

Hercília Rosa Xavier de Albuquerque



Síndrome das pernas inquietas em pacientes com insuficiência renal crônica e em sujeitos sem doença renal: um estudo comparativo.

Recife, 2007

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Hercília Rosa Xavier de Albuquerque

Síndrome das pernas inquietas em pacientes com insuficiência renal crônica e em sujeitos sem doença renal: um estudo comparativo.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em Neurologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

Albuquerque, Hercília Rosa Xavier de

Síndrome das pernas inquietas em pacientes com insuficiência renal crônica e em sujeitos sem doença renal: um estudo comparativo / Hercília Rosa Xavier de Albuquerque. – Recife: O Autor, 2007.

40 folhas : il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2007.

Inclui bibliografia, apêndices e anexos.

1. Síndrome das pernas inquietas . I. Título.

616.8-009.836

CDU (2.ed.)

UFPE

616.849 8

CDD (22.ed.)

CCS2007-153

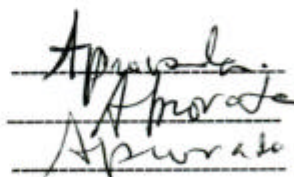
RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DA  
MESTRANDA HERCÍLIA ROSA XAVIER DE ALBUQUERQUE

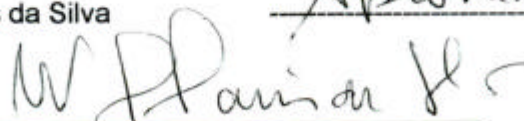
No dia 24 de agosto de 2007, às 9h, no Auditório do Departamento de Enfermagem do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco os Professores: Otávio Gomes Lins (Professor Doutor do Departamento de Neuropsiquiatria da UFPE - Membro Externo), José Eulálio Cabral (Professor Titular do Departamento de Nutrição da UFPE- Membro Externo) e Wilson Farias da Silva (Professor Titular do Departamento de Neuropsiquiatria da UFPE – Membro Interno), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram a Mestranda **HERCÍLIA ROSA XAVIER DE ALBUQUERQUE** sobre a sua Dissertação intitulada **“SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA E EM SUJEITOS SEM DOENÇA RENAL: UM ESTUDO COMPARATIVO”**. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da Mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Prof. Dr Otávio Gomes Lins

Prof. Dr José Eulálio Cabral

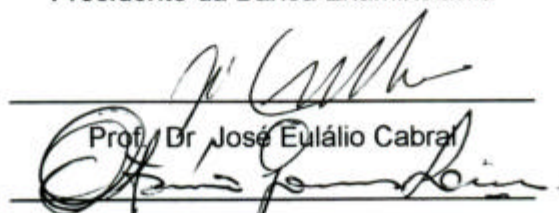
Prof. Dr. Wilson Farias da Silva





Prof. Dr. Wilson Farias da Silva

Presidente da Banca Examinadora



Prof. Dr José Eulálio Cabral

Prof. Dr Otávio Gomes Lins

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu companheiro, Jeferson Maciel Netto, à minha mãe, Colômbia Carneiro da Silva, e ao casal amigo, Argemiro Seixas e Maria de Lourdes Seixas, pela compreensão, amor, incentivo e dedicação.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença pelo incentivo e pela valiosa colaboração que tornaram possível a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. José Abrão Cardeal da Costa pelo seu apóio e colaboração.

À Dra. Regina Maria França Fernandes, Chefe da Seção de Neurofisiologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e aos médicos contratados dessa seção, Dra. Daniela Vianna Pachito, Dr. Guilherme de Oliveira Bustamante e Dra. Heidi Haueisen Sander pelo apóio, amizade e ensinamentos.

Aos amigos Alan Luiz Éckeli e Livia Góes Gitaí pelo companheirismo, incentivo e auxílio.

À equipe médica e de enfermagem do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco.

Aos estatísticos, Roberto Molina de Souza pelo apóio, orientação e incentivo, e ao Prof. José Natal Figueiroa pelos ensinamentos e auxílio na análise dos dados.

Aos pacientes e seus acompanhantes pelo auxílio, confiança e pelo aprendizado que me foi proporcionado.

E a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a concretização deste trabalho.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVD: Atividades de vida diária

IRC: Insuficiência renal crônica

SPI: Síndrome das pernas inquietas

ISRS: Inibidor seletivo da recaptação da serotonina



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características gerais dos entrevistados do grupo de insuficiência renal crônica e do grupo controle.....	12
Tabela 2: Uso de substâncias que agravam os sintomas da síndrome das pernas inquietas entre os entrevistados do grupo de insuficiência renal crônica e do grupo controle.....	13
Tabela 3: Uso de medicações que agravam ou atenuam os sintomas da síndrome das pernas inquietas entre os entrevistados do grupo de insuficiência renal crônica e do grupo controle.....	13
Tabela 4: História familiar de síndrome das pernas inquietas nos indivíduos com ou sem a síndrome nos grupos controle e naqueles com insuficiência renal crônica.....	15
Tabela 5: Comparação da frequência da síndrome das pernas inquietas entre os grupos controle e os com insuficiência renal crônica (dialítico, não-dialítico e ambos).....	15
Tabela 6: Comparação das características clínicas entre os acometidos pela síndrome das pernas inquietas dos grupos controle com os de insuficiência renal crônica.....	18
Tabela 7: Exames laboratoriais dos pacientes com ou sem síndrome das pernas inquietas.....	20

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fatores de agravamento dos sintomas da síndrome das pernas inquietas em pacientes com insuficiência renal crônica..... 17

Figura 2: Fatores de agravamento dos sintomas da síndrome das pernas inquietas referidos pelos acometidos do grupo controle.....19

Figura 3: Fatores de alívio dos sintomas da síndrome das pernas inquietas referidos pelos acometidos do grupo controle.....19

## RESUMO

ALBUQUERQUE, H. R. X. **Síndrome das pernas inquietas em pacientes com insuficiência renal crônica e em sujeitos sem doença renal: um estudo comparativo.** 2007. 40f. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Pernambuco

Objetivo do estudo: Comparar a frequência e as características clínicas da SPI em pacientes com IRC e no grupo controle.

Sujeitos e método: 123 pacientes com IRC e 129 acompanhantes dos pacientes com IRC, sem doença renal foram avaliados mediante questionário contendo os critérios para diagnóstico e escala de gravidade da SPI, estabelecidos pelo grupo internacional de estudo da SPI, caracterização clínica, história familiar de SPI, hábitos de vida e medicações em uso. Apenas para os pacientes com IRC foram analisados os exames laboratoriais rotineiros e clearance de creatinina.

Resultados: A frequência da SPI foi 21,1% no grupo de pacientes e 10,9% nos controles. Comparando os subgrupos de pacientes com IRC, dialítico e não-dialítico, com o controle, a frequência diferiu apenas nos pacientes em tratamento dialítico ( $p=0,024$ ). História familiar de SPI aumentou a chance de apresentar a síndrome em 10,4 vezes entre os pacientes e em 16,8 vezes entre os controles. A forma de evolução clínica diferiu significativamente entre os grupos; o tipo exacerbação/melhora predominou nos pacientes e os e a forma com remissão espontânea foi observada apenas no grupo controle. A evolução em degraus não foi encontrada em nenhum dos acometidos pela síndrome. Os grupos não diferiram quanto ao relato de fatores de piora da SPI; os pacientes com IRC associaram como eventos que agravam os sintomas a imobilização prolongada, o cansaço, a menstruação, o período pré-menstrual, a sessão de hemodiálise e o estresse, enquanto que os controles relacionaram como eventos que pioram os sintomas o estresse, o cansaço, a ingestão de polivitamínicos, o repouso prolongado, a gestação e o aumento do fluxo menstrual. Apenas 3 sujeitos do grupo controle relataram fatores de atenuação da síndrome. Os fatores associados com alívio dos sintomas foram: deambular, banho quente, molhar as pernas e gravidez. Os pacientes com IRC, com e sem a SPI, não apresentaram diferença estatisticamente significativa quanto aos valores de hemoglobina, hematócrito e níveis séricos de cálcio, fósforo e ferro, exceto no caso dos pacientes submetidos ao transplante renal, que não tinham análise laboratorial do ferro sérico, e que por isso não entraram na análise.

Conclusão: A frequência da SPI em pacientes com IRC é maior que a observada em indivíduos sem doença renal, e aumenta com o progredir da IRC. De modo geral, as características clínicas da SPI em pacientes com IRC se assemelham às do grupo controle, diferindo na forma de evolução clínica que na população com IRC se comporta com períodos de exacerbação e de melhora, provavelmente devido ao alto potencial de instabilidade clínica a que estes pacientes estão sujeitos.

Palavras-chave: Síndrome das pernas inquietas, insuficiência renal crônica e diálise.

## ABSTRACT

ALBUQUERQUE, H. R. X. Restless Legs Syndrome in patients with CRF and in subjects who had no renal disease reported: a clinical comparative study.

**Purpose:** To determine the frequency and the clinical characteristics of restless legs syndrome (RLS) in patients with chronic renal failure (CRF) and in a control group.

**Subjects and method:** Two hundred fifty-two individuals were evaluated at random, 123 from the group of patients with CRF, and 129 from the control group. They were evaluated by means of a standardized clinical questionnaire having their identification data, essential criteria for their diagnosis, and a scale of severity of RLS as set up by the IRLSSG. Data of characterization of RLS as an evolution form, search of worsening and relieving factors, onset age of RLS, family records of RLS among first degree relatives, smoking, coffee and alcoholic beverage intake, and use of medication were applied. Laboratory exams, clearance of creatinine, and renal disease data were required for the patients.

**Results:** The frequency of RLS was of 21.1% for the group with CRF and 10.9% for the control group ( $p= 0.0038$ ). When we compare the sub-groups of patients with CRF, both dialytic and non-dialytic, with the control group, the frequency was different only in the patients under dialytic treatment ( $p= 0.024$ ). The existence of RLS in the family history increased the chance of showing the syndrome in 16.8 times among individuals of the control group, and in 10.4 times among patients with CRF. Only the evolution and report of relieving factors of the symptoms differed from the statistically significant form among the onset subjects in both groups. The type exacerbation/ relief predominated over the onset individuals in the group of patients, and the spontaneous remissible form was observed in the control group only. The steplike evolution was not found in any of those onsets by the syndrome. The groups did not differ as to the report of worsening factors of RLS. As events that may worsen the symptoms, the patients with CRF relate prolonged immobilization, tiresomeness, menstruation, pre-menstrual period, undergoing hemodialysis, and stress. On the other hand, the controls reported stress, tiresomeness, ingestion of vitamins, long time rest, pregnancy, and increase of menstrual bleeding. Only 3 subjects of the control group reported relieving factors of the syndrome. They were: walking around, warm shower, leg wetting, and pregnancy. The patients with CRF, with or without RLS, did not show any significant statistical difference as to hemoglobin, hematocrit values, and calcium, phosphate, iron serum levels. As to patients who had had renal transplantation and had no laboratory analysis of serum iron, they did not take part in that statistical analysis of those data.

**Conclusion:** The frequency of RLS among patients with CRF is greater than that observed in individuals without renal disease, and enhances as CRF develops. In general, the clinical characteristics of RLS among patients with CRF are similar to those in the control group, the differences occurring in the clinical evolution which happens with exacerbation/relief among the population with CRF, probably due to the high potency of clinical instability to which those patients are subject.

**Key words:** Restless Legs Syndrome, chronic renal failure, dialysis.

## SUMÁRIO:

I. INTRODUÇÃO .....	1
II. OBJETIVOS.....	6
III. SUJEITOS E MÉTODO .....	8
IV. RESULTADOS.....	12
V. DISCUSSÃO .....	21
VI. CONCLUSÃO .....	24
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	25
APÊNDICES	
APÊNDICE 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido .....	31
APÊNDICE 2 - Questionário ... ..	32
ANEXOS	
ANEXO 1 - Critérios para diagnóstico da SPI.....	37
ANEXO 2 – Clearance de creatinina - Fórmula de Cockcroft – Gault.....	38
ANEXO 3 – Cópia da aprovação do Projeto apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos... ..	39
ANEXO 4 – Carta de envio do artigo... ..	40

## I. Introdução

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é uma condição muito prevalente. Todavia é uma condição pouco conhecida tanto pela população em geral, como pela comunidade médica. Acredita-se que a primeira descrição da SPI foi feita por Thomas Willis em 1672, constituindo uma das mais antigas observações na história da medicina do sono (1). No entanto, foi apenas em 1945, com a publicação da monografia de Ekbom, que a doença tornou-se uma entidade diferenciada conhecida por “pernas inquietas” (2). Nos anos 50, Symonds descreveu como “mioclono noturno” os abalos anormais das pernas que ocorrem durante o sono (3). Lugaresi e colaboradores (4) determinaram a natureza periódica dos movimentos e sua associação com a SPI. Em 1980, Coleman (5) propôs uma definição operacional e uma escala de valores baseado na periodicidade, duração e persistência destes movimentos, e seus efeitos no sono. Seu diagnóstico é clínico e baseia-se nos critérios estabelecidos pelo Grupo Internacional de Estudos da SPI em 1995, e revisados em 2003 (ANEXO 1) (6, 7). São definidas como critérios essenciais para determinação dessa síndrome as seguintes características: necessidade incontrolável de mover as pernas associada a sensações desconfortáveis ou desagradáveis; as sensações de desconforto começam ou pioram nos períodos de inatividade; o movimento produz alívio; os sintomas pioram ao entardecer ou à noite.

A SPI é uma desordem que compreende a forma primária ou idiopática e as formas secundárias. A forma primária pode ser subdividida, por sua vez, como de caráter familiar ou de caráter esporádico. Algumas condições parecem estar associadas com essa síndrome, sendo as mais prevalentes os estados carenciais de

ferro, a insuficiência renal crônica (IRC) e a gestação, classicamente descritas nas formas secundárias (8, 9). A síndrome é uma condição geralmente progressiva, podendo ocorrer em curso estático ou, como em alguns pacientes, de forma intermitente ou de remissão espontânea por muitos anos (6). As influências genéticas desempenham um papel importante em sua patogênese. Descreveram-se dois diferentes fenótipos baseados na idade de início dos sintomas: os com idade de início precoce, menos de 45 anos de idade, têm maior possibilidade de história familiar de SPI e forma de evolução lentamente progressiva, se comparados com os de início tardio da síndrome (9, 10).

Uma notável característica dessa síndrome é a piora dos sintomas à noite, com grande impacto no sono, por fragmentá-lo (6). Conseqüentemente, o indivíduo pode apresentar queixas, tais como sono não-restaurador, sonolência excessiva diurna, fadiga e distúrbio do humor. Os sintomas da SPI podem ser agravados pelo uso de substâncias, tais como nicotina, cafeína, álcool e por algumas classes de medicações, entre essas, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, os antidepressivos tricíclicos, os bloqueadores dopaminérgicos, e os anti-histamínicos (11-15). Algumas das medicações preconizadas no tratamento da SPI, tais como os benzodiazepínicos (12, 14, 15), são freqüentemente usados por outras indicações, mais comumente como indutores do sono.

A fisiopatologia da SPI ainda não está completamente esclarecida. Disfunção dopaminérgica e deficiência de ferro desempenham papel importante na patogênese dessa síndrome (16-20).

Dados obtidos por estudos neurofisiológicos e de neuroimagem funcional, sugerem que a disfunção dopaminérgica ocorre ao nível subcortical e medular (19-

23). Um núcleo dopaminérgico subcortical, o núcleo dopaminérgico diencefálico-espinal, o grupo neuronal A 11, está localizado no hipotálamo próximo de centros de controles circadianos; esse grupo neuronal A11 projeta-se para a medula espinal e também está envolvido com a função de antinocicepção (23, 24). Os neurônios desse grupo neuronal A11 modulam a excitabilidade espinal cujas alterações afetam o processamento sensorial predominantemente dos aferentes dos membros inferiores em estruturas do tronco encefálico (23-26).

Deficiência de ferro no cérebro parece estar associada com deterioração motora (27). Evidências sugerem que a deficiência de ferro altera a atividade motora (28) e os padrões circadianos da atividade motora (27, 29).

A associação da deficiência de ferro com a SPI é conhecida desde os primeiros relatos dessa síndrome (2). O ferro cerebral, particularmente na substância nigra, acha-se diminuído na SPI (21, 30). Essa deficiência de ferro no sistema nervoso central pode ocorrer mesmo com acesso normal a adequado do ferro periférico (17).

O ferro desempenha um papel importante na síntese da dopamina. O ferro atua como coenzima da enzima tirosina hidroxilase, uma enzima chave na síntese da dopamina (31, 32). A diminuição da atividade da tirosina hidroxilase resulta em redução na formação da dopamina e, conseqüentemente, na queda de sua disponibilidade.

A assistência aos pacientes com IRC melhorou bastante nos últimos anos. O desenvolvimento de medicamentos para controle da anemia, deficiência do ferro, e imunossuppressores usados no pós-transplante renal, assim como o refinamento tecnológico dos processos de hemodiálise e de diálise peritoneal, tudo isso resultou em melhoria da qualidade e expectativa de vida desses pacientes (33-38).



Estudos recentes, utilizando-se questionários baseados nos critérios diagnósticos da SPI estabelecidos pelo Grupo Internacional de Estudos da SPI, encontraram na população geral uma prevalência em torno de 10%, com faixa de variação de 2,5% a 15% (8, 39-43). Por sua vez, entre os pacientes com doença renal crônica a prevalência estimada é de 1,5% a 70% (44-54). Nessa população de pacientes com IRC encontrou-se variação similar em diferentes países da Ásia, Europa e América do Norte (14). Na América Latina, um estudo realizado em um serviço de hemodiálise na cidade de Santiago, Chile, descreveu uma frequência de SPI de 25,9% (49); no Brasil, em um estudo realizado em um centro de hemodiálise em Petrópolis, Rio de Janeiro, a frequência da SPI foi estimada em 14,8% (50). Apesar da melhoria no manejo dos pacientes com IRC, não tem sido observada queda na frequência da SPI nessa população.

Foi realizada pesquisa bibliográfica nas bases de dados eletrônicos PubMed, Medline, Lilacs e Scielo, utilizando-se as palavras-chave: “*restless legs syndrome*”, “*chronic renal failure*”, “*dialysis*”, “*renal disease*”, “síndrome das pernas inquietas”, “insuficiência renal crônica”, “diálise”, “doença renal”, “hemodiálise”. Entre os acometimentos nefrológicos encontramos referência apenas à IRC como condição associada à SPI. Também não encontramos, em um mesmo estudo, pacientes com IRC em diferentes estágios e condições de tratamento (conservador, dialítico, e pós-transplante renal).

Estudos anteriores em pacientes com IRC analisaram hábitos de vida e as condições associadas à doença renal, porém não foi descrita nenhuma forte correlação com a SPI (14).

Considerando a imprecisão dos dados na literatura quanto à SPI, em especial em pacientes com IRC, avaliaremos a frequência e as características clínicas da SPI em pacientes com IRC (adultos de ambos os sexos) em tratamento conservador, dialítico, e no pós-transplante renal e no grupo controle, indivíduos sem doença renal (adultos de ambos os sexos). Em seguida, faremos comparação dos dados obtidos entre os grupos estudados.

## II. Objetivos

### - Objetivo geral:

Determinar se existe diferença na frequência e nas características clínicas da SPI em pacientes com IRC, quando comparados ao grupo controle, em sujeitos sem doença renal.

### - Objetivos específicos:

Em pacientes com IRC, em tratamento conservador, dialítico (diálise peritoneal e hemodiálise) e no pós-transplante renal, e também no grupo controle:

1. Descrever as variáveis biológicas, idade e sexo;
2. Determinar a frequência da SPI de acordo com a presença ou não da IRC e com relação ao sexo;
3. Caracterizar a SPI quanto à gravidade, idade de início, evolução clínica, procura de auxílio médico, impacto nas atividades de vida diária (AVD), fatores agravantes e atenuantes;
4. Comparar a frequência do relato de história familiar da SPI de acordo com a presença ou não da IRC nos acometidos e não acometidos pela síndrome;
5. Comparar a frequência de uso de substâncias que agravam ou precipitam a síndrome (i.e., café, bebida alcoólica, tabagismo, uso de medicações relacionadas) e de substâncias que a atenuam.

Em pacientes com IRC, em tratamento conservador, dialítico (diálise peritoneal e hemodiálise) e no pós-transplante renal:

1. Comparar os resultados das seguintes análises laboratoriais:  
hemograma, hematócrito, ferro sérico, cálcio e fósforo.

### III. Sujeitos e método

- Desenho, população, sujeitos, local e período do estudo

Nesse estudo, do tipo corte transversal, 252 sujeitos, adultos e de ambos os sexos, foram avaliados de forma aleatória, sendo 123 do grupo de pacientes e 129 do grupo controle.

Dos 123 componentes do grupo de pacientes, 62 tinham déficit de função renal e estavam assim distribuídos: 30 em tratamento conservador, 32 no pós-transplante renal. Os 61 pacientes restantes, com IRC terminal, estavam em regime de diálise, sendo 28 em tratamento por diálise peritoneal, e 33 em tratamento por hemodiálise.

Os componentes do grupo controle, sujeitos que acompanhavam os pacientes com IRC ao hospital, e sem relato de doença renal. Dos 129 entrevistados desse grupo, 69 eram familiar, compartilhavam de herança gênica (irmãos, filhos, pais, avós, tios e primos). Do restante, 60 eram não-familiares (cônjuges, amigos e cuidadores).

A coleta dos dados foi realizada no Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco no período de abril a junho de 2006.

#### - Critérios de elegibilidade

Os pacientes, conforme seu plano terapêutico na ocasião da entrevista, e os controles foram recrutados após aceitação dos termos do estudo, leitura do termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE 1), e autorização do seu representante legal, quando este era menor de idade. Não foram convidados para o estudo os sujeitos que apresentassem amputação acima dos pododáctilos, e nem os acompanhantes com história de doença renal prévia ou atual.

#### - Método

Os pacientes e os controles foram avaliados mediante questionário padronizado (APÊNDICE 2), composto de dados de identificação, com critérios essenciais para diagnóstico da SPI e escala de gravidade da SPI, elaborados pelo Grupo Internacional de Estudos da SPI, além de dados de caracterização da SPI (forma de evolução, pesquisa de fatores agravantes e atenuantes, idade de início, relato familiar de SPI em parentes de primeiro grau), pesquisa de hábitos de vida (ingestão diária de café, tabagismo, e uso freqüente de bebida alcoólica), e medicação em uso. Apenas para os pacientes, foram obtidos exames laboratoriais de rotina no seu acompanhamento (hemoglobina, hematócrito e nível sérico de ferro, cálcio e fósforo), e também, clearance de creatinina e dados da doença renal.

Quanto à tabulação dos dados, foi considerado acometido aquele que teve ou tem a síndrome. A escala de gravidade da SPI foi graduada em leve (0 a 10), moderada (11 a 20), grave (21 a 30), ou muito grave (31 a 40), conforme score já

estabelecido pelo Grupo Internacional de Estudos da SPI (8, 55). O impacto da SPI nas atividades de vida diária (AVD) foi avaliado considerando-se a resposta dada ao item 9 da escala de gravidade da SPI. História familiar de SPI foi considerada positiva, se a síndrome estava presente em parente de primeiro grau. As informações relativas à doença renal foram obtidas através de pesquisa ao prontuário médico.

A função renal foi estimada conforme rotina do serviço, e calculada utilizando-se a fórmula de Cockcroft-Gault (ANEXO 2). A classificação da IRC utilizada no serviço e por alguns autores, divide-a em cinco graus conforme o valor do clearance de creatinina: Grau I (90 a 120 mililitro/minuto), Grau II (60 a < 90 mililitro/minuto), Grau III (30 a < 60 mililitro/minuto), Grau IV (15 a < 30 mililitro/minuto) e Grau V (<15 mililitro/minuto). Os valores de referência dos resultados dos exames laboratoriais para a hemoglobina e o hematócrito foram considerados conforme preconizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia: hemoglobina - baixa < 10 g/dl e normal >10 g/dl; hematócrito - baixo < 32% e normal >32%; os valores para o cálcio, fósforo e ferro acham-se estabelecidos conforme o método laboratorial empregado. Cálcio - baixo < 8,6 mg/dl, normal entre 8,6 mg/dl e 10,3 mg/dl e alto > 10,3 mg/dl. Fósforo: baixo < 2,6 mg/dl, normal entre 2,6 mg/dl e 6,0 mg/dl e alto > 6,0 mg/dl. Ferro: para mulheres, baixo < 23 µg/dl, normal entre 23 µg/dl e 165 µg/dl e alto > 165 µg/dl e para homens, baixo <25 µg/dl, normal entre 25 µg/dl e 168 µg/dl e alto > 168 µg/dl.

#### - Análise estatística

Na análise estatística foi utilizado o programa estatístico R (*The R Foundation for Statistical Computing*), versão 2.4.1 (18-12-2006), ISBN 3-900051-07-0, e o SPSS 13.0. As variáveis comparadas foram oriundas de dois diferentes grupos. Utilizaram-se o teste *t*-Student para as variáveis quantitativas, e o teste exato de Fisher para as variáveis qualitativas. Nos casos em que os pressupostos do teste *t* não foram satisfeitos, aplicou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. A identificação das fontes de associação das tabelas foi obtida através dos resíduos ajustados. O resíduo ajustado com valor absoluto maior que 1,96 indica uma fonte de associação naquela célula. Nos casos onde foi possível estabelecer fatores de risco, foi utilizado *odds-ratio*, obtido através da regressão logística. Os testes foram considerados como tendo significância estatística quando o valor de  $p < 0,05$ . Os dados numéricos foram resumidos através da média e do desvio padrão.

#### - Aspectos éticos

Este estudo foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (ANEXO 3).



#### IV. Resultados

Entre os 123 pacientes com IRC, 62 (50,4%) tinham déficit parcial da função renal, estando 30 em tratamento conservador e 32 no pós-transplante renal, com a insuficiência renal nesses pacientes classificada como: grau 2 em 12,9%, grau 3 em 46,8%, grau 4 em 33,9% e grau 5 em 6,4%. Os demais 61 pacientes com IRC tinham falência da função renal e estavam em tratamento dialítico, trinta e três em hemodiálise e vinte e oito em diálise peritoneal.

Dos 129 sujeitos do grupo controle, sem doença renal, 69 (53,5%) compartilhavam herança gênica (irmãos, filhos, pais, avós, tios e primos), e 60 eram não-familiares (cônjuges, amigos e cuidadores).

Tabela 1. Características gerais dos entrevistados do grupo de insuficiência renal crônica (IRC) e do grupo controle.

	Controle	IRC	<i>p</i>
n	129	123	
Sexo (Feminino)	78 (60,5%)	66 (53,7%)	ns <sup>‡</sup>
Idade (anos)	43,8 ± 15,0 (18 – 79)	47,6 ± 15,9 <sup>†</sup> (17 – 83)	ns*

<sup>‡</sup> Teste exato de Fisher; <sup>†</sup> Média ± desvio padrão \* Teste t-Student; ns: não significativo.

Os grupos não diferiram quanto à idade e nem quanto ao sexo (Tabela 1).

Tabela 2. Uso de substâncias que agravam os sintomas da síndrome das pernas inquietas (SPI) entre os entrevistados do grupo de insuficiência renal crônica (IRC) e do grupo controle.

	Controle	IRC	<i>p</i>
n	129	123	
Ingestão diária de café	105/129 (81%)	103/ 123(83%)	ns <sup>‡</sup>
Ingestão freqüente de bebida alcoólica	19/129 (14,7%)	4/ 123 (3,3%)	0,002 <sup>‡</sup>
Tabagismo	16/129 (13%)	12/ 123 (9,8%)	ns <sup>‡</sup>

<sup>‡</sup> Teste exato de Fisher; ns: não significativo

Quanto aos hábitos de vida pesquisados (Tabela 2), o uso de substâncias que agravam os sintomas da SPI, os grupos não diferiram quanto ao tabagismo e nem quanto à ingestão diária de café. Houve diferença estatisticamente significativa quanto ao uso de bebida alcoólica que foi maior no grupo controle.

Tabela 3. Uso de medicações que agravam ou atenuam os sintomas da síndrome das pernas inquietas (SPI) entre os entrevistados do grupo de insuficiência renal crônica (IRC) e do grupo controle.

	Controle	IRC	<i>p</i>
n	129	123	
Benzodiazepínicos	12/129 (9,3%)	19/ 123 (15,4%)	ns <sup>‡</sup>
ISRS <sup>§</sup>	2/129 (1,6%)	4/ 123 (3,3%)	ns <sup>‡</sup>
Clonidina	0	10/123 (8,1%)	< 0,001 <sup>‡</sup>

<sup>‡</sup> Teste exato de Fisher; <sup>§</sup> Inibidores seletivos da recaptação da serotonina; ns: não significativo.

Foram pesquisados entre os entrevistados de ambos os grupos quanto ao uso de medicações que atenuam ou que agravam os sintomas da SPI (Tabela 3). Entre as medicações que aliviam os sintomas da SPI, identificamos apenas os benzodiazepínicos e a clonidina. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao uso de benzodiazepínicos entre os grupos avaliados. A clonidina, antagonista alfa-adrenérgico com atividade central, foi referida apenas pelos entrevistados do grupo com IRC. Nesse grupo, 8,1% dos pacientes usavam essa medicação e destes 3,8% tinham a SPI.

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina foram a única classe de medicação identificada como agravante dos sintomas da SPI entre os entrevistados; não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao uso dessa entre os representantes de ambos os grupos.

Houve associação estatisticamente significativa entre história familiar da SPI em familiares de primeiro grau, e a presença da SPI em ambos os grupos. Ter relato de história familiar de SPI aumentou a chance de apresentar a síndrome em 16,8 vezes entre os indivíduos do grupo controle, e em 10,4 vezes entre os pacientes com IRC. No entanto, esses valores não diferiram entre os acometidos de ambos os grupos  $p=0,725$  (Tabela 4 e 6).

A idade de início da síndrome não diferiu entre os sujeitos com ou sem história familiar de SPI, tanto no grupo de pacientes com IRC ( $38,6 \pm 15,5$  *versus*  $40,9 \pm 17,1$ ,  $p=0,776$ ), quanto no grupo controle ( $28,6 \pm 13,9$  *versus*  $41 \pm 10,3$ ,  $p=0,092$ ).

Tabela 4. História familiar de síndrome das pernas inquietas (SPI) nos indivíduos com ou sem SPI nos grupos controle e naqueles com insuficiência renal crônica (IRC).

Grupo	<u>Síndrome das pernas inquietas</u>		OR (IC 95%)	p*
	sem (n)	com (n)		
Controle				
HF +	7/108 (6%)	7/13 (54%)	16,8	<0,001
HF -	101/108 (94%)	6/13 (46%)	(4,4 - 63,8)	
IRC				
HF +	6/89 (7%)	9/21 (43%)	10,4	<0,001
HF -	83/89 (93%)	12/21 (57%)	(3,1; 34,4)	

\* Teste exato de Fisher; HF: história familiar de SPI; +: presença; -: ausência.

A frequência da SPI (Tabela 5) foi de 21,1% no grupo com IRC, sendo quase o dobro da estimada no grupo controle ( $p=0,038$ ). O grupo dos pacientes foi heterogêneo quanto à frequência dessa síndrome. Comparando os subgrupos de pacientes com IRC, dialítico e não-dialítico, com o do controle, a frequência diferiu apenas entre os pacientes em tratamento dialítico ( $p=0,024$ ). Somente um paciente com IRC passou a apresentar a SPI no pós-transplante renal. No grupo controle, a frequência da síndrome foi homogênea entre os seus subgrupos familiares, 11,6%, e não-familiares, 10% ( $p=1,000$ ).

Tabela 5. Comparação da frequência da síndrome das pernas inquietas (SPI) entre os grupos controle e os com insuficiência renal crônica (dialítico, não-dialítico e ambos).

	Controle	<u>Insuficiência renal crônica</u>		
		dialítico	não-dialítico	ambos
n	14/129 (10,9%)	21/93* (22,6%)	4/30† (13,3%)	26 <sup>§</sup> /123‡ (21,1%)

\* † ‡ Teste exato de Fisher (Insuficiência renal crônica *versus* grupo Controle); \* $p=0,024$ ; † $p=0,750$ ; ‡ $p=0,038$ ; §1 paciente iniciou SPI no pós-transplante renal.

Entre os acometidos pela síndrome, poucos procuraram auxílio médico devido aos sintomas da SPI; apenas 30,8% no grupo com IRC, e 28,6% no grupo controle, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Considerando-se os aspectos clínicos estudados, relativos à SPI (Tabela 6), apenas a forma de evolução e relato de fatores de atenuação dos sintomas diferiram de forma estatisticamente significativa entre os acometidos em ambos os grupos.

O tipo exacerbação/melhora predominou entre os acometidos do grupo dos pacientes, e a forma com remissão espontânea foi observada apenas no grupo controle. A evolução em degraus não foi encontrada em nenhum dos acometidos pela síndrome.

Os grupos não diferiram quanto ao relato de fatores de piora da SPI; os pacientes com IRC associaram como eventos que agravam os sintomas, a imobilização prolongada, o cansaço, a menstruação, o período pré-menstrual, a sessão de hemodiálise e o estresse, enquanto que os controles relacionaram como eventos que pioram os sintomas o estresse, o cansaço, a ingestão de polivitamínicos, o repouso prolongado, a gestação e o aumento do fluxo menstrual.

Apenas 3 sujeitos do grupo controle relataram fatores de atenuação da síndrome; os fatores associados ao alívio dos sintomas foram: “deambular”, banho quente, molhar as pernas e gravidez.

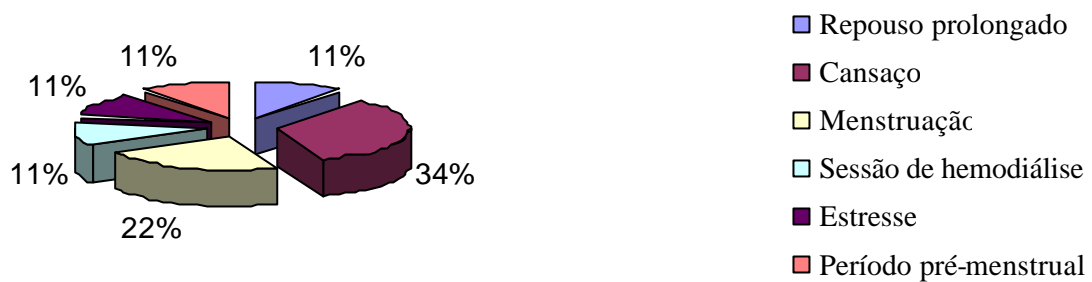


Figura 1 - Fatores de agravo dos sintomas da síndrome das pernas inquietas em pacientes com insuficiência renal crônica

Tabela 6. Comparação das características clínicas entre os acometidos pela síndrome das pernas inquietas (SPI) dos grupos controle com os de insuficiência renal crônica (IRC).

	Controle SPI +	IRC SPI +	<i>p</i>
Número	14	26	
Idade de início (anos)	34,1 ± 13,1 (14 – 60)	38,5 ± 15,0 <sup>†</sup> (16 - 64)	ns*
História familiar de SPI	7/13 (53,8%) <sup>§</sup>	9/21 (42,9%) <sup>‡</sup>	ns <sup>††</sup>
Sexo (Feminino)	11 (14,1%)	15 (22,7%)	ns <sup>††</sup>
Gravidade (escore)	18,36 ± 8,40	18,81 ± 9,62	ns*
Leve	3 (21,4%)	8 (30,8%)	ns <sup>††</sup>
Moderada	7 (50%)	7 (26,95%)	
Grave	2 (14,3%)	8 (30,8%)	
Muito grave	2 (14,3%)	3 (11,5%)	
Impacto nas AVD (escore)	0,64 ± 1,37	1,35 ± 1,41 <sup>†</sup>	ns <sup>??</sup>
Nenhum	11 (78,7%)	13 (50%)	ns <sup>††</sup>
Leve	0	2 (7,7%)	
Moderado	1 (7,1%)	4 (15,4%)	
Grande	1 (7,1%)	6 (23,1%)	
Muito grande	1 (7,1%)	1 (3,8%)	
Forma de evolução			0,015 <sup>†</sup>
Progressão lenta	5 (35,7%)	3 (11,5%)	
Exacerbação/melhora	2 (14,3%)	14 (53,8%)* <sup>**</sup>	
Inalterada	5 (35,7%)	9 (34,7%)	
Degrau	0	0	
Melhora espontânea	2 (14,3%) <sup>‡‡</sup>	0	
Menciona fatores de piora	5(35,7%)	7 (26,9%)	ns <sup>††</sup>
Menciona fatores de atenuação	3 (21,4%)	0	0,037 <sup>††</sup>

<sup>†</sup> Média ± desvio padrão; \*Teste *t*-Student; ns: não significativo; <sup>‡</sup>21 dos 26 acometidos souberam responder; <sup>§</sup>13 dos 14 acometidos souberam responder; <sup>††</sup>Teste exato de Fisher; AVD: Atividades da vida diária; + acometido; <sup>??</sup> Teste não-paramétrico de Mann-Whitney; <sup>\*\*</sup> resíduo ajustado=2,44; <sup>‡‡</sup> resíduo ajustado=1,98.

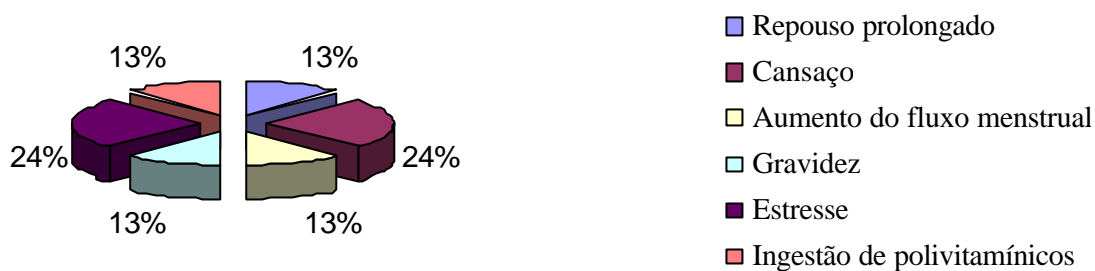


Figura 2 - Fatores de agravamento dos sintomas da síndrome das pernas inquietas referidos pelos acometidos do grupo controle

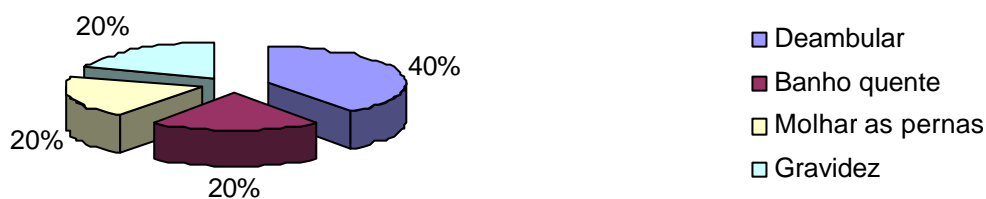


Figura 3 - Fatores de alívio dos sintomas da síndrome das pernas inquietas referidos pelos acometidos do grupo controle

Os pacientes com IRC, com ou sem a SPI, não apresentaram diferença estatisticamente significativa quanto aos valores de hemoglobina, hematócrito e níveis séricos de cálcio, fósforo e ferro (Tabela 7). Os pacientes do pós-transplante que não tinham análise laboratorial do ferro sérico não entraram na análise.



Tabela 7. Exames laboratoriais dos pacientes com ou sem síndrome das pernas inquietas (SPI)

	<u>Insuficiência renal crônica</u>		<i>P</i>
	Sem SPI	Com SPI	
Hemoglobina (g/dl)	11,5 ± 2,1	11,4 ± 1,6	ns*
Hematócrito (%)	34,4 ± 6,3	34,6 ± 6,7	ns*
Ferro sérico (µg/dl)	59,6 ± 30,3	61,1 ± 24,0	ns <sup>†</sup>
Cálcio sérico (mg/dl)	9,3 ± 1,1	9,6 ± 1,0	ns <sup>†</sup>
Fósforo sérico (mg/dl)	4,3 ± 2,0	4,0 ± 1,1	ns <sup>†</sup>

\* Teste *t*-Student; <sup>†</sup> Teste não-paramétrico de Mann-Whitney; ns: não significativo.

## V. Discussão

Este estudo mostrou que a SPI tem uma maior frequência (cerca de 2 vezes maior) entre os pacientes com IRC, quando os comparamos com o grupo controle. Estudos prévios mostraram prevalências que variavam de 1,5% (48) a 70% (53) da SPI entre indivíduos com IRC.

A concepção atual da fisiopatologia da SPI é de uma disfunção do sistema dopaminérgico central, subcortical, e de uma diminuição do ferro no sistema nervoso central, o que parece ser independente do seu nível periférico (16-20). A importância da disfunção dopaminérgica na patogênese da SPI é apoiada por algumas evidências clínicas tais como: marcada melhora dos sintomas com o uso dos agonistas dopaminérgicos (15, 56-59), piora dos sintomas, ou sua precipitação, com o uso de drogas antidopaminérgicas (15, 60-62). A conexão função dopaminérgica e nível de ferro está bem estabelecida (63). O ferro é elemento fundamental na síntese da dopamina (64) e também participa na composição da proteína do receptor dopaminérgico D<sub>2</sub>. A estimulação desse receptor é muito provavelmente o responsável pelo efeito benéfico do tratamento dopaminérgico na SPI (65).

Estudo experimental em ratos submetidos à uremia evidenciou redução da renovação do metabolismo dopaminérgico no estriato, no mesencéfalo e no hipotálamo (66). A partir desses dados, podemos supor que a condição de uremia possa facilitar a expressão da SPI nos pacientes com IRC, possivelmente envolvendo disfunção na neurotransmissão dopaminérgica. O fato de que a frequência dessa síndrome aumenta com o agravamento da IRC, a constatação de piora ao se atingir o

seu estágio terminal, e da melhora dos sintomas com o transplante renal apontam para uma possível condição facilitadora da uremia na expressão dessa síndrome.

O transplante renal leva o paciente de uma condição de falência da função renal para uma condição de retorno dessa função, se bem que na maioria dos casos essa função se mantém insuficiente. Vários são os relatos de melhora ou superação dos sintomas da SPI após o transplante renal (8, 14, 54, 67, 68). Na nossa amostra, entre os 32 pacientes submetidos ao transplante renal, seis afirmaram que a síndrome tivera início antes do transplante, e que com essa intervenção todos obtiveram melhora dos sintomas, cujo percentual variou de 40% a 100%. No entanto, não observamos relação da função renal no pós-transplante com o percentual de melhora da SPI.

Entre aqueles pacientes entrevistados do subgrupo do pós-transplante renal, apenas um paciente relatou que o início da SPI ocorreu após o transplante renal. Esse paciente informou que a síndrome iniciou-se aos 60 anos de idade, e negou história familiar de SPI; porém fora doador de sangue durante 10 anos, com frequência de duas vezes ao ano, tendo descontinuado as doações cerca de dois anos antes do início da IRC. Este fato é interessante porque alguns estudos mostraram que a SPI é comum entre os doadores de sangue (69-71).

Na nossa amostra, 42,9% dos acometidos pela SPI do grupo de pacientes, e 50% dos acometidos do grupo-controle relataram história familiar de SPI em parente de primeiro grau. A idade de início da síndrome não diferiu entre os sujeitos com ou sem história familiar de SPI em ambos os grupos, possivelmente devido ao pequeno tamanho das amostras. Porém, percebemos uma tendência a uma diferença

significativa no grupo controle. A condição de uremia possivelmente pode antecipar a expressão da síndrome nos pacientes com IRC, e sem história familiar de SPI.

Quanto às características clínicas da SPI, a forma de evolução diferiu entre os acometidos de ambos os grupos, predominando o tipo exacerbação/melhora no grupo de pacientes com IRC, provavelmente devido aos períodos de descompensação da doença renal. A forma com remissão espontânea foi observada apenas no grupo controle.

Foi pequeno o impacto causado pela SPI nas atividades de vida diária em ambos os grupos.

Relatos de fatores de piora ou de atenuação dos sintomas da SPI não foram frequentes em ambos os grupos.

Interessante foi a evidência de condições ligadas ao ciclo menstrual e ao período gravídico-puerperal relatadas pelas entrevistadas como interferindo nos sintomas da SPI, sugerindo uma possível influência dos hormônios sexuais, cujas excreções seguem um padrão rítmico circadiano (72). Estudo prévio encontrou maior prevalência da SPI em mulheres do que em homens, e a paridade foi o principal fator na explicação da diferença na prevalência entre os sexos (73). Encontramos uma mesma condição atuando como fator de alívio para uma paciente, e como fator agravante para outra, no caso da gestação.

## VI. Conclusão

Concluimos que a frequência da SPI em pacientes com IRC é maior que a observada na população geral, e aumenta com o progredir da IRC.

De modo geral, as características clínicas da SPI em pacientes com IRC se assemelham às do grupo controle, diferindo na forma de evolução clínica, que na população com IRC se comporta com períodos de exacerbação e de melhora, provavelmente devido ao alto potencial de instabilidade clínica a que estes pacientes estão sujeitos.

## VII. Referências Bibliográficas

1. Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960; 10: 868-873.
2. Ekbom K. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand Suppl* 1945; 1581: 1-123.
3. Symonds C. Nocturnal myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1953; 16:166- 171.
4. Lugaresi E, Tassinari CA, Coccagna G, Ambrosetto C. Particularités cliniques et polygraphiques du syndrome d'impatience des membres inférieurs. *Rev Neurol* 1965;113: 545-555.
5. Coleman RM. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C, editor. *Sleeping and waking disorders: Indications and techniques*: Menlo Park CA: Addison Westley; 1982. p. 265-295.
6. Allen RP, Picchiatti 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: 101-119.
7. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995; 10: 634-642.
8. Haba-Rubio J, Krieger J. Syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil et mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil. *EMC-Neurologie* 2005: 93-103.
9. Allen R. Controversies and Challenges in Defining the Etiology and Pathophysiology of Restless Legs Syndrome. *Am J Med* 2007; 120 (1 Suppl 1): S13-S21.
10. Winkelman JW. Considering the causes of RLS. *Eur J Neurol* 2006; 13 Suppl 3: 8-14.
11. O'Keefe ST. Restless legs syndrome: A review. *Arch Intern Med* 1996; 156: 243-248.
12. Hening W. Current Guidelines and Standards of Practice for Restless Legs Syndrome. *Am J Med* 2007; 120 (1 Suppl1): S22-S27.

13. Dinwiddie LC. Restless Legs Syndrome: Not Just A Problem for Dialysis Patients. *Anna Journal* 1997; 24 (6): 655-662.
14. Molnar MZ, Novak M, Mucsi I. Management of Restless Legs Syndrome in Patients on Dialysis. *Drugs* 2006; 66 (5): 607-624.
15. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Early CJ et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79 (7): 916 – 922.
16. Ondo W, Zhao HR, Le WD. Animal models of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007; 8: 344-348.
17. Allen RP, Early CJ. The Role of Iron in Restless Legs Syndrome. *Mov Disord.* 2007 Jun 12 – [WWW.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez](http://WWW.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez) - em publicação.
18. Paulus W, Dowling P, Rijsman R, Stiansny-Kolster K et al. Pathophysiological concepts of restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2007; 22 (10): 1451–1456.
19. Manconi M, Hutchins W, Feroah TR, Zucconi M, Ferini-Strambi L. On the pathway of an animal model for restless legs syndrome ... *Neurol Sci* 2007; Suppl 1: S35-S60.
20. Zucconi M, Manconi M, Ferini-Strambi L. Aetiopathogenesis of restless legs syndrome. *Neurol Sci* 2007; Suppl 1: S47-S52.
21. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999; 52: 932-937.
22. Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2005; 58: 630-634.
23. Qu Shen, Le Weidong, Zhang Xiong, Xie Wenjie, Zhang Aijun, Ondo GW. Locomotion is increased in A11- lesioned mice with iron deprivation: a possible animal model for restless legs syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007; 66 (5): 383-388.
24. Fleetwood-Walker SM, Hope PJ, Mitchell R. Antinociceptive actions of descending dopaminergic tracts on cat and rat dorsal horn somatosensory neurons. *J Physiol* 1988; 399-348.
25. Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000; 15: 154-158.

26. Holstege JC, Van Dijken H, Buijs RM, Goedknecht H, Gosens T, Bongers CM. Distribution of dopamine immunoreactivity in the rat, cat, and monkey spinal cord. *J Comp Neurol* 1996; 376: 631-652.
27. Cook J, Skikne B. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Méd.* 1989; 226: 349-355.
28. O’Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Aging.* 1994; 23: 200-203.
29. Kohgo Y, Niitsu Y, Nishisato T. Quantitation and characterization of serum transferrin receptor in patients with anemias and polycythemias. *Jpn J Med.* 1988; 27: 64-70.
30. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Early CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 56: 263-265.
31. Goldstein DS, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sources and significance of plasma levels of catechols and their metabolites in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305: 800-811.
32. Schmitz Y, Benoit-Marand M, Gonon F, Sulzer D. Presynaptic regulation of dopaminergic neurotransmission. *J Neurochem.* 2003; 87: 273-289.
33. Santoro A, Canova C. Anemia and erythropoietin in chronic kidney diseases. *Minerva Urol Nefrol.* 2005; 57(1): 23-31.
34. Hakim RM, Held PJ, Stannard DC, Wolfe RA, Port FK et al. Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 50: 566-570.
35. Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S37-S40.
36. Szczech LA, Lowrie EG, Li Z, Lew NL, Lazarus JM et al. Changing hemodialysis thresholds for optimal survival. *Kidney Int* 2001; 59: 738-745.
37. The committee members and investigators in the Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta (CREATE) trial. *N Engl J Med* 2006; 355 (20): 2071-2083.
38. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States 1988 – 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605-612.



39. Winkelman JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med* 2006; 7 (7): 545-552.
40. Garcia-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J, Berger K. Epidemiology of restless legs syndrome: the current status. *Sleep Med Rev* 2006; 10 (3): 153-167.
41. Ryan MS, J. T. Restless legs syndrome. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 1599-1612.
42. Merlino G, Valente M, Serafini A, Gigli GL. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurol Sci* 2007; Suppl 1: S37-S46.
43. Castillo PR, Kaplan J, Lin SC, Fredrickson PA, Mahowald MW. Prevalence of restless legs syndrome among native south Americans residing in coastal and mountainous areas. *Mayo Clin Proc* 2006; 81 (10): 1345-1347.
44. Hui DS, Wong TY, Ko FW, Li TS, Choy DK, Wong KK, et al. Prevalence of sleep disturbances in chinese patients with end-stage renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (4): 783-788.
45. Gigli GL, Adorati M, Dolso P, Piani A, Valente M, Brotini S, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med* 2004; 5 (3): 309-315.
46. Bhowmik D, Bhatia M, Gupta S, Agarwal SK, Tiwari SC, Dash SC. Restless legs syndrome in hemodialysis patients in India: a case controlled study. *Sleep Med* 2003; 4 (2): 143-146.
47. Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hillebrand GF, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998; 31 (2): 324-328.
48. Bhowmik D, Bhatia M, Tiwari S, Mahajan S, Gupta S, Agarwal SK, et al. Low prevalence of restless legs syndrome in patients with advanced chronic renal failure in the Indian population: a case controlled study. *Ren Fail* 2004; 26 (1): 69-72.
49. Miranda M, Araya F, Castillo JL, Duran C, Gonzalez F, Aris L. Síndrome de piernas inquietas: Estudio clínico en población general adulta y en pacientes urémicos [Restless legs syndrome: a clinical study in adult general population and in uremic patients]. *Rev Med Chil* 2001; 129 (2): 179-186.
50. Goffredo Filho GS, Gorini CC, Purysko AS, Silva HC, Elias IE. Restless legs syndrome in patients on chronic hemodialysis in a Brazilian city: frequency, biochemical findings and comorbidities. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61 (3B): 723-727.

51. Markou N, Kanakaki M, Myrianthefs P, Hadjiyanakos D et al. Sleep-disordered breathing in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Lung* 2006; 184: 43 – 49.
52. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus MJ. Restless Legs Syndrome in End-Stage Renal Disease. *Am J of Kidney Dis* 1996; 28(3): 372 – 378.
53. Hui DS, Wong TY, Li TS, Ko FW, Choy DK, Szeto CC, et al. Prevalence of sleep disturbances in Chinese patients with end stage renal failure on maintenance hemodialysis. *Med Sci Monit* 2002; 8 (5): CR331-336.
54. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs A, Pap J, et al. Restless Legs Syndrome in Patients After Renal Transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (2): 388-396.
55. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003; 4 (2): 121-132.
56. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G et al. Acute placebo-controlled sleep laboratory studies and clinical follow-up with pramipexole in restless legs syndrome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2002; 252: 185-194.
57. Hening WA, Allen RP, Early CJ, Picchietti DL, Silber MH, Restless Legs Syndrome Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 2004; 27: 560-583.
58. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, et al, TREAT RLS 1 (Therapy with Ropinirole; Efficacy And Tolerability in RLS 1) Study Group. Ropinirole in treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomized, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75: 92-97.
59. Adler CH, Hauser RA, Sethi K, et al. Ropinirole for restless legs syndrome: a placebo-controlled crossover trial. *Neurology.* 2004; 62: 1405-1407.
60. Walters AS, Hening W, Rubinstein M, Chokrovery S. A clinical and polysomnographic comparison of neuroleptic-induced akathisia and idiopathic restless legs syndrome. *Sleep.* 1991; 14: 339-345.
61. Nishimatsu O, Horiguchi J, Inami Y et al. Periodic limb movement disorder in neuroleptic-induced akathisia. *Kobe J Med Sci.* 1997; 43: 169-177.
62. Winkelmann J, Schadrack J, Wetter TC, et al. Opioid and dopamine antagonist drug challenges in untreated restless legs syndrome patients. *Sleep Med.* 2001; 2(1): 57-61.

63. Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Annual Review of Nutrition*. 2003; 23: 41-58.
64. Burhans MS, Dailey C, Beard Z, et al. Iron deficiency: differential effects on monoamine transporters. *Nutr Neurosci*. 2005; 8: 31-38.
65. Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 878-86.
66. Adachi N, Lei B, Deshpande G, Seyfried FJ, Shimizu I, Nagaro T, Arai T. Uraemia suppresses central dopaminergic metabolism and impairs motor activity in rats. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1655-1660.
67. Kavanagh D, Siddiqui S, Geddes CC. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (5): 763-771.
68. Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C. Long-Term Course of Restless Legs Syndrome in Dialysis Patients After Kidney Transplantation. *Mov Disord* 2002; 17 (5): 1072-1076.
69. Ulfberg J, Nyström B. Restless legs syndrome in blood donors. 2004; 5: 115–118.
70. Silber MH, Richardson JW. Multiple blood donations associated with iron deficiency in patients with restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 52 – 54.
71. Kryer MH, Shepertycky M, Foerster J, Manfreda J. Sleep disorders in repeat blood donors. *Sleep* 2003; 26 (5): 625–626.
72. Mortola JF LG, Yen SS. A circadian rhythm of serum follicle-stimulating hormone in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 23: 223-246.
73. Berger K, Luedeman J, Trenkwalder C et al. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 196–202.

## APÊNDICE 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO TRABALHO: SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO DIALÍTICO

PESQUISADORA RESPONSÁVEL: HERCÍLIA ROSA XAVIER DE ALBUQUERQUE.  
FONE: 34538060

LOCAL DO ESTUDO: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - AVENIDA PROF. MORAES REGO, S/N, CIDADE UNIVERSITÁRIA CEP: 50670-420. FONE: 34533675

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é um conjunto de sintomas que se manifestam por desconforto nas pernas, aliviado pelo movimento. Os sintomas pioram ao entardecer ou à noite, prejudicando o paciente tanto no seu sono da noite quanto em suas atividades durante o dia, por ocasionar sonolência excessiva, cansaço, irritabilidade, diminuição da atenção e outras possíveis queixas.

Você responderá a um questionário com perguntas relacionadas à sua doença e aos exames laboratoriais de rotina, exames de sangue que você faz periodicamente, necessários ao acompanhamento do seu tratamento.

Sua participação respondendo às perguntas do questionário e submetendo-se ao exame físico depende apenas de sua vontade ou da vontade do seu representante legal, podendo inclusive desistir em qualquer momento da pesquisa. Os resultados desta pesquisa serão divulgados publicamente, mas sua identidade jamais será revelada.

Recife, 01 de Fevereiro de 2006.

Li e entendi as informações precedentes ao estudo, e minhas dúvidas foram respondidas satisfatoriamente. Concordo em participar do estudo.

PESQUISADORA RESPONSÁVEL: HERCÍLIA ROSA XAVIER DE ALBUQUERQUE

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_\_

NOME DO ENTREVISTADO OU DE SEU REPRESENTANTE LEGAL:

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE 2

### QUESTIONÁRIO

#### IDENTIFICAÇÃO

INICIAIS DO NOME: \_\_\_\_\_ REGISTRO: \_\_\_\_\_.

TELEFONE: \_\_\_\_\_.

DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_ SEXO: ( ) M ( ) F

#### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

1) O PACIENTE TEM OU JÁ TEVE SENSACÃO DE INCÔMODO OU DESCONFORTO NAS PERNAS/BRAÇOS, O QUE CAUSA GRANDE VONTADE DE MOVÊ-LAS?

( ) SIM ( ) NÃO

2) ESSA SENSACÃO DE DESCONFORTO OCORRE OU PIORA DURANTE O REPOUSO?

( ) SIM ( ) NÃO

3) ESSA SENSACÃO DE DESCONFORTO MELHORA OU PASSA COM A MOVIMENTAÇÃO DAS PERNAS?

( ) SIM ( ) NÃO

4) ESSA SENSACÃO DE DESCONFORTO OCORRE OU PIORA AO ENTARDECER, OU À NOITE?

( ) SIM ( ) NÃO

JÁ PROCUROU MÉDICO DEVIDO A SPI ? ( ) SIM ( ) NÃO

#### ESCALA DE GRAVIDADE DE SPI

1) DE MODO GERAL, COMO VOCÊ GRADUARIA O DESCONFORTO DA SPI EM SUAS PERNAS /BRAÇOS?

(4) MUITO GRAVE (3) GRAVE (2) MODERADO (1) LEVE (0)  
NENHUM

2) DE MODO GERAL, COMO VOCÊ GRADUARIA A NECESSIDADE DE MOVIMENTAR-SE DEVIDO AOS SINTOMAS DE SPI?

(4) MUITO GRANDE (3) GRANDE (2) MODERADA (1) LEVE (0)  
NENHUMA

3) DE MODO GERAL, COM O MOVIMENTO, QUANTO DE ALÍVIO DO DESCONFORTO EM SUAS PERNAS /BRAÇOS VOCÊ OBTÉM?

(4) NENHUM (3) LEVE (2) MODERADO (1) COMPLETO OU QUASE (0) SEM SINTOMAS

4) QUAL É A GRAVIDADE DO DISTÚRPIO DO SONO RELACIONADO A ESSES SINTOMAS DA SPI?

(4) MUITO GRAVE (3) GRAVE (2) MODERADO (1) LEVE (0)  
NENHUM

5) QUAL É A GRAVIDADE DO CANSAÇO OU SONOLÊNCIA DIURNA SECUNDÁRIOS AOS SINTOMAS DE SPI?

(4) MUITO GRAVE (3) GRAVE (2) MODERADO (1) LEVE (0)  
NENHUM

6) DE FORMA GERAL, QUAL É A GRAVIDADE DA SPI?

(4) MUITO GRAVE (3) GRAVE (2) MODERADA (1) LEVE (0)  
NENHUMA

7) COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ APRESENTA OS SINTOMAS DA SPI?

(4) MUITO FREQUENTE (6 OU 7 DIAS /SEMANA) (3) FREQUENTE (4 OU 5 DIAS/SEMANA)

(2) ÀS VEZES (2 OU 3 DIAS /SEMANA) (1) OCASIONAL (1 DIA /SEMANA)  
(0) NUNCA

8) QUANDO VOCÊ APRESENTA SINTOMAS DE SPI, QUAL É A GRAVIDADE MÉDIA?

(4) MUITO GRAVE (8 HORAS OU MAIS /DIA) (3) GRAVE (3 A 8 HORAS /DIA)

(2) MODERADA (1 A 3 HORAS /DIA) (1) LEVE (MENOS DE 1 HORA /DIA)

(0) NENHUMA

9) DE FORMA GERAL, QUAL É A GRAVIDADE DO IMPACTO DOS SINTOMAS DA SPI NA SUA CAPACIDADE DE EXERCER SUAS ATIVIDADES DIÁRIAS – POR EXEMPLO, NA SUA VIDA FAMILIAR, SOCIAL, DOMÉSTICA, DE TRABALHO, OU ESCOLAR, É SATISFATÓRIO?

(4) MUITO GRANDE (3) GRANDE (2) MODERADO (1) LEVE (0) NENHUM

10) QUAL É A GRAVIDADE DE SEU DISTÚRBO DE HUMOR SECUNDÁRIO AOS SINTOMAS DA SPI – POR EXEMPLO, SENTIR-SE IRRITADO, COM RAIVA, TRISTE, DEPRIMIDO, ANSIOSO?

(4) MUITO GRAVE (3) GRAVE (2) MODERADO (1) LEVE (0) NENHUM

IDADE DE INÍCIO DA SPI, EM ANOS:

FORMA DE EVOLUÇÃO DA SPI

( ) PROGRESSÃO LENTA ( ) PROGRESSÃO EM DEGRAUS ( ) PERÍODOS DE EXACERBAÇÃO E MELHORA ( ) INALTERADA ( ) OUTROS: \_\_\_\_\_

EVENTOS DESENCADEANTES ESPECÍFICOS, AGRAVANTES OU ATENUANTES? ( ) SIM ( ) NÃO. QUAIS ?

ANTECEDENTES PESSOAIS

DIAGNÓSTICO PRÉVIO DE:

OUTRAS CONDIÇÕES MÓRBIDAS:

OBSERVAÇÃO:

ANTECEDENTES FAMILIARES DE SÍNDROME DE PERNAS INQUIETAS  
(INDICAR GRAU DE PARENTESCO):

HÁBITOS

INGESTA DIÁRIA DE CAFÉ: ( ) NÃO ( ) SIM (XÍCARA/DIA):

INGESTÃO FREQUENTE DE BEBIDA ALCOÓLICA: ( ) NÃO ( ) SIM

TABAGISMO: ( ) NÃO ( ) SIM (CIGARROS/DIA):

MEDICAÇÕES EM USO (MENCIONAR FREQUÊNCIA) :

DOENÇA RENAL

IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS (ANOS):

TEMPO DE EVOLUÇÃO (MESES):

FUNÇÃO RENAL: “CLEARANCE” DE CREATININA E GRAU DA IRC:

TIPO DE TRATAMENTO (DATAR INÍCIO, TEMPO EM MESES)

( ) CONSERVADOR

( ) DIALÍTICO

( ) HD

( ) DP

( ) AMBOS



TRANSPLANTE

SPI  NÃO

SIM, ANTES.  MELHOROU; QUANDO

PIOROU; QUANDO

INALTERADO

APÓS. QUANDO?

EXAMES COMPLEMENTARES

HEMATÓCRITO:

HEMOGLOBINA:

CÁLCIO:

FÓSFORO:

FERRO:

## ANEXO 1

Critérios para diagnóstico da SPI estabelecidos pelo grupo internacional de estudo da SPI

### Características essenciais :

Necessidade incontrolável de mover as pernas associada a sensações desconfortáveis e desagradáveis (às vezes, a necessidade imperiosa de movê-las acha-se presente sem a sensação de desconforto, e outras vezes os braços ou outras partes do corpo se movimentam junto com as pernas ).

A necessidade incontrolável dos movimentos ou as sensações desagradáveis começam ou pioram nos períodos de descanso ou inatividade, quando se está deitado ou sentado.

A necessidade imperiosa dos movimentos ou as sensações desagradáveis são em parte ou totalmente aliviadas pelo movimento, como sejam, caminhar ou espreguiçar-se, pelo menos durante a continuação da atividade.

A necessidade imperiosa dos movimentos ou as sensações desagradáveis piora ao entardecer ou à noite (quando os sintomas são muito graves, a piora à noite pode não ser notada, mas deve ser um estado de atividade precedente).

### Características não essenciais porém comuns :

História familiar: a prevalência da SPI entre os parentes de primeiro grau em pacientes com SPI é 3 a 5 vezes maior do que em pacientes sem SPI.

Existe resposta a tratamento dopaminérgico.

O paciente experimenta movimentos periódicos das pernas durante o sono ou durante a vigília.

Curso clínico natural: A SPI começa em qualquer idade, porém pacientes mais graves encontram-se em idade mais avançada - A condição é geralmente mais progressiva, porém pode ocorrer em curso estático ou de remissão.

Há distúrbio do sono.

Avaliação médica / exame físico: Nenhuma anormalidade na forma primária, porém na secundária, podem estar presentes sinais de neuropatia periférica ou radiculopatia. O nível de ferro deve ser avaliado porque os estoques de ferro diminuídos são fatores de risco potencial significativo que pode ser tratado.

## ANEXO 2

Clearance de creatinina (Fórmula de Cockroft – Gault)

$$\text{Clearance de creatinina} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{72}$$

Observação: se paciente for do sexo feminino, multiplicar o valor obtido do Clearance de creatinina por 0,85.

ANEXO 3



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 059/2006-CEP/CCS

Recife, 26 de abril de 2006

FR – 84647  
CAAE – 0017.0.172.000-06  
Registro CEP/CCS/UFPE N.º 021/06

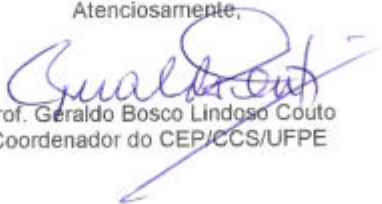
**TÍTULO: “Síndrome das pernas inquietas em pacientes com doença renal crônica em tratamento dialítico”**

Senhora Pesquisadora,

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 26 de abril de 2006.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório semestral.

Atenciosamente,

  
Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto  
Coordenador do CEP/CCS/UFPE

A  
Mestranda Hercília Rosa Xavier de Albuquerque  
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria – CCS/UFPE

## ANEXO 4

### Submission Confirmation

3074895
---------

Thank you for submitting your manuscript to *Movement Disorders*.

Manuscript ID: MDS-07-0632

Title: Restless legs syndrome in patients with chronic renal failure and in individuals without renal disease: a clinical comparative study

Authors: Xavier, Hercilia

Date Submitted: 19-Jul-2007



Print



Return to Dashboard

Manuscript Central™ v3.6 (patent pending). © ScholarOne, Inc., 2006. All Rights Reserved.  
Manuscript Central is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.  
[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#)

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)