – 2007 a 2008



NOTA: r=-0,20; p<0,05.

A seguir apresenta-se uma tabela que compara a sonolência dos dos grupos: controle e lesão medular através da Escala de Epworth. Não houve diferença significativa entre os dois grupos.

Tabela 6 - Distribuição de freqüências das classes de sonolência segundo a Escala de Epworth – HCFMUSP – 2007 a 2008

CLASSE EPWORTH[1]		GRUPO LESÃO MEDULAR	GRUPO CONTROLE	TOTAL
normal	n	8	12	20
	%	88,9%	75%	80%
	RP[2]	0,8	-0,8	
SED [3]	n	1	4	5
	%	11,1%	25%	20%
	RP	- 0,8	0,8	
TOTAL	n	9	16	25
	%	36%	64%	100%

NOTA: Valor de p (Fisher) =0,621

[1] Classe Epworth: classificação na qual pontuação acima de 10 é considerada sonolência excessiva diurna

[2] Resíduo padronizado

[3] Sonolência excessiva diurna

5.4. Frequência de SPI em cada grupo

Na tabela a seguir pode-se observar os indivíduos que apresentaram e não apresentaram SPI na pesquisa. A diferença foi significativa já que todos do grupo lesão medular apresentaram sintomas de SPI.

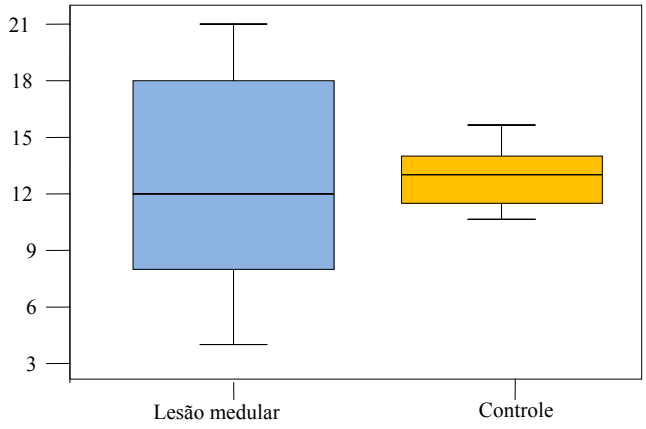
Tabela 7 – Distribuição da frequência de SPI na amostra – HCFMUSP - 2007 a 2008

SPI		GRUPO		TOTAL
		Lesão medular	Controle	
Não	n	-	13	13
	%	-	81,3%	52%
	RP[1]	-3,9	3,9	
Sim	n	9	3	12
	%	100%	18,8%	48%
	RP	3,9	-3,9	
TOTAL	n	9	16	25

NOTA: Valor de p (Fisher) < 0,0001

Na figura a seguir, apresentam-se os boxplots da Escala Adaptada de SPI nos dois grupos, com as medidas de dispersão (média, mediana, intervalos interquartis, valores máximos e mínimos). Não houve diferença significativa entre os grupos em termos de gravidade da SPI.

Figura 6 - Representação gráfica dos resultados da Escala Adaptada de SPI-HCFMUSP -2007 a 2008

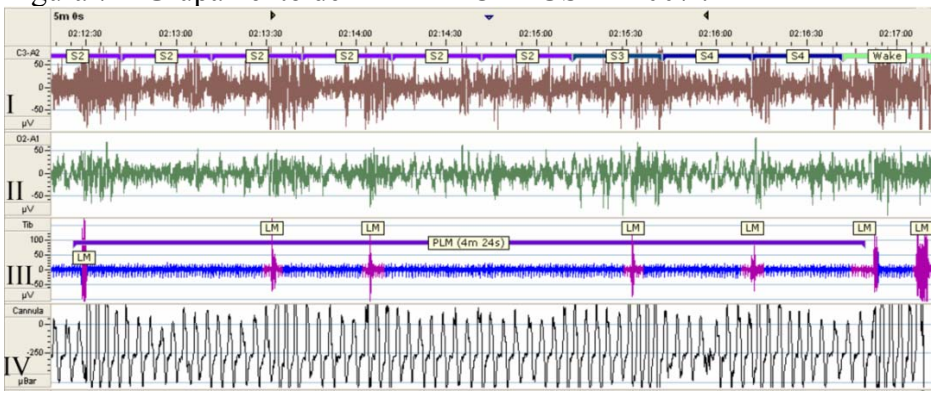


NOTA: Valor de p (Mann-Whitney) = 1,00

5.5. Exemplos de exames de polissonografia

uma figura dos exames de polissonografia realizado durante a pesquisa de voluntária do grupo controle com uma grande quantidade de PLMs que por fim levam a um despertar do estágio 4 do sono (figura 7) exemplificando um despertar causado por PLM é apresentada a seguir:

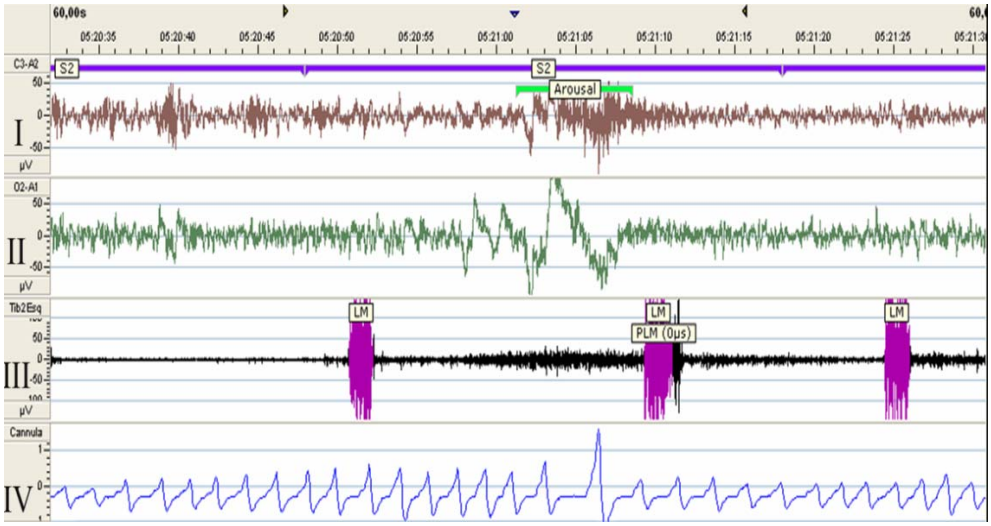
Figura 7 – Grupamento de PLM – HCFMUSP – 2007 .



LEGENDA: A figura mostra 5 minutos de registro de polissonografia de uma paciente do grupo controle com SPI e sem queixas de Sonolência Excessiva Diurna. Aparecem vários movimentos de perna formando um grupamento durante o estágio 2, 3 e 4 do sono. I-eletroencefalograma de derivação central mostrando estágio 2 (S2); II- eletroencefalograma em derivação occipital; III- eletromiograma de tibiais anteriores mostrando os PLMs; IV –derivação respiratória mostrando respiração normal durante os eventos de PLM.

Na figura a seguir (figura 8) mostra-se um exame de polissonografia com um exemplo de PLM que levou a um microdespertar, porém neste caso em um exame de um paciente com lesão medular completa que depois volta ao sono e continua apresentando PLMs.

Figura 8 – PLM associado a microdespertar – HCFMUSP – 2007 A 2008



LEGENDA: A figura mostra 60 segundos de um registro de polissonografia de um paciente do sexo masculino, de 21 anos, com lesão medular completa (ASIA A) com PLM, SPI severa e sonolência excessiva diurna. Neste caso os movimentos ocorreram durante oestágio 2 do sono NREM e se associaram com um microdespertar. I- derivação central de eletroencefalograma mostrando o estágio 2 do sono (S2) e marcado em verde o microdespertar (arousal); II – derivação occipital do eletroencefalograma; III - eletromiograma dos tibiais anteriores mostrando PLM; IV – derivação respiratória mostrando respiração normal durante os eventos de PLM.

5.6. Microdespertares em cada grupo

A comparação entre número de despertares associados a PLM (PLM arousal índice) entre grupo controle e grupo lesão medular é demonstrada na próxima tabela. Não há diferença significativa entre os grupos.

Tabela 8- Comparação de índice de despertar relacionado a PLM entre grupos controle e lesão medular- HCFMUSP - 2007

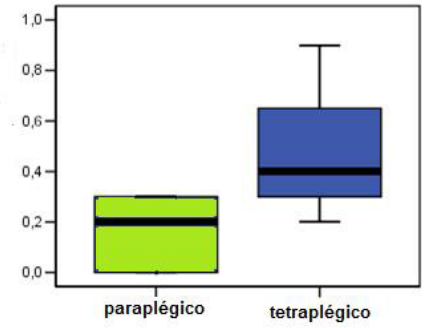
PLM AROUSAL ÍNDICE	CONTROLE	LESÃO MEDULAR
N	5	9
Média	1,02	0,28
LI (IC95%)	-0,48	0,07
LS (IC95%)	2,52	0,48
Mediana	0,60	0,20
EPM	0,54	0,09
DP	1,21	0,27
Min	0	0
Max	3,10	0,90
Per 10	0	0
Per 90	.[1]	.[1]

NOTA: Valor de p (Mann-Whitney) = 0,106

1- Não existia percentil 90 no caso.

A comparação do PLM arousal índice entre paraplégicos e tetraplégicos, uma subdivisão do grupo lesão medular foi realizada também:

Figura 9 – Representação gráfica de índice de despertar relacionado a PLM nos paraplégicos e tetraplégicos. HCFMUSP – 2007 a 2008



NOTA: Valor de p (Mann-Whitney) = 0,11

Não há diferença significativa entre estes subgrupos, embora com observação dos boxplots pode-se inferir que talvez haja uma tendência de apresentação de comportamentos diferentes entre estes dois subgrupos.

5.7. Tempo de coleta, eficiência do sono e tempo de latência:

A seguir a tabela representando o tempo de coleta no exame de polissonografia é apresentada. Não houve diferença significativa entre os dois grupos.

Tabela 9- Estatísticas descritivas e valor de p para o tempo de coleta de polissonografia- HCFMUSP – 2007 a 2008

TEMPO DE COLETA (MINUTOS)	CONTROLE	LESÃO MEDULAR
N	16	9
Média	425,59	456,32
LI (IC95%)	409,27	428,63
LS (IC95%)	441,9	484
Mediana	426,75	450,4
EPM	7,65	12
DP	30,62	36
Min	342	409
Max	463,8	512

NOTA: Valor de p (Mann-Whitney) = 0,1

Os despertares em cada grupo foram analisados. Não houve diferenças significativas entre os grupos conforme demonstrado na tabela 10:

Tabela 10- Índice de despertares em cada grupo. HCFMUSP 2007 a 2008

AROUSAL ÍNDICE	CONTROLE	LESÃO MEDULAR
N	16	9
Média	4,92	4,56
LI (IC95%)	3,55	1,91
LS (IC95%)	6,29	7,2
Mediana	4,25	4,7
EPM	0,64	1,15
DP	2,57	3,44
Min	1,8	0,3
Max	9,8	11,1
Per 10	2	0,3
Per 90	9,31	.[1]

NOTA: Valor de p (Mann-Whitney)= 0,59

1- Não havia percentil 90

A seguir os resultados comparativos de eficiência do sono são apresentados:

Tabela 11- Estatísticas descritivas e valores de p para a eficiência do sono- HCFMUSP 2007 a 2008.

EFICIÊNCIA DO SONO (%)	CONTROLE	PARAPLÉGICO	TETRAPLÉGICO
N	16	6	3
Média	93,77	83,35	81,23
LI (IC95%)	91,55	68,26	31,14
LS (IC95%)	95,98	98,44	131,32
Mediana	95,05	85,25	89,80
EPM	1,04	5,87	11,64
DP	4,16	14,38	20,16
Min	83,70	59,40	58,20
Max	99,10	97,70	95,70
Per 10	84,96	59,40	58,20
Per 90	97,70	[1]	[1]

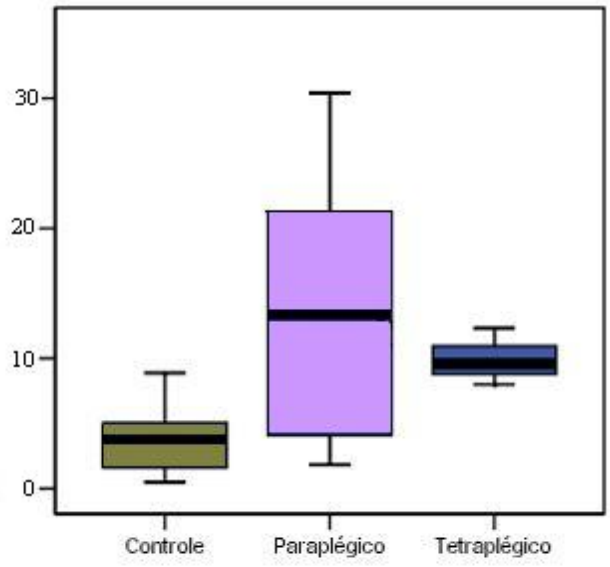
NOTA:Valor de p (Kruskal-Wallis) = 0,14

1- Não existia percentil 90 no caso.

Neste caso foi aplicado o teste não paramétrico de Kruskall-Wallis, pois havia poucos dados para se inferir a respeito da distribuição destes. Não houve diferença significativa entre os grupos.

A seguir os valores de tempo de latência entre os grupos e subgrupos de paraplégicos e tetraplégicos dentro do grupo lesão medular são apresentados:

Figura 10 – Boxplot representando tempo de latência no grupo controle, paraplégicos e tetraplégicos – HCFMUSP – 2007 A 2008



NOTA: Valor de p (Kruskal-Wallis) = 0,01

Neste caso foi aplicado o teste não paramétrico de Kruskall-Wallis, pois havia poucos dados para se inferir a respeito da distribuição deste. Cocnlui-se que houve por diferenças significantes entre os grupos devida principalmente a maiores valores de tempo de latência no grupo tetraplégico em relação ao grupo controle. As evidências de maiores valores do tempo de latência no grupo de paraplégicos em relação ao controle também existem, mas podemos considerá-las fracas (valor de p = 0,05).

Tabela 12 – Análises estatísticas do tempo de latência entre cada subgrupo de LM – HCFMUSP – 2007 a 2008

COMPARAÇÕES MÚLTIPLAS (BONFERRONI)	VALOR DE P (ANOVA)	VALOR DE P (K-W)[1]
Controle e Paraplégico	0,004	0,05
Controle e Tetraplégico	0,32	0,01
Paraplégico e Tetraplégico	1,0	1,0

1- teste não paramétrico de Kruskall-Wallis

6. Discussão

6.1. Epidemiologia da lesão medular no Brasil

O Brasil caracteriza-se por apresentar alto índice de acidentes automobilísticos relacionados com sequela de lesão medular. Em estudo epidemiológico realizado na Rede Sarah de Hospitais, compreendendo o período dos últimos 10 anos, 9019 pacientes com sequela de lesão medular traumática foram atendidos. A causa foi acidente de trânsito em 37,2 % dos casos; agressão por arma de fogo em 28,7 %; queda em 16,8 %; mergulho em 8,9 %, e outras causas nos 8,5% restantes.

Campos et al. (2008) realizaram estudo epidemiológico com 100 casos de lesão medular em um hospital público da região Sul da cidade de São Paulo. Foi constatado que a maioria dos acidentes automobilísticos ocorreu em indivíduos do sexo masculino (86%), com predomínio em jovens, apesar desta ter aparecido em segundo lugar como causa de lesão medular.

Em trabalho realizado no Setor de Reabilitação do Hospital Estadual Mário Covas na cidade de Santo André (Gonçalves et al, 2007), dos 100 pacientes que apresentaram sequela de lesão medular, 83 corresponderam ao sexo masculino e 17 ao feminino. Com relação à etiologia, a queda de laje foi a principal causa de lesão medular, com 25 casos. Em segundo lugar, as quedas de altura ou de outras naturezas somaram 22 casos, seguido de 18 casos por ferimento de arma de fogo, 14 casos por acidente motociclístico, 10 casos por acidente automobilístico, 6 casos de vitimas de atropelamento, 3 casos por mergulho em águas rasas e 2 casos por queda de bicicleta.

Na pesquisa descrita nesta dissertação foram recrutados pacientes do Hospital das Clínicas localizado na cidade de São Paulo, a qual conta com grande número de motoboys, portanto os acidentes de motocicleta foram a causa predominante, diferente dos estudos citados. A semelhança da amostra da pesquisa desta dissertação com outros estudos está na grande quantidade de homens atingidos por este tipo de fatalidade.

6.2. *Teoria da origem do PLM*

FRA é uma denominação coletiva de neurônios motores, flexores ou extensores, que dependem da estimulação de nervos aferentes de pequeno diâmetro. O sistema de interneurônios que gera os surtos flexores inibe o sistema de interneurônios que gera os surtos extensores e vice-versa. Esta característica de organização é consistente com a Teoria do Meio Centro de Graham Brown, a qual seria a base do funcionamento do CPG.

O mecanismo do FRA e CPG pode ser a explicação para a origem do PLM. Paulus e Schomberg (2006) sugeriram que a facilitação (augmentation) medicamentosa seria causada por ação de liberação lenta da L-DOPA levando à facilitação do FRA e introdução dos movimentos rítmicos. Um ponto interessante é que exercício físico em curto (de Mello et al, 1996) e longo (De Mello et al, 2002) prazos podem reduzir o PLM em pacientes com lesão medular. A inibição de algum trajeto conectado aos reflexos FRA causada pelo exercício físico seria uma explicação para este fenômeno. No trabalho desta dissertação, sujeitos que não realizavam atividade física, apenas fisioterapia de manutenção em casa, foram recrutados.

6.3. *A localização do CPG em humanos*

Como já citado anteriormente, o CPG de mamíferos é formado por muitos circuitos neuronais, apresentando uma complexidade muito grande. Nos humanos, até agora, o CPG não foi localizado.

Como Dickel et al, 1994 mostraram, os pacientes com lesão medular desta pesquisa também apresentaram PLM durante sono REM de maneira expressiva. Porém, neste artigo, os pacientes apresentam idade acima de 40 anos e distúrbios respiratórios associados ao PLM, além de lesão medular. O PLM em si é um fenômeno cuja fisiopatologia ainda não foi desvendada, portanto, quando se retiram problemas respiratórios da análise do fenômeno da geração dos PLM, este pode ser avaliado melhor. Por este motivo, na pesquisa mostrada nesta dissertação, nenhum dos pacientes tinha critérios diagnósticos de apnéia de sono. Deve ser lembrado que a respiração destes pacientes pode ser biomecanicamente prejudicada em termos de expansão torácica e funcionamento da musculatura respiratória e abdominal. A saturação de oxigênio do sangue também pode ser baixa durante o sono destes pacientes.

Talvez em amostra maior de pacientes de cada subgrupo de lesão medular poderia ser visualizada uma diferença comportamental entre índice de despertar relacionado ao PLM isolado ou em REM e NREM. Se isto ocorresse, estaria estabelecida uma diferença neurológica direta e mensurável entre paraplégicos e tetraplégicos com PLM, além das diferenças neurológicas decorrentes de grau e nível de lesão medular. Até o presente momento, só foi estabelecida uma diferença entre esses grupos, que será comentada mais adiante, porém não foi estabelecida nenhuma diferença neurológica direta durante o sono destas duas categorias. Talvez isto tenha ocorrido por não ser uma hipótese pensada

anteriormente por tratar-se justamente de lesão medular, que não alteraria diretamente o ciclo sono-vigília, controlado basicamente por neurotransmissores advindos do sistema nervoso central superior. Porém, não se deve esquecer a influência que o sono tem em todo o sistema nervoso e, portanto corporal, incluindo sistema nervoso central inferior, sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático, alternando inclusive conforme a fase do sono. Logo, analisando-se a questão por este ponto de vista, parece claro supor que possa realmente haver alguma variação neurológica em pacientes com lesão medular durante o sono.

Talvez esta diferença mensurável pudesse ajudar a descobrir novos caminhos de pesquisa para descobrir a localização do CPG medular.

6.4. *PLM versus espasticidade*

A fisiopatologia da espasticidade ainda não está completamente definida. Por muito tempo, o aumento dos reflexos de estiramento na espasticidade era considerado resultado da hiperatividade dos neurônios motores gama. No entanto, experimentos recentes colocaram esta teoria em dúvida. Ainda que a hiperatividade gama possa estar presente em alguns casos, as mudanças na atividade de base dos neurônios motores alfa e dos interneurônios são provavelmente mais importantes (Pearson e Gordon, 2003).

De qualquer modo, o resultado é forte a facilitação da transmissão na via reflexa das fibras sensoriais 1A para motoneurônios alfa.

Os pacientes com lesão medular freqüentemente apresentam espasticidade em membros inferiores e abdome, porém este fenômeno é ligado à vigília, já que o tônus muscular diminui durante o sono por emissão principalmente de

neurotransmissor GABA aos motoneurônios da medula espinal, inibindo, portanto o mecanismo detonador da espasticidade.

Não pode ser dito que o PLM esteja ligado à espasticidade. Trata-se de um fenômeno que ocorre durante o sono que provavelmente tem outro mecanismo causador.

6.5. *PLM versus sonolência excessiva diurna*

Em seu artigo original de desenvolvimento e descrição da Escala de Epworth, Johns (1991) relatou que não houve correlação entre a Escala de Epworth e PLM. A diferença é que neste artigo, apenas um escore maior que 16 na escala era indicativo de sonolência excessiva diurna, enquanto que na pesquisa realizada nesta dissertação, um valor maior que 10 nesta escala foi classificado como sonolência excessiva diurna. Outra diferença importante da pesquisa de Johns (1991) é que nela foram avaliados pacientes sem lesão medular. Porém, assim como na pesquisa citada, nos dados apresentados nesta dissertação também não houve correlação entre valores de sonolência diurna e índice PLM.

O significado neurofisiológico deste fato é extremamente relevante. Se não há correlação com sonolência, o PLM em si não deve ser considerado uma patologia, porém um fenômeno neurofisiológico que ocorre com baixa frequência em humanos, porém em freqüência aumentada em populações como a de lesados medulares, como citado na revisão de literatura.

A sonolência excessiva diurna pode ser causada por fatores patológicos como outros distúrbios de sono ou fatores comportamentais como privação de sono ou trabalho em turnos. De qualquer modo, é um fenômeno com origem em sistema nervoso central superior. Tal fato aliado à ausência de correlação com

PLM aponta para a direção da origem do PLM no CPG medular. A ocorrência deste fenômeno em pacientes sem lesão medular seria causada por modificações na medula espinal sem um mecanismo traumático envolvido. Como visto na revisão de literatura, tal fenômeno estaria relacionado com falta de ferro, problemas renais entre outros. A medula espinal tem um potencial neuroplástico menor que o sistema nervoso central superior, porém tal potencial pode ser fundamental após lesão do órgão.

6.6. *Hipótese do mecanismo da dor na SPI dos pacientes com lesão medular*

É necessário discutir o fato de todos os pacientes com lesão medular desta amostra apresentarem sintomas parecidos com aqueles da SPI. Nas avaliações, o caráter cíclico estava bem marcado. Os pacientes relatavam desconforto no final da tarde e início da noite, sensação de peso e formigamento nas pernas. Porém, devido à paralisia e à falta de sensibilidade e propriocepção, muitos nunca haviam pensado que algum movimento ou mobilização pudessem melhorar os sintomas. Deve ser relatado o fato que os indivíduos com lesão medular estão sempre observando qualquer tipo de fenômeno motor ou sensitivo que ocorra na área afetada pela lesão, portanto quando questionados sempre respondiam com certeza.

Analisando-se a medula espinal, verifica-se que os neurônios da lâmina VI de Rexed recebem aferências de fibras de grande diâmetro de músculos e articulações e respondem a estímulos proprioceptivos. Já os neurônios das lâminas VII e VIII do corno ventral têm propriedades muito mais complexas, pois recebem aferências nociceptivas polissinápticas; neurônios destas lâminas

recebem aferências de ambos os lados do corpo e apresentam conexões com a formação reticular do tronco encefálico (Machado, 2001a)

Haveria um mecanismo neuroplástico de surgimento de sinapses entre neurônios da lâmina VI e VII que seria responsável pela dor difusa e inespecífica característica da SPI. Os neurônios da lâmina VII seriam responsáveis pela sensação de SPI, esta, por sua vez, seria aliviada através de movimentação pela ação dos neurônios da lâmina VI, portanto tratar-se-ia de um mecanismo de neuroplasticidade medular localizada que refletiria a capacidade de neuroadaptação da medula lesada.

Esta reorganização da medula espinal pode ocorrer de maneira semelhante ao mecanismo da dor fantasma. Em condições de dano grave e persistente, as fibras C disparam repetidamente e a resposta dos neurônios do corno dorsal aumenta progressivamente. Este fenômeno é dependente da liberação do transmissor excitatório glutamato pelas fibras C e conseqüente abertura de canais iônicos pós-sinápticos controlados pelo NMDA. Em resposta a estímulos nocivos periféricos, neurônios do corno dorsal mostram indução de genes de resposta imediata que codificam fatores de transcrição como c-fos. Também há uma regulação positiva na expressão de neuropeptídeos e neurotransmissores e seus receptores que provavelmente altera as propriedades neurofisiológicas destes neurônios (Basbaum e Jessell, 2003)

6.7. *Interpretação do estímulo nocivo pelos centros nervosos superiores*

O que permaneceria sem explicação seria o fato do estímulo nocivo ser gerado na medula ser interpretado pelos centros nervosos superiores. A teoria que poderia explicar esse fenômeno seria uma comunicação entre regiões do sistema

nervoso separadas por lesão medular completa. Esta conexão poderia ocorrer através de vias extra-medulares formadas pelo sistema nervoso autônomo.

Mawe et al (2009) fizeram uma revisão sobre plasticidade dos nervos entéricos no intestino inflamado e após inflamação, onde descrevem hiperexcitabilidade de neurônios relacionados a reflexos intrínsecos, interneurônios, motoneurônios e alguns neurônios que atuam como neurônios sensitivos, além de mecanismos de plasticidade sináptica. Tais fenômenos são desencadeados por resposta à fatores inflamatórios como o BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) que poderia influenciar a expressão e função de canais iônicos. Constatam-se mudanças neurofisiológicas nos nervos primários extrínsecos do gânglio dorsal em estudos animais assim como mudanças em canais catiônicos de receptores transitórios em fibras aferentes do intestino. Os autores declaram que ainda existem muitas questões a serem respondidas. Não se sabe como mudanças neuroplásticas são induzidas nos neurônios sensoriais que inervam o intestino e porque a neuroplasticidade se mantém após a inflamação, porém em muitos estudos há correlação com a presença do 5-HT (mediador de serotonina), que estaria relacionado também à neuroplasticidade sináptica. A partir desta revisão, pode-se pensar que o sistema nervoso autônomo poderia responder com mecanismos de neuroplasticidade frente à lesão medular, formando uma via de comunicação indireta..

Portanto esta via extra-medular poderia ser formada pelos ramos comunicantes cinzentos que conectam o sistema nervoso simpático a todos os nervos espinais. O mecanismo citado é apenas hipótese de como o desconforto da SPI seria interpretado pelos centros nervosos superiores em pacientes com lesão

medular. Porém esta hipótese também poderia ser considerada para os pacientes sem lesão medular, já que a SPI provavelmente responde à liberação de alguma substância no sangue de forma circadiana, que seria detectada pelo sistema nervoso autônomo com consequente resposta através de mecanismo de retroalimentação.

6.8. *Apresentação de SPI e PLM no grupo controle*

Também é necessário discutir a ocorrência inesperada de pacientes com PLM e SPI no grupo controle. Acredita-se que a SPI possa ser mais comum em jovens do que se acreditava, principalmente em crianças (Picchietti et al, 1998, 1999). O fato de encontrar, entre os sujeitos controle, indivíduos com SPI e PLM é uma confirmação que estas patologias também estão presentes entre os jovens, porém em menor proporção em termos populacionais quando se compara a idosos. Talvez estas patologias estejam sendo diagnosticadas apenas mais tarde, com o aumento da gravidade ao longo dos anos, ou por outro lado, agora que estas patologias estão sendo mais divulgadas, o diagnóstico precoce possa se tornar mais comum.

6.9. *Microdespertares e conexão medular:*

O que também merece ser discutido é a existência de despertares e microdespertares associados à PLM em pessoas com lesão medular. Fica claro, que, além de complexo K como mostrado em Mello et al, 1997, há também uma evidência de algum tipo de conexão que gera uma grande reação comportamental que cause o microdespertar ou mesmo o despertar. Não se deve esquecer a grande quantidade de neurotransmissores envolvidos no mecanismo de sono e vigília, que estão claramente sendo influenciados por um fenômeno que teve

origem na medula deaferentada do indivíduo com lesão medular. A hipótese do CPG medular pode ser insuficiente para explicar todo o fenômeno neste caso, porém, de alguma maneira pode haver uma ativação do sistema nervoso autônomo como uma retroalimentação da própria PLM, causando um acúmulo de neurotransmissores que finalmente levariam à despolarização na formação reticular e conseqüentemente ao despertar. Na pesquisa realizada nesta dissertação, não houve diferença significativa entre o número de despertares durante PLM nos dois grupos, considerando-se os pacientes do grupo controle com PLM. Talvez, se a amostra fosse maior, poderia haver uma diferença significativa, porém o número de casos foi muito pequeno, lembrando-se que a ocorrência de PLM nos indivíduos do grupo controle foi um fato inesperado.

6.10. *Eficiência do sono e tempo de latência*

Outro ponto relevante é a produção de melatonina nos pacientes com lesão medular. Este assunto foi abordado em artigo no qual os autores mostram que pacientes com lesão medular completa cervical não produzem melatonina (Zeitzer et al, 2000). Isto ocorre, pois a glândula pineal é inervada pelos gânglios superiores cervicais, portanto a lesão medular cervical aboliria a produção cíclica de melatonina, o que causaria prejuízos na eficiência de sono dos pacientes tetraplégicos.

A melatonina é um hormônio com papel marcante no ritmo circadiano do sono (Lemoine et al, 2007), além de ser substância testada em modelos experimentais de lesão medular, exercendo função antiinflamatória e neuroprotetora, sendo uma candidata a estudo clínicos em futuro próximo (Sizonenko et al, 2007). A melatonina tem sido pesquisada em estudos clínicos e

parece ter ação anti-dopaminérgica (Lopez-Gonzales, 2007). A substância agomelatina, que age nos receptores de melatonina, foi pesquisada e considerada eficaz como possível antidepressivo (Ghosh e Hellewell, 2007), além da melatonina via oral comprovadamente reduzir a coagulação do sangue (Wirtz et al, 2008). No caso desta pesquisa, os grupo lesão medular foi composto por pacientes paraplégicos e tetraplégicos, sem considerar a produção de melatonina e qual influência que poderia apresentar nos distúrbios de sono. A metodologia foi realizada dessa maneira por não alterar no objetivo da pesquisa, que é reconhecer alguma reminiscência molecular, celular ou de comportamento que pudesse levar à regeneração da medula espinal por sua própria capacidade ou por alguma interferência externa. Os dados foram analisados tentando comparar a eficiência do sono e tempo de latência entre paraplégicos e tetraplégicos, onde apesar da pequena amostra, há evidências fortes de maior tempo de latência justamente no grupo dos tetraplégicos em relação, porém ao grupo controle, que contrasta com a pesquisa previamente citada, onde foi encontrada uma diferença na eficiência de sono dos sujeitos. Tendo-se em vista que a pesquisa realizada nesta dissertação não tinha o mesmo ambiente controlado livre de interferências externas, pode-se dizer que na realidade a variável eficiência do sono pode ser influenciada por pistas externas ambientais, pelo comportamento do indivíduo, por medicamentos, enfim, por múltiplas variáveis que podem ser considerados fatores de confusão. Porém, do ponto de vista clínico, provavelmente tais fatores externos são também muito relevantes para o sono dos pacientes com lesão medular, tanto que de alguma maneira este fator foi compensado para apresentar-se como resultado uma eficiência de sono semelhante ao grupo controle na pesquisa.

6.11. *Utilização do conhecimento de SPI para reabilitação*

Os pacientes da pesquisa apresentaram evoluções de reabilitação motora muito variáveis, ficando difícil correlacionar o número de PLM com reabilitação funcional. Seria preciso avaliar muitos pacientes para tentar realizar algum tipo de correlação neste sentido. Portanto a PLM por enquanto não teria um significado funcional ou de melhor prognóstico para o paciente.

A classificação ASIA também leva em conta a sensibilidade. Logicamente sabe-se que o aprendizado motor e a execução dos movimentos é na realidade aprendizado sensório-motor, ou seja, a sensibilidade em todas as suas modalidades é essencial para o movimento. A escala ASIA tem subdivisões muito fixas que talvez não permitam avaliar a sensibilidade independentemente da parte motora. Cabe, portanto, a discussão se a dor ou desconforto da SPI poderia ter alguma vantagem funcional. Diretamente não, porém se a sua transmissão realmente ocorrer através do Sistema Nervoso Simpático, poderia haver uma conexão para melhorar o controle voluntário sobre a bexiga dos pacientes, como exemplo.

Seria um tanto difícil pensar que apenas o PLM teria um impacto funcional motor para recuperar a marcha destes indivíduos, porém a presença deste fenômeno nos pacientes com lesão medular com certeza é uma forte evidência da existência do CPG em humanos.

Na realidade, cabe a observação que o simples fato de um paciente com lesão medular apresentar índice PLM abaixo de 5 movimentos por hora também indica que há alguma atividade do CPG, por menor que seja. O mesmo pode ser dito a respeito da presença da SPI, ou seja, a queixa dos pacientes é diferente, pois

eles não referem exatamente a necessidade de movimentar as pernas, porém referem muitas vezes que massagem ou esfregar as pernas aliviam os sintomas, o que é por si só um fato muito importante pois nenhum dos pacientes tinha sensibilidade ao toque nas pernas; alguns apresentavam apenas sensibilidade preservada em tronco. Logo, existe nestes pacientes algum mecanismo sensorial preservado, não se sabe qual seria, porém as modalidades sensoriais mais ligadas ao fenômeno seriam a dor e a propriocepção. Levando-se em conta a importância destas modalidades sensoriais para a reabilitação de qualquer tipo de lesão do sistema nervoso central, deve-se frisar a importância de levar o aspecto de tentar aproveitar o conhecimento de SPI sempre quando se pensar nesta ocorrência na lesão medular.

7. Conclusões

Conclui-se que patologia semelhante à SPI e o PLM são mais freqüentes nos lesados medulares que na população sem lesão medular em idade de 18 a 40 anos, sem outras patologias de sono associadas.

Estes fatos podem estar associados ao centro de padrão medular em humanos que estaria liberado em lesões medulares.

8. ***Anexos***

Anexo A

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou responsável legal

1. Nome do paciente .:.....

Documento de identidade nº : ..... Sexo : .M □ F

Data nascimento: ...../...../.....

Endereço ..... Nº ..... Apto: .....

Bairro: ..... Cidade .....

CEP:..... Telefone: DDD (.....)

.....

2.Responsável legal.....

Natureza (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....

Documento de identidade :.....sexo: M □ F□

Data nascimento.: ...../...../.....

Endereço: ..... Nº ..... Apto: .....

Bairro: ..... Cidade: .....

CEP: ..... Telefone: DDD

(.....).....

Análise da participação da medula espinal na Síndrome das pernas inquietas

Pesquisador: Susana Cristina Lerosa Telles

Cargo/função: Fisioterapeuta Inscrição conselho regional nº: CRF3- 71548-F

Unidade do HCFMUSP: Neurologia

3. Avaliação do risco da pesquisa:

sem risco ☐ risco mínimo x risco médio

risco baixo ☐ risco maior ☐

4.Duração da pesquisa :

Esta pesquisa será realizada para testar a relação entre os movimentos periódicos dos membros em pessoas com lesão medular e a capacidade da medula espinal se regenerar após a lesão. Serão utilizados vários procedimentos: primeiramente o sujeito será submetido a a eletroneurografia, exame para analisar reflexos das pernas, feito com eletrodos que serão colocados sobre a pele das pernas. Este exame não apresenta desconforto ou risco. Em seguida, o sujeito será submetido a polissonografia, exame feito durante o sono para detectar os movimentos periódicos dos membros. Trata-se de um exame com colocação de eletrodos na superfície da cabeça, no rosto, no tórax e nas pernas com o objetivo de registrar a atividade de cada uma dessas regiões durante uma noite de sono, além de aparelho para medir fluxo respiratório e outros parâmetros respiratórios importantes. Este exame não apresenta desconforto ou risco, e pode beneficiar o sujeito com eventual diagnóstico de outros distúrbios do sono. Em seguida, o voluntário será submetido a exame de sangue para detectar a quantidade de ferro, ferritina e transferrina no soro. O exame consiste em exame de sangue comum com uso de agulha descartável, apresentando desconforto mínimo e podendo benefeciar o sujeito com diagnóstico de eventuais problemas de saúde que possam ser detectados. Em seguida, o voluntário será submetido a ressonância magnética

da coluna para avaliar o nível e grau da lesão e ressonância magnética do crânio e de coluna para avaliar a concentração de ferro nestas regiões. O procedimento consiste em colocar o sujeito deitado em uma maca que se encaixa dentro de um aparelho em forma de túnel, de forma que o sujeito ficará completamente inserido dentro do túnel. Durante o exame, o sujeito terá que ficar imóvel e o aparelho vai realizar um ruído alto, então serão fornecidos protetores de orelha. Este exame não deve ser realizado em mulheres grávidas, pacientes com marca-passo cardíaco, alguns tipos de clips de aneurisma intra-craniano e outros tipos de implantes ou próteses metálicas. Este exame não apresenta desconforto ou risco. O voluntário terá acesso a qualquer tempo às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas. O voluntário tem liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência. Os dados desse estudo são confidenciais, sigilosos e privados; e serão utilizados apenas para a pesquisa. O HCFMUSP disponibiliza seus serviços para tratar eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa. Em caso de intercorrências, entrar em contato com Dra. Susana Cristina Lerosa Telles no Laboratório de Neurocirurgia Funcional – LIM 45 , na Av. Dr. Arnaldo, nº 455, 2º andar, sala 2119, Cerqueira César, CEP: 01246-903; telefone: 3061-7460. Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 2008.

_____ _____

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal assinatura do pesquisador

(carimbo ou nome legível)

Anexo B- Avaliação inicial

Nome: _____

Data de nascimento: _____Sexo:_____

RG: _____

Telefone: _____

Endereço:_____

Apresenta algum problema de saúde?

_____

_____

Apresenta algum distúrbio de sono?

Apresenta sensação de inquietude ou desconforto nas pernas nas seguintes situações:

1- no fim da tarde ou início da noite?_____

2- na hora de dormir?_____

3- se sim, tal sensação melhora com movimento ou massagem?_____

Anexo C- Escala adaptada de Síndrome das Pernas Inquietas

Nome: ..... Idade: .... Sexo:.....

Peso:..... Altura:..... Médico: .....

Endereço: .....

Data de Nascimento:..... Fones de contato:.....

Escala de Graduação para Síndrome das Pernas Inquietas do Grupo de Estudo Internacional da Síndrome das Pernas Inquietas

Instruções

Responder as 10 questões que se seguem, escolhendo apenas uma das 5 alternativas após cada pergunta. A não ser que você receba outra orientação, ao responder cada questão, leve em consideração os seus sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas que você apresentou principalmente nas duas últimas semanas.

1) Em geral, como você considera o desconforto da Síndrome das Pernas Inquietas nas suas pernas ou braços?

(4) Muito intenso

(3) Intenso

(2) Moderado

(1) Leve

(0) Nenhum

2) Em geral, qual a intensidade do seu distúrbio de sono por causa dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

(4) Muito intenso

(3) Intenso

(2) Moderado

(1) Leve

(0) Nenhum

3) Qual a intensidade do seu cansaço ou sonolência por causa dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

(4) Muito intenso (a)

(3) Intenso (a)

(2) Moderado (a)

(1) Leve

(0) Nenhum (a)

4) Em geral, qual a gravidade da sua Síndrome das Pernas Inquietas como um todo?

(4) Muito grave

(3) Grave

(2) Moderada

(1) Leve

(0) Nenhuma

5) Com que freqüência você tem sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

(4) De 6 a 7 dias por semana

(3) De 4 a 5 dias por semana

(2) De 2 a 3 dias por semana

(1) 1 dia ou menos por semana

(0) Nunca

6) Quando você tem sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas, qual a duração dos sintomas num dia corriqueiro?

(4) Dura 8hs ou mais nas 24hs do dia

(3) Dura 3 a 8 hs nas 24hs do dia

(2) Dura 1 a 3hs nas 24hs do dia

(1) Dura 1 hora ou menos nas 24hs do dia

(0) Nenhuma duração

7) No geral, qual a intensidade do impacto dos seus sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas na sua capacidade de realizar suas atividades diárias, como por exemplo, atividades familiares, no seu lar, na sociedade, na escola ou na vida profissional?

(4) Muito grande

(3) Grande

(2) Moderada

(1) Pequena

(0) Nenhuma

8) Qual a intensidade do seu distúrbio de humor por causa dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas, por exemplo, raiva, depressão, tristeza, ansiedade, irritação?

(4) Muito grande

(3) Grande

(2) Moderada

(1) Pequena

(0) Nenhuma

Anexo D - Escala de sonolência de Epworth

Qual é a probabilidade de você "cochilar" ou adormecer nas situações que serão apresentadas a seguir, em contraste com estar sentindo-se simplesmente cansado?

Isto diz respeito ao seu modo de vida comum, nos tempos atuais. Ainda que você não tenha feito, ou passado por nenhuma destas situações, tente calcular como poderiam tê-lo afetado.

Utilize a escala apresentada a seguir para escolher o número mais apropriado para cada situação:

0 = **nenhuma** chance de cochilar 1 = **pequena** chance de cochilar

2 = **moderada** chance de cochilar 3 = **alta** chance de cochilar

Situação:	**Chance de cochilar:**
Sentado e lendo.	
Vendo TV.	
Sentado em um lugar público (ex. sala de espera, igreja).	
Como passageiro de trem, carro ou ônibus, andando uma hora sem parar.	
Deitando-se para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem.	
Sentado e conversando com alguém.	
Sentado calmamente após almoço sem álcool.	
Se você tiver carro, enquanto pára por alguns minutos.	

Anexo E – Classificação da American Spinal Injury Association

Patient Name _____

Examiner Name _____ Date/Time of Exam_____

ASIA American Spinal Injury Association

STANDARD NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY

ISCOS

MOTOR

KEY MUSCLES (scoring on reverse side)

	R	L	
C5			Elbow flexors
C6			Wrist extensors
C7			Elbow extensors
C8			Finger flexors (distal phalanx of middle finger)
T1			Finger abductors (little finger)

UPPER LIMB TOTAL (MAXIMUM) ☐ + ☐ = ☐ (25) (25) (50)

Comments:

	R	L	
L2			Hip flexors
L3			Knee extensors
L4			Ankle dorsiflexors
L5			Long toe extensors
S1			Ankle plantar flexors

Voluntary anal contraction (Yes/No) ☐

LOWER LIMB TOTAL (MAXIMUM) ☐ + ☐ = ☐ (25) (25) (50)

	LIGHT TOUCH R	LIGHT TOUCH L	PIN PRICK R	PIN PRICK L
C2				
C3				
C4				
C5				
C6				
C7				
C8				
T1				
T2				
T3				
T4				
T5				
T6				
T7				
T8				
T9				
T10				
T11				
T12				
L1				
L2				
L3				
L4				
L5				
S1				
S2				
S3				
S4-5				

TOTALS { ☐ + ☐ (MAXIMUM) (56) (56) → ☐ + ☐ = ☐ (56) (56)

SENSORY

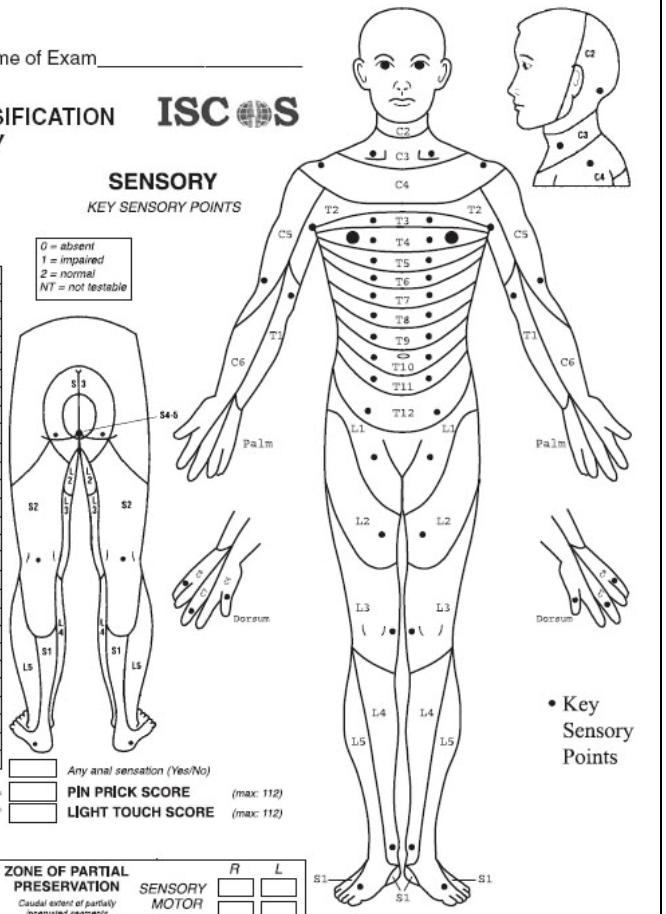
KEY SENSORY POINTS

0 = absent
1 = impaired
2 = normal
NT = not testable

Any anal sensation (Yes/No) ☐

PIN PRICK SCORE (max: 112) ☐

LIGHT TOUCH SCORE (max: 112) ☐



• Key Sensory Points

NEUROLOGICAL LEVEL (The most caudal segment with normal function)	R	L	COMPLETE OR INCOMPLETE? (Incomplete = Any sensory or motor function in S4-S5)	ZONE OF PARTIAL PRESERVATION (Caudal extent of partially innervated segments)	R	L
SENSORY				SENSORY		
MOTOR			ASIA IMPAIRMENT SCALE	MOTOR		

This form may be copied freely but should not be altered without permission from the American Spinal Injury Association.

REV 05/06

MUSCLE GRADING

0 total paralysis

1 palpable or visible contraction

2 active movement, full range of motion, gravity eliminated

3 active movement, full range of motion, against gravity

4 active movement, full range of motion, against gravity and provides some resistance

5 active movement, full range of motion, against gravity and provides normal resistance

5* muscle able to exert, in examiner's judgement, sufficient resistance to be considered normal if identifiable inhibiting factors were not present

NT not testable. Patient unable to reliably exert effort or muscle unavailable for testing due to factors such as immobilization, pain on effort or contracture.

ASIA IMPAIRMENT SCALE

☐ **A = Complete**: No motor or sensory function is preserved in the sacral segments S4-S5.

☐ **B = Incomplete:** Sensory but not motor function is preserved below the neurological level and includes the sacral segments S4-S5.

☐ **C = Incomplete:** Motor function is preserved below the neurological level, and more than half of key muscles below the neurological level have a muscle grade less than 3.

☐ **D = Incomplete:** Motor function is preserved below the neurological level, and at least half of key muscles below the neurological level have a muscle grade of 3 or more.

☐ **E = Normal:** Motor and sensory function are normal.

CLINICAL SYNDROMES (OPTIONAL)

☐ Central Cord
☐ Brown-Sequard
☐ Anterior Cord
☐ Conus Medullaris
☐ Cauda Equina

STEPS IN CLASSIFICATION

The following order is recommended in determining the classification of individuals with SCI.

1. Determine sensory levels for right and left sides.
2. Determine motor levels for right and left sides.
   Note: in regions where there is no myotome to test, the motor level is presumed to be the same as the sensory level.
3. Determine the single neurological level.
   This is the lowest segment where motor and sensory function is normal on both sides, and is the most cephalad of the sensory and motor levels determined in steps 1 and 2.
4. Determine whether the injury is Complete or Incomplete (sacral sparing).
   If voluntary anal contraction = **No** *AND all S4-5 sensory scores* = **0** *AND any anal sensation* = **No**, *then injury is COMPLETE. Otherwise injury is incomplete.*
5. Determine ASIA Impairment Scale (AIS) Grade:

Is injury Complete? If **YES**, AIS=A Record ZPP (For ZPP record lowest dermatome or myotome on each side with some (non-zero score) preservation)

NO ↓

Is injury motor incomplete? If **NO**, AIS=B (Yes=voluntary anal contraction OR motor function more than three levels below the motor level on a given side.)

YES ↓

Are at least half of the key muscles below the (single) neurological level graded 3 or better?

NO ↓ AIS=C

YES ↓ AIS=D

If sensation and motor function is normal in all segments, AIS=E
Note: AIS E is used in follow up testing when an individual with a documented SCI has recovered normal function. If at initial testing no deficits are found, the individual is neurologically intact; the ASIA Impairment Scale does not apply.

9. Referências:

1. Alcobendas-Maestro M, Lopez-Dolado E, Esclarin de Ruz A, Valdizan-Valledor MC. Gait training in incomplete spinal cord injuries with body weight support. *Rev Neurol* 2004; 39(5):406-10.
2. Alford S, Schwartz E, Viana di Prisco G. The pharmacology of vertebrate spinal central pattern generators. *Neuroscientist* 2003; 9(3):217-28.
3. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 56(2):263-5.
4. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4(2):101-19.
5. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005; 165(11):1286-92.
6. Aloe F, Alves RSC, Andrade LAF, Assis M, Bacelar A, Bezerra M, et al. Síndrome das Pernas Inquietas. Diagnóstico e tratamento. Opinião de especialistas brasileiros. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 2007; 65(3-A):721-727.
7. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. In. 3rd ed. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2001. p. 208.

8. Barriere G, Cazalets JR, Bioulac B, Tison F, Ghorayeb I. The restless legs syndrome. *Prog Neurobiol* 2005; 77(3):139-65.
9. Basbaum AI, Jessell TM. A Percepção da Dor. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editors. *Princípios da Neurociência*. Tamboré: Ed. Manole; 2003. p. 472-482.
10. Bogan RK. Ropinirole treatment for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(4):611-23.
11. Brenning R. Growing pain. *Sven Lakartidn* 1960; 57:85-103.
12. Brown TG. On the nature of the fundamental activity of the nervous centres; together with an analysis of the conditioning of rhythmic activity in progression, and a theory of the evolution of function in the nervous system. *J Physiol* 1914; 48(1):18-46.
13. Campos M, Ribeiro A, , Listik S, Pereira C, Andrade Sobrinho J, et al. Epidemiologia do Traumatismo da Coluna Vertebral. Rev. Col. Bras. Cir. [serial online] 2007 [2009 13/04]
14. Chabli A, Michaud M, Montplaisir J. Periodic arm movements in patients with the restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2000; 44(3):133-8.
15. Coleman R. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: C G, editor. *Sleeping and Walking Disorders: Indications and Techniques*. Menlo Park: Addison-Wesley; 1982. p. 26-295.
16. Davis BJ RA, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2000; 43:70-75.

17. de Mello MT, Lauro FA, Silva AC, Tufik S. Incidence of periodic leg movements and of the restless legs syndrome during sleep following acute physical activity in spinal cord injury subjects. *Spinal Cord* 1996; 34(5):294-6.
18. De Mello MT, Silva AC, Esteves AM, Tufik S. Reduction of periodic leg movement in individuals with paraplegia following aerobic physical exercise. *Spinal Cord* 2002; 40(12):646-9.
19. Dickel MJ, Renfrow SD, Moore PT, Berry RB. Rapid eye movement sleep periodic leg movements in patients with spinal cord injury. *Sleep* 1994; 17(8):733-8.
20. Dickinson PS. Neuromodulation of central pattern generators in invertebrates and vertebrates. *Curr Opin Neurobiol* 2006; 16(6):604-14.
21. Dobkin B, Apple D, Barbeau H, Basso M, Behrman A, Deforge D, et al. Weight-supported treadmill vs over-ground training for walking after acute incomplete SCI. *Neurology* 2006; 66(4):484-93.
22. Dobkin B, Barbeau H, Deforge D, Ditunno J, Elashoff R, Apple D, et al. The evolution of walking-related outcomes over the first 12 weeks of rehabilitation for incomplete traumatic spinal cord injury: the multicenter randomized Spinal Cord Injury Locomotor Trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2007; 21(1):25-35.
23. Earley CJ, Horska A, Mohamed MA, Barker PB, Beard JL, Allen RP. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron sucrose in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2008.

24. Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, Noachtar S, von Lindeiner H, Gildehaus FJ, et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 57(7):1307-9.

25. Esteves AM, Mello MT, Lancellotti CL, Natal CL, Tufik S. Occurrence of limb movement during sleep in rats with spinal cord injury. *Brain Res* 2004; 1017(1-2):32-8.

26. Forrsberg H, Hirchsfield H, Stokes VP. Developments of Human Locomotion mechanisms. In: Shimamura M. GS, Edgerton V.R.,, editor. *Neurobiological Basis of Human Locomotion*. Tokyo, Japan: Japan Scientif Society Press; 1991. p. 259-273.

27. Ghosh A, Hellewell JS. A review of the efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of major depression. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16(12):1999-2004.

28. Gonçalves A, Rosa L, D'Ângelo C, Savordelli C, Bonin G, Squarcino I, et al. Aspectos epidemiológicos da lesão medular traumática na área de referência do Hospital Estadual Mário Covas. *Arq Med ABC* 2007; 32(2):64-66.

29. Gordon IT, Whelan PJ. Deciphering the organization and modulation of spinal locomotor central pattern generators. *J Exp Biol* 2006; 209(Pt 11):2007-14.

30. Grillner S, Zangger P. The effect of dorsal root transection on the efferent motor pattern in the cat's hindlimb during locomotion. *Acta Physiol Scand* 1984; 120(3):393-405.

31. Gurfinkel VS, Levik YS, Kazennikov OV, Selionov VA. Locomotor-like movements evoked by leg muscle vibration in humans. *Eur J Neurosci* 1998; 10(5):1608-12.

32. Hanna JP, Frank JI. Automatic stepping in the pontomedullary stage of central herniation. *Neurology* 1995; 45(5):985-6.

33. Heffner RS, Masterton RB. The role of the corticospinal tract in the evolution of human digital dexterity. *Brain Behav Evol* 1983; 23(3-4):165-83.

34. Jasper HH. The ten Twenty Electrode System of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; 10.:371-75.

35. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14(6):540-5.

36. Katz PS. Comparison of extrinsic and intrinsic neuromodulation in two central pattern generator circuits in invertebrates. *Exp Physiol* 1998; 83(3):281-92.

37. Kettunen P, Krieger P, Hess D, El Manira A. Signaling mechanisms of metabotropic glutamate receptor 5 subtype and its endogenous role in a locomotor network. *J Neurosci* 2002; 22(5):1868-73.

38. Krieger P, Grillner S, El Manira A. Endogenous activation of metabotropic glutamate receptors contributes to burst frequency regulation in the lamprey locomotor network. *Eur J Neurosci* 1998; 10(11):3333-42.

39. Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994; 17(8):739-43.

40. Leissner L, Sandelin M. Periodic limb movements in sleep: to treat or not to treat? *Sleep Med* 2002; 3 Suppl:S27-30.

41. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res* 2007; 16(4):372-80.

42. Littner MR, Kushida C, Anderson WM, Bailey D, Berry RB, Hirshkowitz M, et al. Practice parameters for the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 2004; 27(3):557-9.

43. Lopez-Gonzalez MA, Santiago AM, Esteban-Ortega F. Sulpiride and melatonin decrease tinnitus perception modulating the auditolimbic dopaminergic pathway. *J Otolaryngol* 2007; 36(4):213-9.

44. MacKay-Lyons M. Central pattern generation of locomotion: a review of the evidence. *Phys Ther* 2002; 82(1):69-83.

45. Mawe GM, Strong DS, Sharkey KA. Plasticity of enteric nerve functions in the inflamed and postinflamed gut. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21(5):481-91.

46. Mello MC, Natal CL, Cunha JM, Tufik S. Epidemiologia do padrão de sono em adultos desportistas portadores de lesão medular. *Revista portuguesa de medicina desportiva* 1995; 13:89-100.

47. Mello MT, Silva AC, Rueda AD, Poyares D, Tufik S. Correlation between K complex, periodic leg movements (PLM), and myoclonus during sleep in paraplegic adults before and after an acute physical activity. *Spinal Cord* 1997; 35(4):248-52.

48. Michaud M, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000; 15(2):289-93.

49. Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautels A, Montplaisir J. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2002; 48(2):108-13.

50. Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol* 2002; 249(2):164-70.

51. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997; 12(1):61-5.

52. Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, Geisler P, Hogl B, Saletu B, et al. Efficacy of rotigotine transdermal system in severe restless legs syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled, six-week dose-finding trial in Europe. *Sleep Med* 2007.

53. Ondo WG. Methadone for refractory restless legs syndrome. *Mov Disord* 2005; 20(3):345-8.

54. Ondo WG, Zhao HR, Le WD. Animal models of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007; 8(4):344-8.

55. Partinen M, Hirvonen K, Jama L, Alakuijala A, Hublin C, Tamminen I, et al. Open-label study of the long-term efficacy and safety of pramipexole in patients with Restless Legs Syndrome (extension of the PRELUDE study). *Sleep Med* 2008.

56. Patrick LR. Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate. *Altern Med Rev* 2007; 12(2):101-12.

57. Paulus W, Schomburg ED. Dopamine and the spinal cord in restless legs syndrome: does spinal cord physiology reveal a basis for augmentation? *Sleep Med Rev* 2006; 10(3):185-96.

58. Pearson K, Gordon J. Os Reflexos Espinais. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editors. *Princípios da Neurociência*. Tamboré: Ed. Manole; 2003. p. 730-735.

59. Picchietti DL, England SJ, Walters AS, Willis K, Verrico T. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998; 13(12):588-94.

60. Picchietti DL, Underwood DJ, Farris WA, Walters AS, Shah MM, Dahl RE, et al. Further studies on periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Mov Disord* 1999; 14(6):1000-7.

61. Scheer FA, Zeitzer JM, Ayas NT, Brown R, Czeisler CA, Shea SA. Reduced sleep efficiency in cervical spinal cord injury; association with abolished night time melatonin secretion. *Spinal Cord* 2006; 44(2):78-81.

62. Sizonenko SV, Bednarek N, Gressens P. Growth factors and plasticity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12(4):241-9.

63. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P, Monk RD. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(4):663-70.

64. Spiegelhalder K, Hornyak M. Restless legs syndrome in older adults. *Clin Geriatr Med* 2008; 24(1):167-80, ix.

65. Staedt J, Wassmuth F, Ziemann U, Hajak G, Ruther E, Stoppe G. Pergolide: treatment of choice in restless legs syndrome (RLS) and nocturnal myoclonus syndrome (NMS). A double-blind randomized crossover trial of pergolide versus L-Dopa. *J Neural Transm* 1997; 104(4-5):461-8.

66. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, et al. A Genetic Risk Factor for Periodic Limb Movements in Sleep. *N Engl J Med* 2007.

67. Trenkwalder C, Benes H, Grote L, Happe S, Hogl B, Mathis J, et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord* 2007; 22(5):696-703.

68. Tribl GG, Asenbaum S, Klosch G, Mayer K, Bonelli RM, Auff E, et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2002; 59(4):649-50.

69. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999; 52(5):932-7.

70. Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P, Garcia-Borreguero D, Kaynak D, Liesiene V, et al. EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur J Neurol* 2006; 13(10):1049-65.

71. Vilensky JA, O'Connor BL. Stepping in Humans With Complete Spinal Cord Transection: A Phylogenetic Evaluation. *Motor Control* 1997; 1:284-292.

72. Vinay L, Padel Y, Bourbonnais D, Steffens H. An ascending spinal pathway transmitting a central rhythmic pattern to the magnocellular red nucleus in the cat. *Exp Brain Res* 1993; 97(1):61-70.

73. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995; 10(5):634-42.

74. Walters AS, Picchietti D, Hening W, Lazzarini A. Variable expressivity in familial restless legs syndrome. *Arch Neurol* 1990; 47(11):1219-20.

75. Walters AS, Wagner ML, Hening WA, Grasing K, Mills R, Chokroverty S, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993; 16(4):327-32.

76. Whelan P, Bonnot A, O'Donovan MJ. Properties of rhythmic activity generated by the isolated spinal cord of the neonatal mouse. *J Neurophysiol* 2000; 84(6):2821-33.

77. Winkelman JW. Periodic Limb Movements in Sleep -- Endophenotype for Restless Legs Syndrome? *N Engl J Med* 2007.

78. Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU, Hock B, Prager M, Pfister H, et al. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol* 2002; 52(3):297-302.

79. Wirtz PH, Spillmann M, Bartschi C, Ehlert U, von Kanel R. Oral melatonin reduces blood coagulation activity: a placebo-controlled study in healthy young men. *J Pineal Res* 2008; 44(2):127-33.

80. Zeitzer JM, Ayas NB, Shea SA, Brown R, Czeisler CA. Absence of Detectable Melatonin and Preservation of Cortisol and Thyrotropin Rhythms in Tetraplegia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(6):2189-96.