

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**Síndrome das pernas inquietas em crianças:
prevalência, características, impacto no sono e na qualidade de
vida no município de Cássia dos Coqueiros, São Paulo, Brasil**

Heidi Haueisen Sander

Ribeirão Preto

2009

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

HEIDI HAUEISEN SANDER

**Síndrome das pernas inquietas em crianças:
prevalência, características, impacto no sono e na qualidade de
vida no município de Cássia dos Coqueiros, São Paulo, Brasil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em Neurologia

Área de Concentração: Neurologia

Orientadora: Prof. Dra. Regina Maria França Fernandes

Ribeirão Preto

2009

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Preparada pela Biblioteca do Serviço de Biblioteca e

Documentação

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Sander, Heidi Haueisen

Síndrome das pernas inquietas em crianças: prevalência, características, impacto no sono e na qualidade de vida no município de Cássia dos Coqueiros, São Paulo, Brasil / Heidi Haueisen Sander ; orientadora Regina Maria França Fernandes. - Ribeirão Preto, 2009

129 f. il. 30 cm

Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento. Pós-Graduação. Área de concentração: Neurologia.

1. Síndrome das pernas inquietas 2. Crianças 3. Epidemiologia

Nome: Heidi Haueisen Sander

Título: Síndrome das pernas inquietas em crianças: prevalência, características, impacto no sono e na qualidade de vida no município de Cássia dos Coqueiros, São Paulo, Brasil.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em Neurologia

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Agradecimentos Especiais

À Prof. Dra. Regina Maria França Fernandes, pela confiança depositada ao aceitar-me como pós-graduanda e, sempre exemplo de ética, comprometimento e conhecimento inesgotáveis.

Aos meus pais, pelo exemplo de vida, pela minha formação e constante estímulo na carreira escolhida e amor dedicado.

À Alcione Flávia de Castro, pela paciência, orientações e companheirismo em todos os momentos desta jornada.

Ao Dr. Alan Luiz Eckeli, amigo e companheiro de trabalho, que muito me ensina e quem me inspirou para a realização deste estudo.

À minha família e amigos, pelo carinho e compreensão nas ausências, para que este trabalho pudesse ser realizado de forma serena e com o devido empenho.

Aos meus primeiros orientadores, Profa. Dra. Adelina M. dos Reis e Prof. Dr. Cândido C. Coimbra, que me acolheram em seu laboratório, incentivaram a minha formação acadêmica e ensinaram a importância do rigor na pesquisa científica.

Às crianças de Cássia dos Coqueiros, pela sinceridade, alegria e candura com que me receberam nestes meses de convívio e que trouxeram à minha vida.

A todos os portadores da Síndrome das Pernas Inquietas: que não mais se calem em seu sofrimento e permaneçam incompreendidos por quem tem a missão de cuidá-los.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Afonso Dinis da Costa Passos, pela confiança depositada ao receber-me em Cássia dos Coqueiros, na realização deste estudo epidemiológico, e apoiar totalmente a integração da nossa equipe de trabalho a sua equipe local.

À Prof. Dra. Lucila Bizari Fernandes do Prado, pela atenção, confiança e generosidade em partilhar seu conhecimento com sugestões inestimáveis na elaboração desta tese.

Ao Dr. Gilmar Fernandes do Prado, pelas enormes contribuições que tem dado à Neurofisiologia Clínica e Medicina do Sono, e a difusão do conhecimento sobre a Síndrome das Pernas Inquietas no Brasil, com generosidade e dedicação.

Ao colega Dr. Guilherme de Oliveira Bustamante, pela atenção e apoio durante o processo de elaboração deste trabalho.

Ao Dr. José Roberto Santiago Barreto, pela minha iniciação e incentivo no estudo da polissonografia e medicina do sono.

Ao prof. Edson Zangiacomi Martinez, pela inestimável contribuição na avaliação final e análise estatística dos dados, permitindo a conclusão deste trabalho.

À Dra. Fabíola Dach, amiga, observadora e responsável por importantes contribuições ao projeto.

À amiga Rosilaine Sandra Salomé, pelo apoio na realização de exames e organização da vida quotidiana, sem a qual não seria possível dar seguimento ao projeto.

Ao amigo Wladimir Alexandre de Castro, pela grande contribuição na organização do banco de dados.

À amiga Vera Coqueiros, pela inestimável acolhida, convivência, e ajuda nas mais diversas solicitações que lhe foram feitas.

Às amigas Érica e Alessandra, que se envolveram na realização deste projeto com total desprendimento, e que tanto ajudaram nas avaliações cognitivas das crianças.

Aos funcionários da seção de Neurofisiologia Clínica do HCFMRP, pelo carinho, convivência especial e dedicação nestes anos de trabalho.

Às funcionárias Gislaine e Lucimara pela organização da agenda diária e multiplicidade de tarefas realizadas, sempre com desvelo.

Ao Sr. Geraldo Cássio dos Reis, pela organização e análise dos dados estatísticos desta tese.

À Sra. Silvana Loturco, pela paciência e apoio nas diversas solicitações feitas para durante o período da pós-graduação .

À Escola Municipal de Cássia dos Coqueiros, por colocar à disposição sua área de trabalho, funcionários e pelo apoio em todo desenvolvimento do projeto.

À Unidade Básica de Saúde de Cássia dos Coqueiros, por colocar à disposição a área de trabalho, funcionários e pelo apoio em todo desenvolvimento do projeto.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pela concessão do apoio financeiro a este projeto de pesquisa, permitindo sua realização.

A dor nos faz procurar alívio onde menos
esperamos: encontrar o caminho para
saná-la é uma arte e, geralmente, precisamos
de companhia para atingir nosso intuito.

RESUMO

Sander, HHS. **Síndrome das pernas inquietas em crianças: prevalência, características, impacto no sono e na qualidade de vida no município de Cássia dos Coqueiros, São Paulo, Brasil** [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2009. 129 f.

Introdução

Estudos epidemiológicos da Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) em crianças são escassos, especialmente os que utilizaram os critérios do Grupo Internacional de Estudo de SPI (GIESPI). Recentemente nosso grupo determinou a prevalência de 7,7% de SPI em uma população adulta brasileira. O estudo PEDS-REST encontrou a prevalência de 2% em crianças. Nosso objetivo foi determinar a prevalência de SPI, qualidade de vida, qualidade de sono e caracterizar a apresentação da síndrome em crianças.

População e Métodos

O estudo foi conduzido no município de Cássia dos Coqueiros, uma cidade no interior do estado de São Paulo, Brasil. O estudo constou de duas fases: transversal e caso-controle. A população total, urbana e rural, era de 2706 habitantes, havendo 478 estudantes matriculados no ensino fundamental, com idade entre 5 e 17 anos no ano de 2007. As crianças regularmente matriculadas no ensino fundamental foram incluídas no estudo. As entrevistas foram realizadas por neurologista com experiência em medicina do sono entre janeiro e junho de 2008. O estudo epidemiológico consistiu de aplicação de questionário semi-estruturado, *face-to-face* incluindo dados demográficos. A SPI foi diagnosticada quando os critérios clínicos essenciais para SPI definitiva para crianças do GIESPI foram preenchidos. A prevalência de SPI foi calculada pela presença dos sintomas, a avaliação de sonolência excessiva diurna foi avaliada através da escala de Epworth modificada para crianças (SDE); a qualidade do sono através da aplicação do Questionário de Comportamento no Sono (QCS); a qualidade de vida através do Questionário sobre Qualidade de Vida em saúde - *Pediatric Quality of Life Inventory*TM (PedsQLTM). A intensidade dos sintomas foi avaliada pela aplicação do Questionário de Dor para Crianças - (PedsQLTM pain questionnaire), avaliação da presença de dor do crescimento (DC) pelo inquérito dos critérios de Peterson. Foi realizado exame clínico e neurológico, dosagem sérica de ferritina e exames bioquímicos. Um grupo controle de estudantes, pareado por idade e sexo, selecionado por sorteio aleatório, foi submetido ao mesmo protocolo de investigação, exceto a realização de exames bioquímicos e dosagem de ferritina..

Resultados

Foram entrevistados 383 indivíduos (taxa de participação de 80,12%), 50,1% meninas, 50% brancos, idade entre 5 e 16 anos. A prevalência de SPI encontrada foi de 6,3 % (24 crianças); sexo feminino foi mais afetado (67%), (RP=1,99). As crianças com SPI tinham média de idade superior à da população geral (11,5+2,32 vs 9,98+2,52, p<0,005). O diagnóstico de dor do crescimento (DC) no grupo de SPI foi semelhante ao da população geral (p<0,52). Quando comparados os grupos SPI e controle, as crianças com SPI apresentaram maiores escores na SDE (6,86+2,90 vs 4,82+4,55, p<0,089), QCS (53,91+9,38 vs 47,6+10,88, p<0,047), com maior dificuldade em reconciliar o sono após despertar a noite por mais de 30 minutos (p<0,037), mais movimentação excessiva durante o sono (p<0,0001) e maior dificuldade em permanecer acordado conversando com alguém pela manhã (p<0,063) e menores escores no PedsQLTM (69,76+14,80 vs 81,91+10,44, p<0,003). A avaliação da intensidade dos sintomas de SPI pelo PedsQLTM PQ mostrou que 63% das crianças apresentavam-se assintomáticas no

momento da entrevista. Os valores de ferritina sérica foram abaixo de 75 ng/dl em 19/21 casos das crianças com SPI. Houve uma correlação negativa entre os valores de ferritina e os escores na escala de Epworth ($r = -0,59$, $p < 0,01$). A história familiar para SPI foi positiva em 92% dos pacientes.

Conclusão

O presente estudo permitiu concluir que em uma cidade brasileira, com população mista (rural de 30% e urbana de 60%), entre crianças de 5 a 16 anos de idade, a prevalência da SPI foi de 6,3%, sendo que as meninas foram duas vezes mais afetadas do que os meninos. Também observou-se uma pior qualidade de sono, pior qualidade de vida, a associação entre hereditariedade e baixos níveis de ferritina nas crianças portadoras de SPI. Estudos populacionais maiores são necessários para melhor caracterização de SPI na população pediátrica.

SUMMARY

Sander, HHS. **Restless legs syndrome in children: prevalence, characteristics, sleep quality and quality of life study in the city of Cássia dos Coqueiros, São Paulo, Brazil** [thesis]. Ribeirão Preto: University of São Paulo, Medicina School of Ribeirão Preto, 2009. 129 f.

Introduction:

Epidemiological studies of RLS in children are scarce, specially using the criteria of International RLS Study Group (IRLSSG). Our group determined the prevalence of 7.7% among adult population in Brazil. The Peds-REST study found a prevalence of 2% among children. Our objective was to determine the prevalence of RLS in children, quality of sleep, quality of life and other features of the syndrome.

Population and Methods

The study was conducted in Cássia dos Coqueiros, a small city in São Paulo State, Brazil. Cross-sectional and case-control studies were performed. Total population, urban and rural, was 2,706 and 478 students, aged 5 to 17, were on primary school. Children, regularly matriculated on primary school, were eligible for inclusion in the study. All interviews were conducted by a neurologist with sleep medicine expertise between February and June, 2008. The epidemiologic survey consisted of face-to-face interviews with a semi-structured questionnaire, including demographic features. RLS was diagnosed if the child met the essential definite IRLSSG criteria for children. The prevalence of RLS in this study was generated from the presence of the symptoms; sleepiness was evaluated by Epworth Sleep Scale (ESE) modified for children; sleep quality was checked by Sleep Behavior Questionnaire (SBQ); quality of life was investigated with the Pediatric Quality of Life InventoryTM (PedsQLTM) and the intensity of the symptoms using the Pediatric Pain Questionnaire (PedsQLTMPQ). Clinical and neurological examinations were performed, besides serum ferritin. A control group of students paired by age and sex, randomly selected, were submitted to the same clinical investigation.

Results

We interviewed 383 subjects (80.12% participation rate), 50.1% females, 50% white, aged between 5 to 16 years. Prevalence of RLS was 6.3 % (24 children), female was more affected (67%), (PR=1.99). Children with RLS were older than general population (11.5+2.32 vs 9.98+2.52, $p<0.005$). Diagnosis of GP in SPI group was similar than in general population ($p<0.52$). When compared with control group, children with RLS had higher scores on ESE (6.86+2.90 vs 4.82+4.55, $p<0.089$), SBQ (53.91+9.38 vs 47.6+10.88, $p<0.047$), and low scores on PedsQLTM (69.76+14.80 vs 81.91+10.44, $p<0.003$), $p<0.003$). Evaluation of PedsQLTMPQ demonstrated that 63% SPI patients were asymptomatic at the moment of the interview. Serum ferritin was below 75 ng/dl on 19/21 cases, and there was a negative correlation between ferritin levels and ESE ($r = -0.59$, $p< 0.01$). Familiar history was positive in 92% of patients.

Conclusion

This study on RLS in children described a prevalence of the disorder in mix population (urban – 60%- and rural-30%) in a Brazilian city, among scholars aged 5 to 16 years, of 6.3%, and girls were twice affected than boys. It also confirmed a poor quality of sleep and quality of life, a familiar pattern, and the relation with lower ferritin levels in young patients. Larger population studies are warranted to better characterize RLS in children.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios diagnósticos da SPI na infância	18
Tabela 2 - Estudos de prevalência de SPI em crianças	24
Tabela 3 - Principais loci de susceptibilidade nas formas familiares de SPI.....	31
Tabela 4 - Dados epidemiológicos da população geral e com SPI.....	44
Tabela 5 - Domínios do PedsQL™ e Qualidade de vida das crianças com SPI e do grupo controle	52
Tabela 6 - Exames bioquímicos em crianças com SPI	55
Tabela 7 - Dados das crianças portadoras de SPI	59
Tabela 8 - Dados das crianças do grupo controle	60
Tabela 9 - Resultados do estudo atual comparados a estudos de prevalência em SPI de crianças	68

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - <i>Box-plots</i> para a distribuição das idades das crianças não portadoras e portadoras da SPI.....	42
Gráfico 2 - Prevalências (%) de SPI, de acordo com a idade (anos) da criança.....	43
Gráfico 3 - T empo de início de sintomas de SPI.....	45
Gráfico 4 - <i>Box-plots</i> para a distribuição dos escores do QCS, entre as crianças portadoras e não portadoras da SPI	47
Gráfico 5 - <i>Box-plots</i> para a distribuição dos escores da escala de Epworth modificada, entre as crianças portadoras e não portadoras da SPI.....	48
Gráfico 6 - <i>Box-plots</i> para a distribuição dos escores de qualidade de vida na avaliação das crianças (esquerda) e dos pais (direita), entre as crianças portadoras e não portadoras da SP	50
Gráfico 7 - Correlação entre os escores de qualidade de vida na avaliação das crianças e dos pais	51
Gráfico 8 - Avaliação da intensidade dos sintomas nos grupos com SPI e controle	54
Gráfico 9 - Níveis séricos de ferritina das crianças com SPI.....	56
Gráfico 10 - Associações entre ferritina sérica e idade, qualidade de vida e qualidade de sono em crianças com SPI.....	57

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1. Aspectos Gerais	15
1.2. Diagnóstico e Epidemiologia	17
1.2.1. Diagnóstico.....	17
1.2.2. Dor do Crescimento.....	19
1.2.3. Epidemiologia.....	21
1.3. Fisiopatologia da Síndrome das Pernas Inquietas	25
1.3.1. Dopamina	25
1.3.2. Ferro	26
1.3.3. Relação entre Dopamina e Ferro	29
1.3.4. Genética e Síndrome das Pernas Inquietas	30
2. OBJETIVOS	33
3. SUJEITOS E MÉTODOS.....	35
4. RESULTADOS	40
4.1. Resultados da Primeira Fase do Estudo.....	41
4.2 Resultados da Segunda Fase do Estudo.....	46
4.2.1. Avaliação da Qualidade do Sono.....	46
4.2.2. Avaliação da Qualidade de Vida	49
4.2.3. Avaliação da Intensidade dos Sintomas	52
4.2.4. Avaliação dos Exames Clínicos e Laboratoriais	54
5. DISCUSSÃO	61
6. CONCLUSÃO.....	69
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
FIGURAS	79
ANEXOS	81
ARTIGO.....	97

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos Gerais

A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) é um distúrbio do sono sensório-motor caracterizado pela queixa de urgência intensa e quase irresistível de mover as pernas. Esta urgência está geralmente acompanhada por parestesias nas mesmas, que podem variar de desconforto a sensação de dor. A urgência em mover os membros inferiores e as parestesias são desencadeadas ou têm sua acentuação com o repouso e são parcialmente ou temporalmente aliviadas pelo movimento ou deambulação. Também há a ocorrência dos sintomas ou sua piora no período da noite, e seu alívio pela manhã. É classificada entre os Distúrbios do Movimento Relacionados ao Sono, pela Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (CIDS) da Academia Americana de Medicina do Sono¹.

Provavelmente a primeira descrição dos sintomas da SPI foi realizada em 1672 pelo médico inglês Thomas Willis², em seu livro *“Two Discourses Concerning The Soul Of Brutes”* e no livro *“The London Practice of Physick”*, no qual descreveu:

[...] the Spirits being called from the Watchings [Evils], and converted to the *Genus Nervosum*, sometimes transfer their Sallies into the spinal Marrow, and hence into the Nerves that pass into all the outward Members: wherefore to some, when being a Bed they betake themselves to sleep, presently in the Arms and Leggs Leapings and Contractions of the Tendons, and so great Restlessness and Tossings of their Members ensue, that the diseased are no more able to sleep, than if they were in a Place of the great Torture.

No livro *“Traité des Casses des Maladies”*, de 1731, e na sua versão em latim de 1763, do médico francês François Boissier de Sauvages de la Croix, há a primeira citação de sintomas de SPI como “dores vagas” nos membros inferiores que pioravam com repouso e no período noturno, e melhoravam com movimento, denominadas *“Anxietas Tibiarum”*^{3,4}. Posteriormente, em 1861, Theodor Wittmaack descreveu sintomas semelhantes aos de SPI, aos quais também denominou *“Anxietas Tibiarum”* considerando-a uma forma de histeria. Gilles de la Tourette descreveu, em seu livro *“Les États Neurasthéniques”*, de 1898, sintomas sugestivos de SPI e, possivelmente, a presença de movimentos periódicos dos

membros (do inglês: periodic legs movements - PLMs) associados ao início do sono, atribuindo a estados psíquicos a etiologia da síndrome ³. Já no início do século vinte, Beard (1880), Bing (1913) e Oppenheim (1923) consideraram a síndrome uma neurose, sendo que o último sugeriu o caráter familiar da doença. Os primeiros autores a questionarem a neurose como etiologia da SPI foram Mussio-Fournier e Rawak em 1940, assim como apontaram a sua exacerbação na gestação e, novamente, sugeriram a influência da hereditariedade em seus aspectos epidemiológicos.

Apenas em 1945 ^{4,5} que Karl-Axel Ekbom publicou sua monografia *“A Clinical Study of a Hitherto Overlooked Disease in the Legs Characterized by Peculiar Paresthesia (“Anxietas Tibiarum”), Pain and Weakness and Occuring in Two Main Forms, Asthenia Crurum Paraesthetica and Asthenia Crurum Dolorosa. A Short Review of Paresthesia in General.”*, na qual descreveu os sintomas e cunhou o termo Síndrome das Pernas Inquietas, definindo-a como uma entidade nosológica singular. Neste trabalho ele enfatizou a ausência de caráter psicogênico da síndrome, a influência da gestação, e também dividiu a mesma em dois grandes grupos, de acordo com a predominância dos sintomas, parestésicos ou dolorosos. Nesta série de casos, Ekbom citou a presença da síndrome desde a infância, sendo que em 12 pacientes havia o relato dos sintomas terem se iniciado entre os 10 e 19 anos de idade.

Entre 1953 e 1954, Nils Brage Nordlander observou a associação entre a deficiência de ferro e a SPI, publicando a resposta ao tratamento com a suplementação com ferro endovenoso em uma série de casos ^{6,7}.

Em 1962, foi realizado o primeiro exame de polissonografia em um paciente com SPI, pelo grupo de Coccagna e Lugaresi ⁸ que mostrou a relação entre SPI e os PLMs, cuja associação vem sendo extensivamente estudada desde então.

Após a descrição inicial da SPI em crianças por Ekbom, apenas em meados dos anos 90 surgiram os primeiros relatos de caso e séries de casos sobre a forma pediátrica da SPI ⁹. Em 1994, Walters e colaboradores ¹⁰ relataram os casos de quatro crianças portadoras de SPI, sendo três de uma mesma família.

Mesmo após 60 anos de sua descrição original, o diagnóstico da Síndrome das Pernas Inquietas continua sendo eminentemente clínico com os critérios diagnósticos para SPI em crianças uniformizados em 2003, pelo Grupo Internacional de Estudos em Síndrome de Pernas Inquietas (GIESPI) ¹¹. Desde então os estudos epidemiológicos têm se baseado nestes critérios clínicos.

Em 2008, Pichietti e Stevens avaliaram retrospectivamente as fichas clínicas das crianças em seguimento em um centro de distúrbios do sono nos Estados Unidos da América

¹², descrevendo os principais sintomas observados em 18 crianças e adolescentes portadores de SPI.

1.2. Diagnóstico e Epidemiologia

1.2.1. Diagnóstico

O Grupo Internacional de Estudos em Síndrome de Pernas Inquietas (GIESPI) propôs critérios para seu diagnóstico em 1995, sendo estes recentemente revisados ¹¹. A partir disso, acredita-se que os resultados da comparação entre os estudos que utilizam esses critérios sejam mais fidedignos e esta uniformização promoveu também um aumento na sensibilidade, especificidade e uniformidade do diagnóstico da SPI ^{11,13}.

Critérios diagnósticos para crianças também foram definidos para idade entre 2 e 12 anos e acima de 12 anos de idade, propostos pelo GIESPI ^{11,14}, em três níveis de exigência, a saber, SPI definida, SPI provável e SPI possível, conforme mostra a Tabela 1.

Tabela 1: Critérios diagnósticos da SPI na infância

Critérios Diagnósticos para SPI em Crianças (2-12 anos)
A. Critérios de SPI definida: A criança deve preencher todos os quatro critérios de SPI utilizados para adultos: 1) vontade de mover as pernas associada à sensação de desconforto; 2) alívio desta sensação com o movimento; 3) piora ou ocorrência dos sintomas em situação de repouso; 4) piora ou ocorrência dos sintomas à noite; <u>associado a</u> a criança faz descrição dos sintomas com suas próprias palavras, que devem ser consistentes com a queixa de desconforto em membros inferiores. <u>Ou</u> I. A criança preenche todos os critérios de SPI para adultos, <u>associado a</u> II. dois dos três critérios de suporte: 1) distúrbio do sono para a idade; 2) pais biológicos ou irmãos apresentem SPI; 3) a criança tenha polissonografia que documente índice de movimento periódico do sono (PLM) > 5/hora de sono.
Critérios Diagnósticos para SPI em Crianças (0-18 anos) (*)
B. Critérios para o diagnóstico de SPI provável em crianças 1) A criança preenche todos os quatro critérios de SPI para adultos, exceto o item #4, isto é a ocorrência ou piora dos sintomas no período da noite; 2) a criança tem pai biológico ou irmão com SPI definida. <u>Ou</u> 1) a criança é observada apresentando manifestações de desconforto de extremidades inferiores quando sentada ou deitada, acompanhada por movimentos do membro afetado e o desconforto tem características de piorar com repouso e inatividade, ser aliviado pelo movimento e piorar durante a noite; 2) a criança tem pai biológico ou irmão com SPI definida. C. Critérios para o diagnóstico de SPI possível em crianças 1) a criança tem desordem dos movimentos periódicos dos membros; 2) a criança tem pai biológico ou irmão com SPI, mas não preenche os critérios de SPI definida ou provável.

Legenda: (*) Os critérios usados para crianças com idade superior a 13 anos são os mesmos adotados para adultos.

Em sua descrição original, Ekbom relatou alguns casos da síndrome em crianças. Entretanto, estudos da SPI em crianças passaram a ser sistematicamente realizados apenas nos anos 90, quando foram publicados os primeiros trabalhos mais detalhados com pacientes pediátricos, através de relatos e séries de casos ¹⁵.

Atualmente sabe-se da grande dificuldade em se fazer o diagnóstico de SPI em crianças pela sua menor habilidade na linguagem verbal. Isso dificulta a descrição subjetiva dos sintomas, especialmente quando as crianças pertencem a faixas etárias inferiores podendo, conseqüentemente, reduzir a exatidão diagnóstica ¹⁶.

De acordo com a CIDS, o diagnóstico diferencial deve ser feito com desconforto posicional, mioclonias hípnicas, acatisia, câimbras relacionadas ao sono e outras condições que produzam dor crônica, como artrites, vasculopatias periféricas, lesões secundárias a traumas esportivos e neuropatias sensitivas. Algumas destas doenças podem apresentar dores noturnas que pioram com a imobilidade e também podem ser aliviadas com a movimentação, porém, a movimentação de intensidade leve raramente as ameniza ¹. Em crianças, vale ressaltar a importância do diagnóstico diferencial com a dor de crescimento (DC).

1.2.2. Dor do Crescimento

A primeira referência na literatura sobre a dor de crescimento (DC) é de Duchamps, que publicou, em 1823, suas observações de uma série de casos de crianças que apresentavam, durante a puberdade, dores ou dolorimento em membros variados. Concluiu serem estas relacionadas ao crescimento, cunhando assim o termo dor de crescimento ¹⁷.

Esta entidade é definida como um desconforto nos membros inferiores que ocorre em crianças em idade escolar, com critérios diagnósticos sugeridos por Peterson na década de 80¹⁸. Os critérios para a definição da DC são: dor intermitente; de leve a moderada intensidade, podendo, entretanto ser intensa; bilateral, localizada na musculatura da região anterior da coxa ou posterior da perna ou joelho, profunda, e fora da área articular, que pode estar associada à sensação de inquietude. Geralmente se inicia no período vespertino ou noturno e é acentuada com a atividade física, não aparecendo com repouso, ao contrário da dor por fadiga muscular, que surge no período de repouso, após a atividade física. O exame físico da criança é normal assim como os exames laboratoriais, tais como exames radiológicos, hemograma e testes reumatológicos ^{18,19}.

Estudo realizado no Irã ²⁰, em 2007, mostrou que crianças com diagnóstico de dor nos membros inferiores, sugestivo de DC, apresentavam valores de hemograma, velocidade de hemossedimentação, fosfatase alcalina e fator reumatóide normais e semelhantes aos de crianças do grupo controle. Concluíram que, para se fazer o diagnóstico de DC, não seria necessária a realização destes testes em crianças saudáveis, com queixas típicas de DC, e exame físico normal. Seus mecanismos fisiopatológicos são ainda desconhecidos e não há tratamento específico. Atualmente, sabe-se que não há relação entre o crescimento e esse tipo de dor e, portanto, esse é um falso cognato ¹⁸.

A partir da década de 70, surgiram os primeiros trabalhos epidemiológicos sobre dor do crescimento. Porém, nestes estudos foram avaliados grupos populacionais diversos, com faixas etárias e metodologias bastante diferentes entre si. Assim, em muitos deles a presença de dor articular não foi excluída dos critérios de avaliação, e ocorreu grande variabilidade na definição temporal da duração da dor.

Oster e Nielsen observaram, num estudo realizado em 1972, em 2178 indivíduos com idade entre 6 e 19 anos, uma prevalência de 15,47% de DC. Neste estudo foram excluídas artrite e outras causas definidas de dor em membros ¹⁷.

Em 1996, Abu-Arafeh e Russell conduziram um estudo, com 2165 crianças entre 5 e 15 anos, determinando a prevalência de DC em 2,6%. Como critérios para esse estudo foi determinada a presença de dor recorrente, com frequência superior a 2 episódios ao ano e duração superior a 72 horas ¹⁷.

Oberklaid e colaboradores, em 1997, estimaram a prevalência de DC em 11,3% numa população de 1605 crianças ¹⁷, através de questionário aos pais, com uma pergunta sobre a presença ou ausência de DC na criança nos últimos 12 meses. Entretanto, além da não utilização dos critérios de Peterson ¹⁸, a taxa de resposta aos questionários foi menor do que 10%.

Em estudo recente, Evans e colaboradores ²¹ observaram uma prevalência de 36,9% de dor do crescimento, em crianças de 4 a 6 anos, utilizando os critérios de Peterson ¹⁸ avaliadas através de questionários enviados aos pais, e matriculadas em escolas urbanas e rurais na Austrália. Entretanto, não foram pesquisados sintomas relativos à SPI, isto é, possivelmente não foram excluídas crianças com esta doença, o que, provavelmente, reduziu a especificidade do estudo.

Apesar da alta prevalência da dor de crescimento na população pediátrica, Rajaram e colaboradores ²² observaram que dez crianças de um grupo de onze, em seguimento com neuropediatra especializado em Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH),

e que previamente haviam recebido o diagnóstico de DC, apresentavam SPI segundo os critérios definitivos do GIESPI ¹¹. A média de idade das crianças avaliadas foi de 10 anos e não houve diferença entre os sexos, talvez pelo fato da amostra estudada ter sido selecionada de um grupo em que houvesse maior chance de se ter meninos, já que a ênfase de um dos pesquisadores era o estudo do TDAH. O diagnóstico de TDAH foi feito em seis das dez crianças com SPI; uma das crianças com SPI apresentava desconforto nos braços e também nas pernas; a história familiar foi positiva em oito das nove crianças com SPI e em uma não foi obtida por perda do seguimento. Assim, relataram que pode haver confusão diagnóstica entre DC e SPI, quando não são aplicados os critérios diagnósticos adequados para ambas doenças.

Walters não encontrou padrão consistente nas descrições de SPI e DC na infância, mesmo quando a dor não era articular ¹⁷. Descreveu como improvável a possibilidade de que todos os pacientes com SPI tivessem DC e vice-versa.

Até o presente momento não foram desenhados estudos epidemiológicos comparando ambas entidades nosológicas utilizando os critérios de SPI propostos pelo GIESPI ¹¹ e os critérios de Peterson para DC ¹⁸.

1.2.3. Epidemiologia

A partir do trabalho original de Ekblom até o final da década de 80, a prevalência de SPI em adultos estava estimada em 1 a 5% da população geral, porém esses resultados eram limitados pela utilização de critérios diagnósticos imprecisos ²³. Após a década de 90, estudos que utilizavam os critérios propostos pela GIESPI ¹¹ e em diferentes populações, trouxeram dados mais realísticos a respeito da prevalência da SPI ²³. Estes estudos sugeriram que a prevalência da SPI aumenta com a idade e há um predomínio do envolvimento do sexo feminino ²³.

Apesar disso, os resultados ainda apresentam grande variabilidade. Estudos europeus demonstraram taxas que variaram de 2,5% até 10,6%. Em países asiáticos os índices foram baixos, sendo de 0,1 a 3,19%. Na América do Norte, os valores chegaram a 24% ²³.

Recentemente, estudo com amostra populacional de 6509 indivíduos na Coreia ²⁴, através de entrevistas individuais e aplicação dos critérios do GIESPI ¹¹ e questionários de

qualidade de vida, com avaliação de distúrbios psiquiátricos segundo critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais (DSM IV), e de sono em adultos, mostrou prevalência de 1,8% de SPI (0,6% de homens e 1,3% de mulheres), pior qualidade de sono, pior qualidade de vida e maior associação a transtorno do pânico (OR 18,9), depressão maior (OR 2,57) e transtorno de estresse pós-traumático (OR 3,76).

Na Argentina, estudo por amostragem em três cidades, revelou prevalência de 20,2% em adultos ²⁵. No Brasil, foi realizado o primeiro estudo populacional de SPI por Eckeli e colaboradores em 2008 ²⁶, que detectou uma taxa de prevalência de 6,5% em população adulta urbana.

A prevalência da SPI em crianças não estava estabelecida até recentemente. Porém, na casuística de Walters e colaboradores ²⁷, de 1996, um terço dos adultos com SPI referiram que seus sintomas se iniciaram antes dos 10 anos de idade e, em até 40% dos adultos, antes dos 20 anos de idade.

Dois estudos de prevalência de SPI realizados em crianças encontraram taxas de 31,7% ²⁸ e 5,9% ²⁹ respectivamente. O primeiro estudo, realizado por Laberge e colaboradores ²⁸ no Canadá, foi um estudo longitudinal que avaliou a prevalência, interações entre alguns distúrbios do sono (sonambulismo, sonilóquio, enurese noturna, bruxismo do sono, movimentação rítmica do sono, terror noturno e síndrome das pernas inquietas) e sua evolução ao longo de três anos na população pediátrica. No total, 1353 crianças com idade entre 6 e 16 anos, oriundas de escolas urbanas e rurais, foram selecionadas aleatoriamente de 11 áreas administrativas de Quebec. Foram aplicados os critérios diagnósticos de SPI para adultos ¹¹ e foi realizado seguimento por três anos consecutivos, sendo que 6,1% da amostra manteve os sintomas de SPI ininterruptamente. Houve predomínio significativo de meninas (56,8%) em relação aos meninos (43,2%) e não foi encontrada associação entre SPI e nenhum outro tipo de distúrbio do sono avaliado.

Kinkelbur, Hellwig e Hellwig avaliaram, em 2003 na Alemanha, a frequência de SPI em pacientes de consultórios pediátricos, com idade entre 6 e 17 anos. Utilizaram questionário que avaliava a associação entre disestesia aliviada por movimento e com piora noturna. Em um grupo de 1084 crianças e adolescentes, a frequência de acometimento foi de 1,3% e não houve predomínio entre os sexos ³⁰.

No estudo de Kotagal e Silber ²⁹, de 2004, foram revisados os prontuários médicos de 538 crianças acompanhadas por quatro anos em um serviço de sono pediátrico e aplicados os critérios diagnósticos do GIESPI ¹¹. O diagnóstico de SPI havia sido atribuído a 62 crianças com menos de 18 anos, isto é, 11,5% dos casos acompanhados naquele serviço. Entretanto,

quando aplicados os critérios de SPI mais recentes, apenas 32 crianças os preenchiam, ou seja, 5,9%. A idade de início para os casos com SPI definida foi de 9,7 anos e de SPI provável foi de 7,4 anos. O diagnóstico de SPI demorou 1,6 anos a ser feito nos casos de SPI definida e 6,5 anos nos casos de SPI provável. As queixas mais comuns entre as crianças foram: insônia em 87,5%; movimentos involuntários dos membros em 31%; fadiga crônica em 28%; inatenção em 25% e sonambulismo em 9,3%. A história familiar de SPI estava presente em 71% dos casos e a ferritina estava abaixo de 50 ng/dl em 83% dos casos em que foi dosada (75% das crianças).

Em 2007, Picchietti e colaboradores ³¹ realizaram o primeiro estudo epidemiológico, transversal que avaliou a prevalência de SPI em crianças, utilizando os critérios do GIESPI ¹¹, através do envio de questionários pela Internet, no Reino Unido e Estados Unidos da América. Foi encontrada uma prevalência de 1,9% de crianças, entre 8 e 11 anos, e 2,0% de crianças entre 12 e 17 anos. Também se observou que crianças e adolescentes portadores de SPI apresentam várias consequências: 69,4% relataram insônia, 47-53% referiram influência negativa no humor, 46-60% queixaram-se de incapacidade em manter-se sentado à tarde ou noite, 29-40% queixaram-se de falta de energia e, dentre os adolescentes, 40% referiram dificuldade de concentração para realizar tarefas escolares ou trabalhar.

A presença de insônia e a detecção de PLM em crianças com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) levaram à avaliação da possível relação entre estas entidades. Estudos com crianças com TDAH têm demonstrado incidência de 11,5 a 44% de SPI ³². Também a presença de déficit cognitivo e TDAH tem sido associados a SPI e aos PLMs em adultos e crianças. A relação entre SPI e TDAH poderia ocorrer de várias formas: 1) a disfunção do sono, com má qualidade e múltiplos despertares associada ao PLM e SPI poderia levar a inatenção e hiperatividade; 2) SPI e PLM poderiam ser co-morbidades ao TDAH; 3) SPI e PLM e um subgrupo de TDAH poderiam dividir os mesmos mecanismos fisiopatológicos de disfunção do funcionamento dopaminérgico ou alterações do metabolismo do ferro; 4) manifestações diurnas da SPI poderiam mimetizar sintomas do TDAH ^{32,33}. Em trabalho de Walters e colaboradores (2000) algumas crianças portadoras de TDAH e PLM e sintomas de SPI, após o tratamento específico para PLM e SPI, quando houve melhora dos sintomas de SPI observou-se também melhora do comportamento ³⁴. Estudo genético sugeriu a possibilidade de ligação entre o gene BTBD9, relacionado ao armazenamento de ferro e SPI, e alguns subgrupos de portadores de TDAH ³⁵. Os principais estudos epidemiológicos em crianças estão compilados na tabela 2, abaixo.

Tabela 2: Estudos de prevalência de SPI em crianças

Local e data	Autores	Número de indivíduos	Idade	Prevalência	CrITÉrios GIESPI	Avaliação DC	PredomÍnio meninas	Qualidade vida	Qualidade sono
Canadá, 2000	Laberge et al. ²⁸	1353	6-16	31,7%	adultos	NFF	sim	ansiedade	normal
Alemanha, 2003	Kinkelbur et al. ³⁰	1084	6-17	1,3%	não	NFF	não	não	Não
EUA, 2004	Kotagal & Silber ²⁹	538	<18 anos	5,9%	sim	sim	não	fadiga crônica	insônia
EUA e Reino Unido, 2007	Pichiatti et al. ³¹	10523	8-17	2%	sim	sim	não	pior humor, falta energia, dificuldade concentração	insônia,

Legenda: EUA: Estados Unidos da América; GIESPI: Grupo internacional de estudo em pernas inquietas; DC: dor do crescimento; NFF: não foi feito

1.3. Fisiopatologia da Síndrome das Pernas Inquietas

O conhecimento sobre a fisiopatologia da SPI tem se expandido nos últimos anos, em três níveis: dopaminérgico, alterações do metabolismo de ferro e genético. Entretanto, sua fisiopatologia ainda não foi totalmente esclarecida.

1.3.1. Dopamina

A necessidade e urgência incontornáveis presentes na SPI, descritos como inquietude subjetiva e motora (no Inglês: “*restlessness*”) lembram a acatisia desenvolvida por indivíduos em uso de antagonistas dopaminérgicos (antipsicóticos) ou antieméticos. A semelhança clínica entre acatisia induzida por antagonistas dopaminérgicos e SPI sugere uma possível via comum, com diminuição da atividade dopaminérgica³⁶.

Entretanto a maior evidência do envolvimento dopaminérgico na fisiopatologia da SPI deve-se à melhora significativa dos sintomas com o uso da levodopa (L-Dopa)^{37,38} e, contrariamente, o agravamento dos sintomas com o uso de antagonistas dopaminérgicos³⁶. Esta resposta a L-Dopa foi incluída como um dos critérios de suporte do GIESPI de 2003, no diagnóstico de SPI.

Em 1995, através de Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT), Staedt³⁹ observou a redução da ligação a receptores D2 no *striatum* de portadores de movimentos periódicos dos membros (do Inglês, “Periodic Limb Movements”, PLMs), que ocorrem em cerca de 80% dos portadores de SPI, em relação a indivíduos sem PLMs. Não houve correlação entre a gravidade dos PLMs e o menor grau de ligação aos receptores; porém, ocorreu uma relação inversa entre a ligação aos receptores D2 e a redução do tempo de sono^{39,40}. Isso pode refletir uma relação entre a eficiência do sono e a gravidade da SPI e PLM. Alternativamente, poderia indicar que a disfunção dopaminérgica seria secundária à perda de sono provocada pela SPI, ao invés de ser sua causa.

Estudos com Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET Scan) mostraram que pessoas portadoras de SPI tinham uma diminuição significativa na recaptação ¹⁸F-DOPA no putâmen e redução na ligação dopaminérgica nos núcleos caudado e putâmen. O tratamento

com L-Dopa não alterou significativamente a recaptação de ^{18}F -DOPA ou a ligação a receptores D2^{37,40}.

Estudo com Ressonância Nuclear Magnética Funcional (RNMf) mostrou que os PLMs são precedidos por ativação no cerebelo, tálamo, núcleo rubro e oliva inferior. Isso sugere que uma alça envolvendo estas estruturas receberia um “input” do gerador espinhal da marcha, e seria responsável pelos sintomas sensoriomotores^{40,41}. Outros trabalhos mostraram que não há ativação cortical antes dos movimentos involuntários que acompanham os sintomas da SPI. Assim, parece que a SPI é um distúrbio do sistema dopaminérgico subcortical^{40,41}.

Dentre as várias vias dopaminérgicas presentes no SNC, o sistema dorsoposterior do hipotálamo, em especial a área A11, tem sido estudada como possível área mais envolvida na fisiopatologia da SPI^{42,43}. A área A11 é formada por uma pequena população de neurônios, até o momento não mensurável pelas técnicas de neuroimagem. Devido a sua proximidade com os marcapassos circadianos do hipotálamo, recebendo aferências do núcleo supraquiasmático, e por originar nesta área um tracto dopaminérgico diencéfalo-espinhal, única via dopaminérgica de inervação para a medula espinhal, aparentemente envolvida na supressão sensorial⁴²⁻⁴⁴, é que tem sido sugerida sua implicação na fisiopatologia da SPI. Estudos experimentais em ratos⁴¹, com lesão desta área, manipulação dietética de ferro e observação de movimentos das patas posteriores destes animais durante o sono, que corresponderiam aos PLMs nos humanos, sugerem envolvimento das áreas A11- A14 do diencéfalo na fisiopatologia dos PLMs e, pela grande associação entre ambas as síndromes, também na SPI. A controvérsia sobre sua implicação na fisiopatologia da SPI deve-se a improvável disfunção ou atrofia desta área, sem que ocorra lesão em outras estruturas circunjacentes⁴¹. Também achados anátomo-patológicos de pacientes com SPI idiopática e controles não mostraram alterações de atrofia, hipertrofia ou gliose, que poderiam caracterizar neurodegeneração, alterações metabólicas, vasculares, infecciosas ou inflamatórias na área A11, não corroborando a hipótese do seu envolvimento na fisiopatologia da síndrome⁴⁴.

1.3.2. Ferro

O ferro é um dos elementos mais abundantes do universo, porém, mais de dois bilhões de pessoas no mundo sofrem de anemia ferropriva^{45,46}. As necessidades de ferro dos

adolescentes para o crescimento são 0,76 mg/dia no sexo masculino e 0,31 mg/dia no sexo feminino. A quantidade de ferro que necessita ser absorvida diariamente foi calculada em 1mg na infância, sendo 50% maior na adolescência. Aproximadamente 10% do ferro encontrado na dieta é absorvido, e essa absorção acontece na porção proximal do intestino delgado. O controle da absorção é feito pela hepcidina, um peptídeo hormonal produzido no fígado em resposta aos estoques de ferro do organismo. A ativação da hepcidina inibe a absorção de ferro por desabilitar a ação de exportação de ferro para a corrente sanguínea pela ferroportina ⁴⁶. A deficiência de ferro é classificada geralmente em pré-latente, quando há apenas a depleção dos depósitos de ferro; latente, quando a quantidade de ferro sérico e a capacidade de ligação de ferro estão baixas e associadas com baixa eritropoiese, porém sem anemia; e franca, quando a anemia já está presente ⁴⁶.

A homeostase do ferro é essencial para o funcionamento adequado SNC. No cérebro, o suplemento de ferro é crítico para várias vias bioquímicas, desde o metabolismo celular básico até a síntese de catecolaminas e mielinização. Assim, a sobrecarga de ferro e sua deficiência devem ser evitadas, pelo risco de desenvolvimento de várias doenças.

A homeostase do ferro envolve a absorção, distribuição, armazenamento e exportação. Vários genes estão envolvidos em cada nível da regulação deste processo, incluindo genes para transferrina, receptores da transferrina, armazenamento de ferritina de cadeia pesada e de cadeia leve, genes para a exportação do ferro, proteínas morfogênicas dos ossos, hepcidina, ferroportina, dentre outros. Isso demonstra que essa regulação é um traço poligênico, com várias possibilidades de sítios de mau funcionamento ⁴⁷.

A relação entre SPI e deficiência de ferro foi sugerida, pela primeira vez, por Nordlander ^{48,49}. Este neurologista sueco também tratou com sucesso 21 de 22 pacientes portadores de SPI com altas doses de ferro endovenoso. Esta observação também foi feita por Ekbom ⁴⁹⁻⁵¹ e Earley ⁵². Recentemente, Wang e colaboradores (2009) obtiveram melhora clínica e aumento dos níveis séricos de ferritina em indivíduos portadores de SPI através da administração de sulfato ferroso por via oral ⁵³.

Apesar disso, por muito tempo a relação entre SPI e deficiência de ferro permaneceu controversa. Estudos epidemiológicos têm demonstrado esta relação entre a deficiência de ferro, presente em algumas situações como na gestação, insuficiência renal crônica e anemia ferropriva, e a SPI, em que muitas vezes os sintomas são revertidos com a resolução da carência de ferro. As demonstrações mais recentes, feitas por análises bioquímicas séricas e de líquido, e exames de neuroimagem, vieram a corroborar esta hipótese ⁵⁴⁻⁵⁶.

Estudos mostram que a ferritina sérica é o melhor parâmetro isolado de depósitos de ferro do organismo. Entretanto, têm sido utilizados valores que representam a normalidade de amostras populacionais e, não necessariamente, valores de normalidade biológica individual⁴⁸.

Em crianças e adolescentes, estudo realizado na Dinamarca⁵⁶ mostrou que os valores de ferritina sérica e de depósito de ferro estimado tendem a diminuir nas meninas, logo após a menarca, nas idades de 9 a 17 anos, e a subir entre os 17 e 23 anos. Nos meninos os valores de ferritina e o depósito de ferro estimado sobem acompanhando o crescimento pômdero-estatural. E, em ambos os grupos, houve o aumento do depósito de ferro estimado relacionado ao aumento da idade.

Apesar de não termos no Brasil estudos em crianças que mostrem a distribuição de ferritina, os dados acima têm sido usados como referência, quando avaliamos crianças portadoras de deficiência de ferro em todos os estudos que analisam ferritina sérica em crianças.

A concentração de ferro no sistema nervoso central (SNC) difere muito entre as diferentes áreas do mesmo e também em relação à idade. Dois estudos com ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo mostraram diminuição significativa do conteúdo de ferro em pacientes portadores de SPI de início precoce (iniciada antes dos 45 anos idade). Ambos estudos mediram a concentração de ferro na substância negra, que se correlacionou inversamente com a escala clínica de gravidade de SPI⁴⁸. Estudos com ultrassom transcraniano “B-mode” mostraram hipoecogenicidade na *area nigra* em pacientes com SPI, comparados a controles, significando redução de ferro⁵⁵.

A análise do líquido (LCR) é outra forma de se acessar a quantidade de ferro no SNC. Dois estudos, realizados nos Estados Unidos⁵³ e Japão⁵⁷, comparando pacientes com SPI e controles mostraram que há redução de ferritina e aumento de transferrina – principal proteína transportadora do ferro no cérebro - no LCR colhido no período da manhã (às 10 horas), e sem mostrar alterações significativas dos níveis séricos. Outro estudo mostrou redução da ferritina no LCR no período noturno (às 22 horas), em pacientes com SPI de início precoce, mas não nos pacientes com SPI de início tardio^{48,58}.

Estudos de autópsia com cérebros de pacientes de SPI de início precoce, confirmaram a deficiência de ferro. A maior parte do ferro, sob a forma de L-ferritina, é estocada no SNC nos oligodendrócitos. Entretanto, na SPI há uma redistribuição da mesma, e a coloração para L-ferritina foi maior em astrócitos. A explicação é desconhecida, porém pode justificar o fato de que, apesar de estar presente no SNC, o ferro pode não estar disponível de maneira

adequada para utilização pelos neurônios. Isso também poderia explicar porque não se observam alterações importantes em várias áreas cerebrais na RNM, o que não excluiria uma distribuição anormal do ferro intracelular ⁴⁸.

Além da deficiência de ferro, no cérebro de pacientes com SPI foi encontrada uma diminuição do número de receptores para transferrina IRP1. Isso explicaria a diminuição do transporte de ferro através da barreira hematoencefálica. Essa deficiência pode ser primária do receptor ou ser secundária a deficiência de ferro. Em adição, duas proteínas transportadoras de ferro (DMT1 e ferroportina) também estão reduzidas em portadores de SPI ⁴⁸.

Concluindo, os trabalhos até o momento têm mostrado que uma regulação anormal do metabolismo do ferro no SNC parece causar os sintomas da SPI.

1.3.3. Relação entre Dopamina e Ferro

O ferro é elemento fundamental para a síntese da dopamina. Ele é um co-fator necessário para o funcionamento da enzima tirosina-hidroxilase. Esta promove a transformação da L-tirosina em DOPA, passo limitante na síntese de dopamina. Assim, a redução de ferro disponível no SNC reduz a produção de dopamina ⁴⁸. Outra indicação desta relação é o padrão circadiano do metabolismo do ferro e da dopamina. Os níveis séricos da dopamina e do ferro apresentam variação circadiana, reduzindo durante a noite em até 50% em se tratando do ferro, e no período em que os indivíduos portadores de SPI também são mais sintomáticos. Esta redução do ferro poderia levar a disfunção da dopamina e aos sintomas de SPI.

Estudos neuropatológicos recentes identificaram anormalidades na forma de armazenamento do ferro no SNC: havia uma redução na quantidade de ferro e H-Ferritina (a principal forma de depósito de ferro) e aumento da L-Ferritina (principal forma de transporte) na substância negra de cérebros de portadores de SPI em relação aos controles, evidenciada por técnicas de coloração imunohistoquímica ⁴⁰. Esses achados sugerem a redução do transporte de ferro para dentro das células dopaminérgicas ⁶¹.

Estudos *in vivo* e *in vitro* indicam que a deficiência de ferro reduz a quantidade de receptores D2R e DAT (transportador de dopamina) e aumenta a dopamina extracelular no *estriatum*.

O aumento extracelular da dopamina pode se dever ao aumento da produção da dopamina, diminuição da sua recaptação ou ambos. Em pacientes com SPI o aumento da tirosina-hidroxilase e sua forma fosforilada (Th e pTh) sugerem que o aumento da dopamina extracelular é resultado do aumento de sua produção ⁶¹.

A deficiência de ferro leva a diminuição dos receptores D1 e D2 no estriatum. Também a densidade do DAT reduz 20-30% no estriatum e no núcleo acumbens com uma dieta pobre em ferro, em trabalhos experimentais em ratos ⁶¹.

As alterações patológicas na SPI parecem envolver a regulação anormal da produção celular da dopamina, levando ao aumento na produção e, pelo menos, por parte do aumento cíclico da dopamina extracelular. Os níveis reduzidos de receptores D2R e DAT podem reduzir informações para receptores pré-sinápticos. Os receptores pós-sinápticos podem não se ajustar adequadamente a esta alteração circadiana e à hiperestimulação produzindo, assim, uma estimulação dopaminérgica anormal. Este corresponderia ao período sintomático da doença. O período de proteção da SPI seria matinal, com poucos sintomas da doença e aumento da disponibilidade de dopamina ⁶¹.

1.3.4. Genética e Síndrome das Pernas Inquietas

Várias evidências sugerem um envolvimento familiar nos pacientes com SPI idiopática. Aproximadamente 65% dos pacientes referem o acometimento de pelo menos um parente de primeiro grau com a doença. No estudo de Kotagal e Silber de 2004 ²⁹, 71% das crianças tinham algum parente com SPI. Já no estudo Peds-REST, 2007, 71-80% das crianças com SPI tinham pelo menos um dos pais acometidos por SPI ³¹. Nas formas secundárias de SPI o impacto parece ser menor, em torno de 12% na insuficiência renal terminal e 13% nas neuropatias periféricas ⁵⁰.

O impacto dos diferentes genes parece depender da extensão da população estudada. Também, contribuições de múltiplos loci genéticos podem ser preditivos para SPI dada sua alta prevalência e variabilidade dos sintomas na população geral.

O primeiro locus identificado está localizado no cromossomo 12q e parece ser transmitido através de herança autossômica recessiva. Os loci identificados nos cromossomos 14q e 9p são transmitidos via herança autossômica dominante ⁴⁰.

Em relação às funções dos genes até o momento conhecidas, sabemos que o gene da monoamino-oxidase A (MAOA), localizado no cromossomo 9p, tem uma ação provavelmente moduladora. A dopamina é o substrato comum para ação desta enzima e mutações levaram ao aumento de duas vezes o risco de desenvolvimento de SPI no sexo feminino. Já o gene da neurotensina, proteína moduladora da neurotransmissão dopaminérgica e cuja localização está próxima ao locus 12q, também deve ter ação moduladora. Os dados referentes aos principais loci associados às formas familiares de SPI encontram-se compilados na tabela 3, abaixo.

Tabela 3: Principais loci de susceptibilidade nas formas familiares de SPI

Principais loci de susceptibilidade nas formas familiares de SPI		
Locus	Localização	Transmissão
RLS1	12q21-24	Autossômica recessiva Pseudodominante
RLS2	14q13-21	Autossômica dominante
RLS3	9p24-22	Autossômica dominante
RLS4	2q33	Autossômica dominante
RLS5	20p13	Autossômica dominante
Não Atribuído	1q25-26	Autossômica dominante
Não Atribuído	17p11-13	Autossômica dominante
RLS3`	9p21	Autossômica dominante
Não Atribuído	19p-13	Autossômica dominante

Também os SNPs (do Inglês, “single nucleotide polymorphisms”, ou “polimorfismos de um único nucleotídeo”) que são uma variação da sequência de DNA que ocorre quando um único nucleotídeo no genoma, Adenosina, Tiamina, Citosina ou Guanina, difere em membros de uma mesma espécie, ou entre pares de cromossomos de um mesmo indivíduo, têm sido usados para investigar fatores genéticos associados às doenças humanas em estudos populacionais ⁶². O papel de cada um deles na etiopatogênese da SPI ainda é controverso. Desta forma, até o momento foram associados a SPI os seguintes cromossomos e SNPs: o

cromossomo 2 e MEIS1; cromossomo 6 e BTBD9; e cromossomo 15 e MAP2K5 e LBXCOR1³⁵. O primeiro SNP a ser descrito foi o MEIS1 (do Inglês, “*Homeodomain Transcription Factor*”), cuja expressão é encontrada em tecidos da medula espinhal, camada granular do cerebelo, núcleo rubro, e substância negra e também parece estar relacionado ao metabolismo do ferro. A função do SNP BTBD9 é pouco conhecida, porém, postula-se seu envolvimento nos movimentos periódicos dos membros durante o sono e no armazenamento de ferro³⁵. Já os SNPs MAP2K5 e LBX1 são de particular interesse por estarem envolvidos na neuroproteção dos neurônios dopaminérgicos, no primeiro caso, e modulação da dor pelos interneurônios da medula espinhal, no segundo caso^{35,61}.

Recentemente, um novo SNP, denominado PTPRD (do Inglês, “*protein tyrosine phosphatase receptor type delta*”), localizado no cromossomo 9p, foi identificado e associado a SPI⁶².

Assim, os estudos genéticos até o momento sugerem que a susceptibilidade a SPI idiopática é poligênica.

Apesar do crescente conhecimento sobre a epidemiologia, fisiopatologia, consequências e fatores desencadeantes da Síndrome das Pernas Inquietas, ainda existem várias questões, especialmente sobre o comportamento da doença na faixa etária pediátrica que, a nosso ver, necessitam ser mais bem estudadas.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Visto a escassez de trabalhos epidemiológicos sobre SPI em crianças, sua alta prevalência em adultos em países ocidentais e seu importante impacto no sono e na qualidade de vida, o presente estudo pretendeu determinar, como objetivo primário, a prevalência da Síndrome das Pernas Inquietas na população pediátrica do município de Cássia dos Coqueiros, estado de São Paulo, Brasil; e, como objetivos secundários, avaliar suas características clínicas, gravidade e impacto no sono e na qualidade de vida de seus portadores.

SUJEITOS E MÉTODOS

3. SUJEITOS E MÉTODOS

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e com o consentimento livre e informado dos pais e das crianças, foram realizadas entrevistas clínicas. Estas avaliações foram realizadas por médico neurologista com experiência em medicina do sono, no horário das 08:00 h até as 17:00 h, *face-to-face*, com as crianças de 5 a 16 anos, provenientes das zonas urbana e rural, matriculadas no ensino fundamental no período de fevereiro a junho de 2008, na cidade de Cássia dos Coqueiros, São Paulo, Brasil. Esta cidade localiza-se a 80 Km de Ribeirão Preto, na região Sudeste do Brasil, e apresenta uma área de 190,916 Km². Segundo a Contagem Populacional de 2007 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) ⁶³ sua população era de 2706 habitantes. A população da área urbana era constituída por 1714 habitantes, enquanto a área rural possuía 992 habitantes. Nesta Contagem Populacional, 485 crianças, ou 17,92% da população de Cássia dos Coqueiros, apresentavam idade entre 5 e 14 anos. A cidade de Cássia dos Coqueiros possui uma escola de ensino fundamental e uma escola de ensino médio.

Foram incluídas todas as crianças que possuísem condições de responder aos questionários, ou que estivessem acompanhadas pelos pais ou seus responsáveis legais e que não conseguiram responder sozinhas ao questionário. Excluíram-se os indivíduos que, por algum motivo, não foram entrevistados nas escolas ou visitados em suas residências, aqueles que apresentaram déficit cognitivo ou físico que limitasse a capacidade de cooperação no estabelecimento dos critérios clínicos para diagnóstico de SPI, e também aqueles que não assinaram o termo de consentimento livre e informado, de acordo com o Comitê de Ética em Pesquisa, Anexo A, página 82.

O estudo se baseou no seguinte protocolo: em uma primeira fase foi realizado um estudo transversal, no qual as crianças foram avaliadas na própria escola, através da aplicação de um questionário semi-estruturado específico para a coleta de dados sócio-demográficos e biológicos. As variáveis avaliadas constam no Anexo B, página 84.

O diagnóstico da Síndrome de Pernas Inquietas foi realizado aplicando-se os critérios de SPI definida para crianças do GIESPI ¹¹, com a descrição dos sintomas pela própria criança ou adolescente, sendo que a presença dos sintomas poderia ocorrer em qualquer período da vida.

Os critérios para dor do crescimento (DC) utilizados foram os de Peterson ¹⁸, e a ocorrência dos sintomas deveria ter sido no último ano. De acordo com McGrath apud Roth-Isigkeit e colaboradores ⁶⁴, dor crônica é definida como qualquer dor prolongada com duração mínima de três meses ou qualquer dor recorrente num período mínimo de três meses. No estudo de Roth-Isigkeit e colaboradores ⁶⁴ sobre dor crônica em crianças e adolescentes, em 22% das crianças a duração da dor se estendia por mais de um ano. Em uma segunda fase do estudo, foi realizado um estudo de caso-controle. As crianças e seus pais ou cuidadores foram convidados a comparecer à Unidade Básica de Saúde da cidade para dar continuidade às investigações.

Assim, foram realizadas as seguintes avaliações:

1) foram novamente aplicados os critérios do GIESPI ¹¹ e avaliadas as características clínicas dos sintomas de SPI e a presença de DC, conforme questionários que constam do Anexo C e D, páginas 85 a 89.

2) A gravidade da SPI foi avaliada através da versão adaptada pela pesquisadora do “*Questionário Pediátrico sobre Dor*” (PedsQLTM pain questionnaire- PedsQLTMPQ) Anexo G, página 94, versão em português, para crianças entre 5 e 18 anos e também utilizada a versão para pais ou cuidadores. Foi escolhido este instrumento de avaliação para se tentar estabelecer a gravidade dos sintomas de SPI, uma vez que, até o momento, não existem escalas específicas de gravidade de SPI para crianças. A escala de gravidade de SPI para adultos não nos pareceu indicada para o uso em crianças pela sua alta complexidade, e alto grau de compreensão verbal necessário para se efetuar as respostas, o que dificilmente ocorreria em crianças em faixas etárias mais baixas.

O questionário PedsQLTMPQ é um instrumento de avaliação de dor em crianças, auto-aplicável, composto pela descrição do indivíduo – quer seja o paciente, quer seja o pai ou cuidador, a depender do questionário aplicado. Compõem-se de duas questões formuladas sobre a intensidade da dor do indivíduo, no momento da entrevista e na semana anterior à mesma, que são respondidas marcando-se na escala visual-analógica de dor (EVA); e uma figura aonde a criança (ou seu pai ou cuidador) marca ou colore, a depender da sua idade, o local e a intensidade da dor no momento da entrevista. A adaptação feita pela pesquisadora foi solicitar que respondessem às questões relacionando os sintomas de SPI, isto é, a presença de desconforto ou formigamento em suas pernas, ao invés de dor propriamente dita.

⁶⁴ McGrath PA. Chronic pain in children. In: Crombie IK, Croft PR, Linton SJ, LeResche L, Von Korff M, eds. *Epidemiology of Pain*. Seattle, WA : IASP Press, 1999: 81-101.

3) A avaliação da qualidade do sono foi feita pelo índice de qualidade sono obtido através da aplicação do “*Questionário sobre Comportamento do Sono*”⁶⁵, Anexo E, página 90.

4) A sonolência diurna foi avaliada através da tradução livre da escala de sonolência de Epworth (SED) modificada para crianças^{66,67}, Anexo C, página 85.

5) A avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde foi feita com o “*Questionário Pediátrico sobre Qualidade de Vida*” (PedsQLTM), versão em português, para crianças e adolescentes entre 5 e 18 anos e também para seus pais ou cuidadores⁶⁷, Anexo F, página 91. Este é um questionário auto-aplicável, que avalia quatro domínios: capacidade física, aspectos emocionais, aspectos sociais e aspectos escolares.

6) Realizou-se exame clínico geral e neurológico.

7) Foram realizados os exames de hemograma, glicemia de jejum, dosagem sérica de uréia, creatinina, sódio, potássio em laboratório de análises clínicas da secretaria municipal de saúde na cidade de Cajuru, SP, referência para a cidade Cássia dos Coqueiros, e a ferritina sérica no laboratório do HCFMRP-USP, apenas nas crianças portadoras de SPI.

Os níveis de ferritina considerados normais, em crianças com idades entre 6 e 10 anos variam entre 10 e 55 ng/dl, e em crianças e adolescentes com idades entre 10 e 18 anos variam entre 23 e 70 ng/dl⁴⁶. Entretanto, em vários estudos com adultos e crianças com SPI e TDAH^{32,51,52} têm-se observado que, mesmo com níveis considerados normais de ferritina de até 75 ng/dl, há a ocorrência de sintomas clínicos e também a reversão dos mesmos após a reposição de ferro e o incremento dos níveis de ferritina acima de 75 ng/dl. Assim, analisamos os dados relativos aos valores absolutos de ferritina e também às faixas de 50 e 75 ng/dl, nos indivíduos com SPI.

Foi criado um grupo controle de crianças advindas da mesma população escolar, pareadas por sexo e idade, por sorteio aleatório. Este sorteio foi realizado utilizando-se os registros das crianças da população geral e, através do programa Microsoft Office Excel® 2007, foram criadas duas tabelas com estes números dos registros, sendo uma referente às meninas e outra para os meninos. Estas crianças foram selecionadas através da propriedade função, categoria matemática e função “aleatório”. Apenas quando as crianças não puderam ser entrevistadas após três tentativas é que novo controle foi escolhido, seguindo a lista previamente determinada pela aleatorização. No total, seis crianças foram substituídas por não comparecerem regularmente às aulas ou às entrevistas no período em que se realizou a segunda fase do estudo. Este grupo foi submetido aos mesmos instrumentos de avaliação

acima descritos, exceto os exames laboratoriais, utilizados no grupo de crianças portadoras de SPI, para comparação com estes pacientes.

Para confecção do banco de dados e processamento estatístico foi utilizado o software SPSS, versão 13.0. Para todas as análises, o nível de significância estipulado foi de 5%.

Foram aplicados os testes de “Kolmogorov-Smirnov” para definir o tipo de distribuição das variáveis; para aquelas que tivessem uma distribuição normal, foram usados o Teste T de *Student*. Nas demais análises das variáveis foram aplicados os testes qui-quadrado (X^2) ou a Correlação de Pearson.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Resultados da Primeira Fase do Estudo

No período estudado, 478 crianças estavam matriculadas no ensino fundamental. Quatro crianças recusaram-se a participar, e 91 não tiveram autorização dos pais ou responsáveis para participar, como ilustra a Figura 1, página 79).

Destas crianças, 383 foram avaliadas (80,12%). Os dados referentes a idade, sexo, etnia e presença de dor do crescimento (DC) encontram-se compilados na Tabela 4, página 44. Do total, 192 eram meninas (50,1%); 50% eram brancos, 49,5% eram pardos ou negros e 0,5% indígenas. A média da idade das crianças com SPI foi de 11,5 anos (desvio padrão 2,32 anos), variando entre 7 e 15 anos, sendo superior em relação aos não portadores ($9,98 \pm 2,52$, média $\pm$ DP), $p < 0,005$, teste *T-Student*. A distribuição das idades das crianças portadoras e não portadoras da Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) é mostrada no Gráfico 1 abaixo.

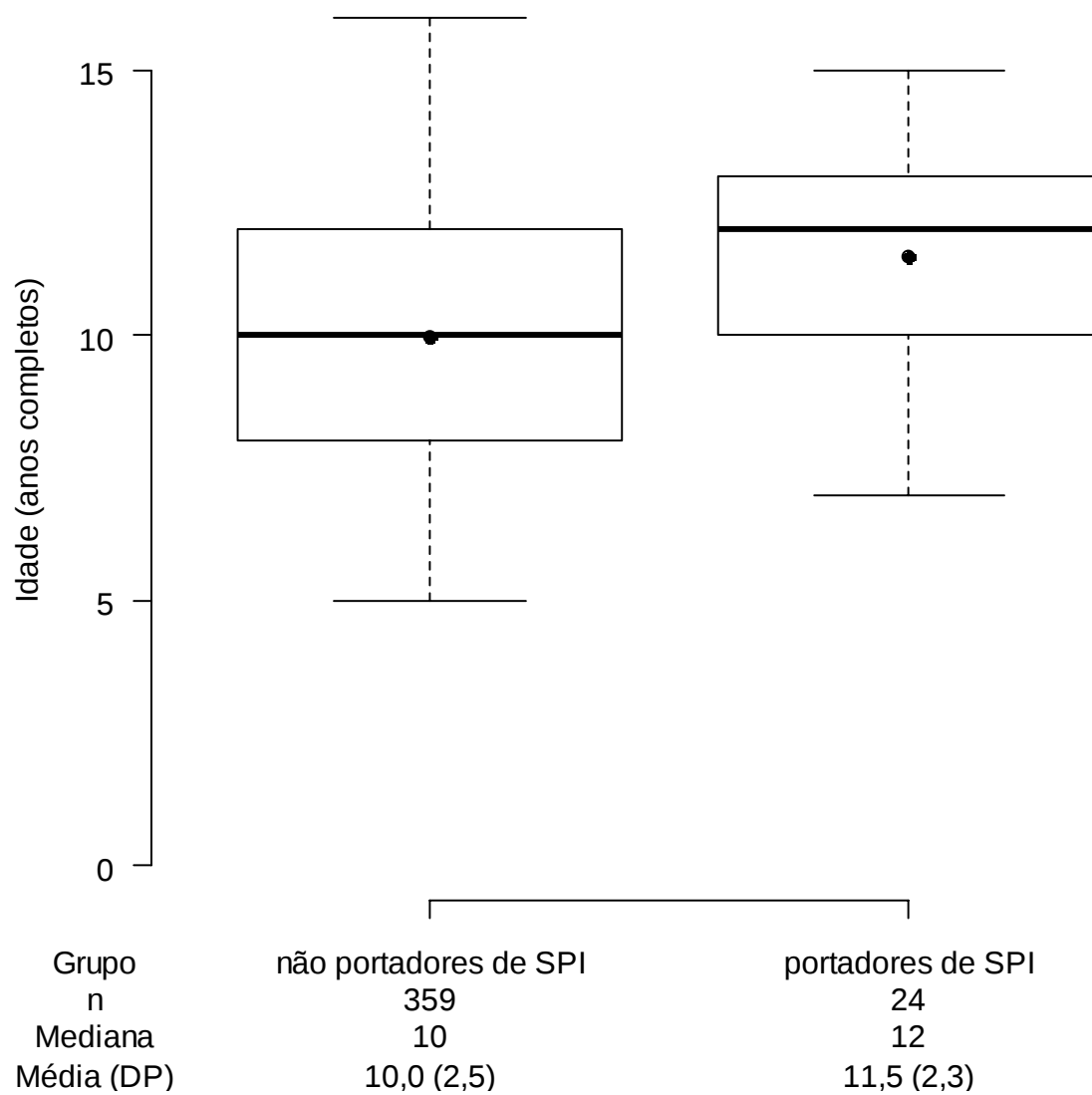


Gráfico 1 – Box-plots para a distribuição das idades das crianças não portadoras e portadoras da SPI

Foram diagnosticadas vinte e quatro crianças como portadoras de SPI, sendo a prevalência de 6,3%. Observamos um incremento na prevalência de acordo com a idade (Tabela 4, página 44). A distribuição das prevalências de acordo com as idades das crianças portadoras de SPI é mostrada no Gráfico 2 abaixo.

Em relação à etnia, 11 eram brancas, 11 pardas e 2 eram negras.

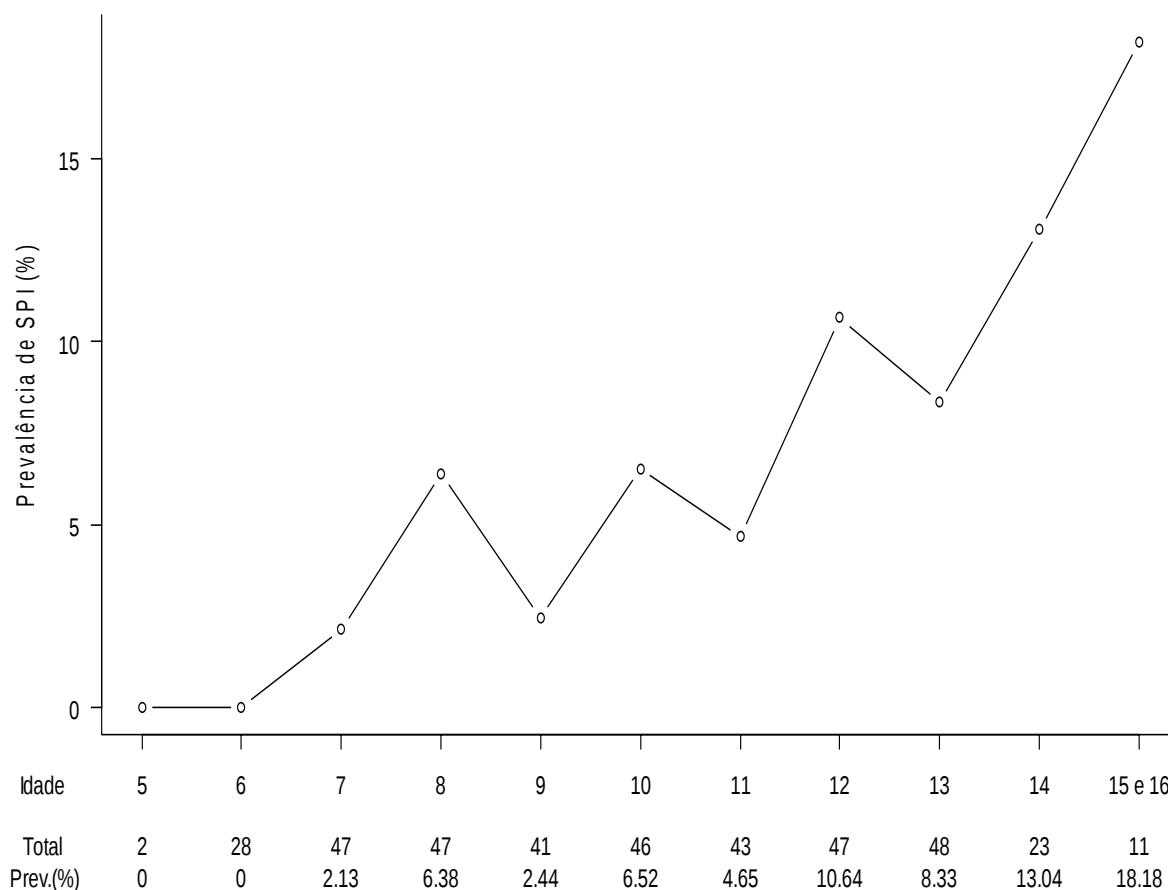


Gráfico 2 – Prevalências (%) de SPI, de acordo com a idade (anos) da criança

Tabela 4: Dados epidemiológicos da população geral e com SPI

		Portadores de SPI		Razão de prevalências		
	Total	<i>n</i>	(%)	(IC 95%)	<i>p</i> valor	
Faixa etária						
5 a 8 anos	124	4	3,2%	Referência		
9 a 12 anos	177	11	6,2%	1,93 (0,62 5,91)	0,25	
13 a 16 anos	82	9	11,0%	3,44 (1,08 10,68)	0,04	
Etnia						
Branca	191	11	5,8%	Referência		
Outras	192	13	6,8%	1,18 (0,54 2,56)	0,17	
Sexo						
Masculino	191	8	4,2%	Referência		
Feminino	192	16	8,3%	1,99 (0,87 4,54)	0,10	
Dor do crescimento						
Ausente	292	17	5,8%	Referência		
Presente	91	7	7,7%	1,32 (0,56 3,09)	0,52	

O diagnóstico de dor do crescimento foi observado em 84 crianças da população sem SPI (23,8%) e em 7 crianças com SPI (29%). Quando foram avaliadas as características de SPI, observamos que o horário do início dos sintomas era antes das dezoito horas em 13/22 crianças (59%), entre as dezoito e vinte e uma horas, em 6/22 crianças (27%), e, em 3/22 crianças (14%), após as vinte e uma horas. Em uma criança os sintomas ocorreram em dois horários: antes das dezoito e após as vinte e uma horas.

A frequência dos sintomas foi diária ou semanal em 14/22 crianças (64%), mensal em 7/22 (32%) e anual em uma criança (4%).

Apenas os membros inferiores foram referidos como área afetada pelos sintomas de SPI: panturrilha, face anterior da perna e região anterior da coxa.

O tempo de início dos sintomas de SPI em relação à ocasião em que foi realizado o diagnóstico variou de 0,7 a 5,0 anos, com média de 2,2 e desvio padrão de 1,3 anos. O gráfico 3, abaixo, mostra a frequência de distribuição das crianças portadoras de SPI, de acordo com o tempo de início de seus dos sintomas.

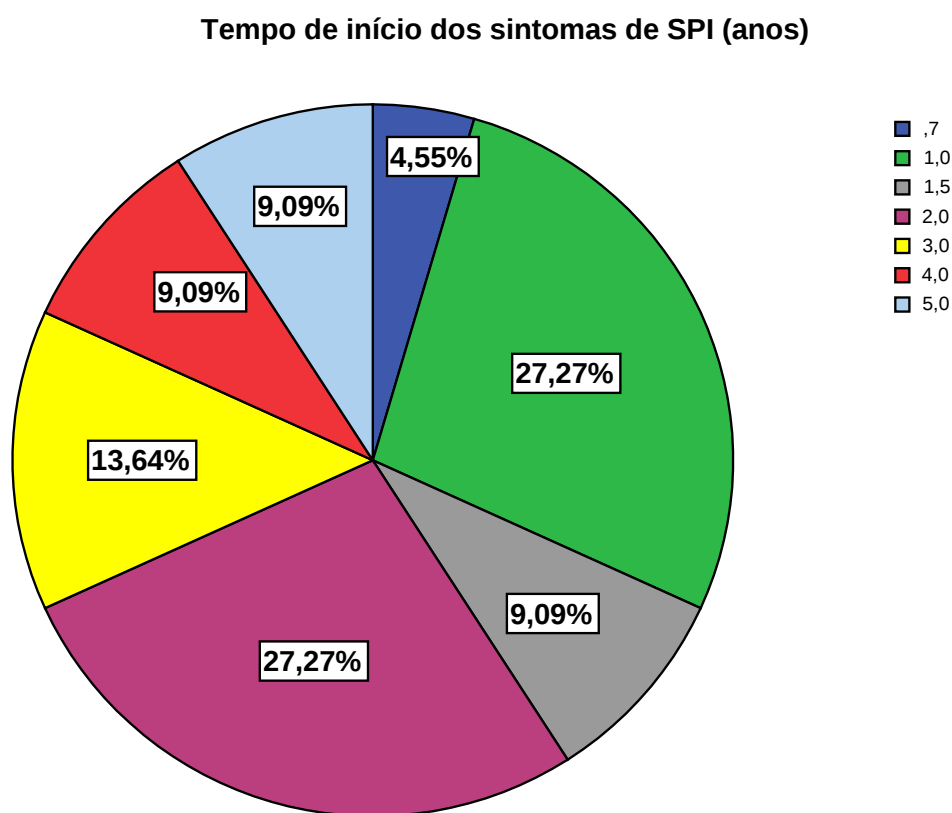


Gráfico 3 – Tempo de início de sintomas de SPI

4.2 Resultados da Segunda Fase do Estudo

Na segunda fase do trabalho, no estudo de caso-controle, duas crianças portadoras de SPI não terminaram o protocolo de avaliação por terem se mudado da cidade. Assim, ao término do estudo, foram acompanhadas vinte e duas crianças com o diagnóstico de SPI.

4.2.1. Avaliação da Qualidade do Sono

A avaliação das crianças portadoras de SPI, quando comparadas ao grupo controle, evidenciou que apresentam pior qualidade do sono, demonstrada por maiores escores obtidos no “*Questionário sobre Comportamento do Sono*” (QCS) ⁶³, em relação ao escores do grupo controle ($53,91 \pm 9,38$ versus $47,6 \pm 10,88$, média $\pm$ DP), $p < 0,047$ Teste T-Student, como mostra o Gráfico 4, página 46. Dentre os itens avaliados pelo QCS, os que tiveram maior influência nas crianças com SPI foram a dificuldade em reconciliar o sono após despertar a noite por mais de 30 minutos ($p < 0,037$), a movimentação excessiva durante o sono ($p < 0,0001$), e a dificuldade em permanecer acordado conversando com alguém pela manhã ($p < 0,063$), Teste T-Student.

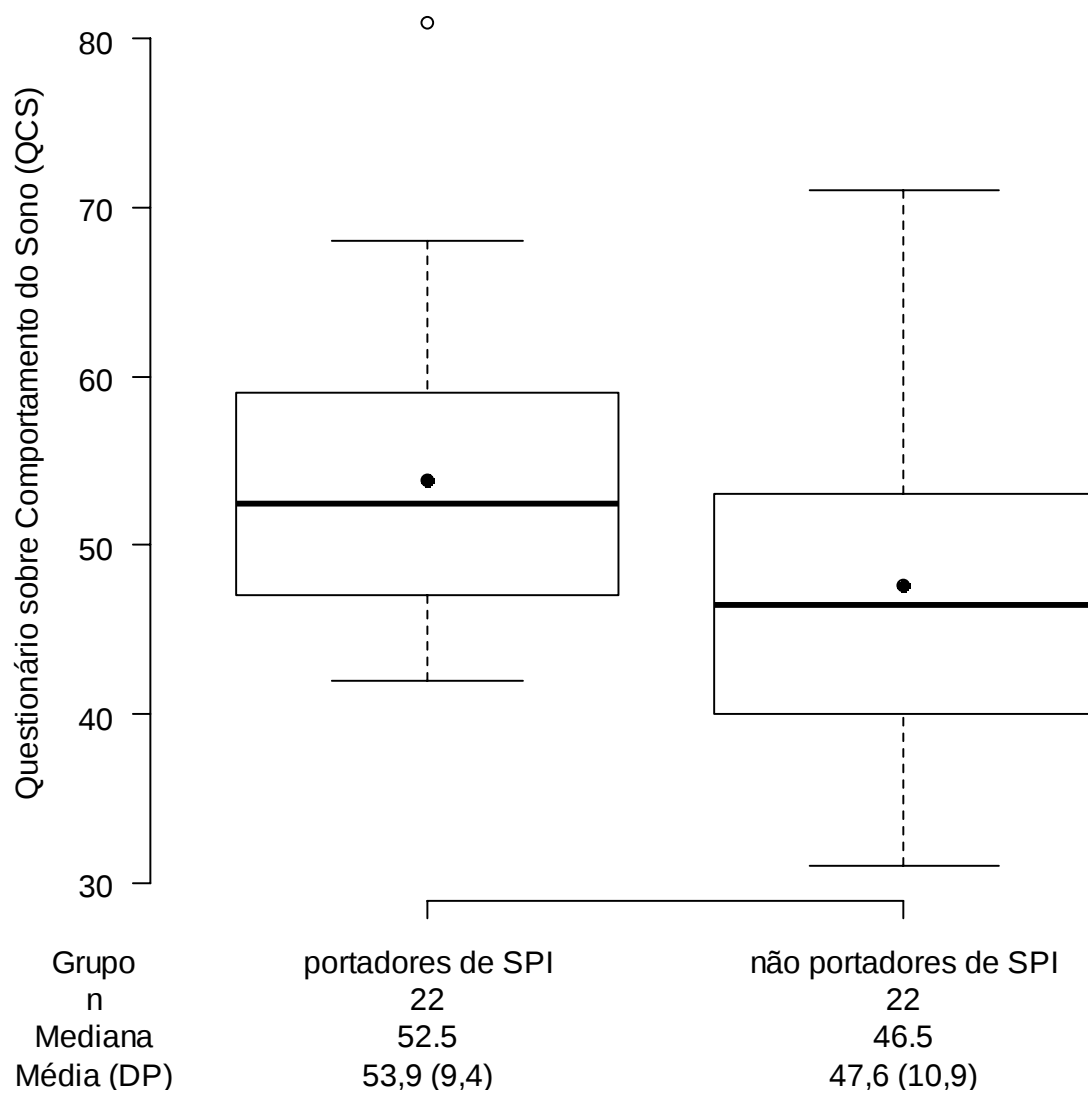


Gráfico 4 – *Box-plots* para a distribuição dos escores do QCS, entre as crianças portadoras e não portadoras da SPI

Houve uma tendência a maior sonolência no grupo de crianças portadoras de SPI em relação ao grupo controle, mostrada por valores maiores apresentados na escala de Epworth modificada (SED): nas crianças com SPI, os valores médios foram 6,86 (desvio padrão 2,90) e, nas crianças do grupo controle, os valores foram 4,82 (desvio padrão 4,55), $p < 0,089$, Teste T-Student.

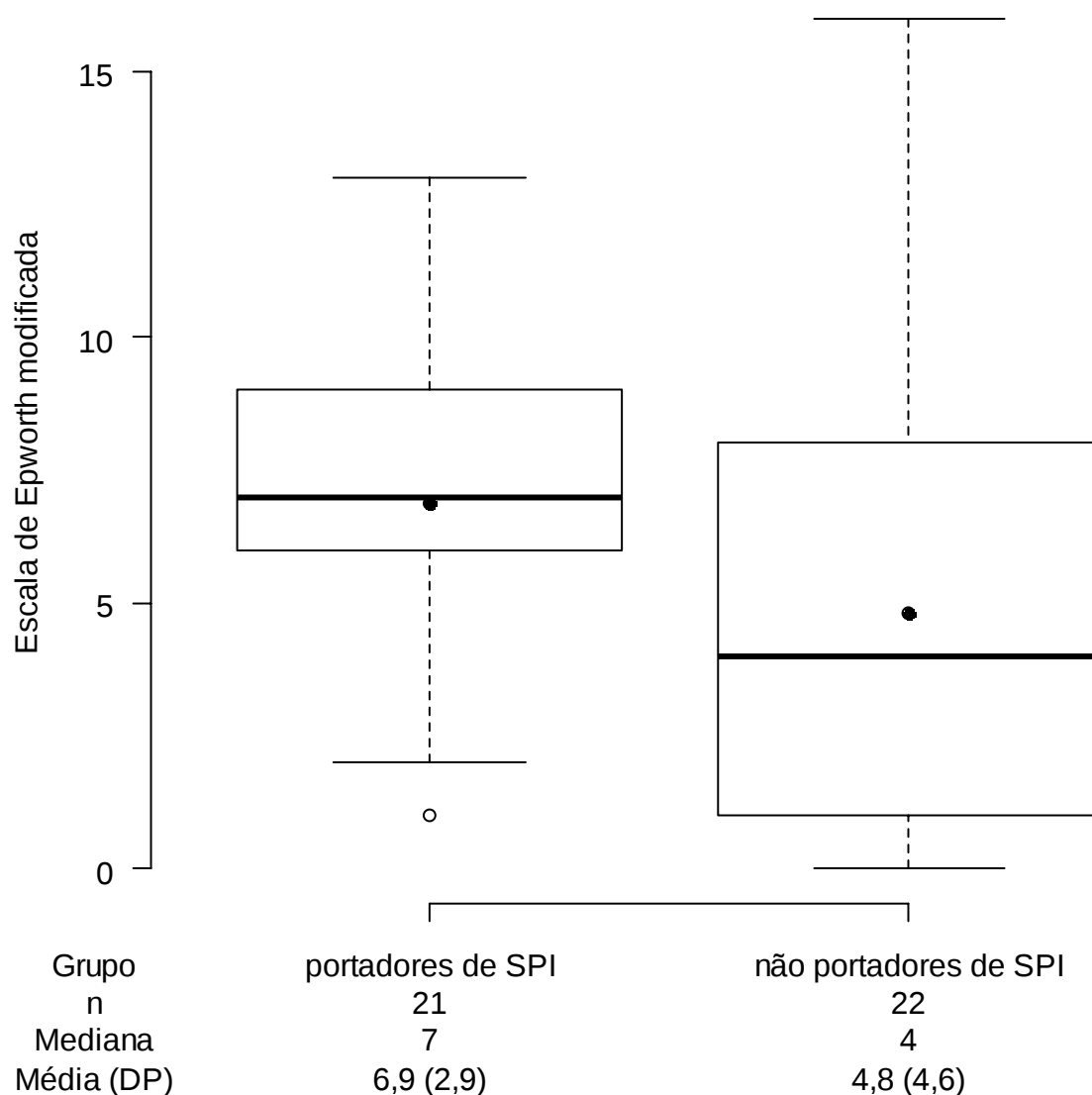


Gráfico 5 – Box-plots para a distribuição dos escores da escala de Epworth modificada, entre as crianças portadoras e não portadoras da SPI

4.2.2. Avaliação da Qualidade de Vida

A qualidade de vida, segundo a avaliação das crianças e também na avaliação dos pais, foi pior nas crianças portadoras de SPI. Isso foi observado pela análise dos escores obtidos pelos “*Questionários Pediátricos sobre Qualidade de Vida*” (PedsQL™ para crianças e adolescentes, e para pais ou cuidadores) ⁶⁸. No grupo de SPI os valores do PedsQL™ para crianças e adolescentes foram de $69,76 \pm 14,80$ vs $81,91 \pm 10,44$ no grupo controle (média $\pm$ DP), $p < 0,003$, Teste T-Student.

Quando avaliada a qualidade de vida das crianças, do ponto de vista dos pais, através do PedsQL™ para os pais ou cuidadores, observou-se que, nas crianças com SPI, os valores também foram inferiores: $69,51 \pm 14,34$ vs $87,10 \pm 10,66$, no grupo controle, (média $\pm$ DP), $p < 0,0001$, Teste T-Student .

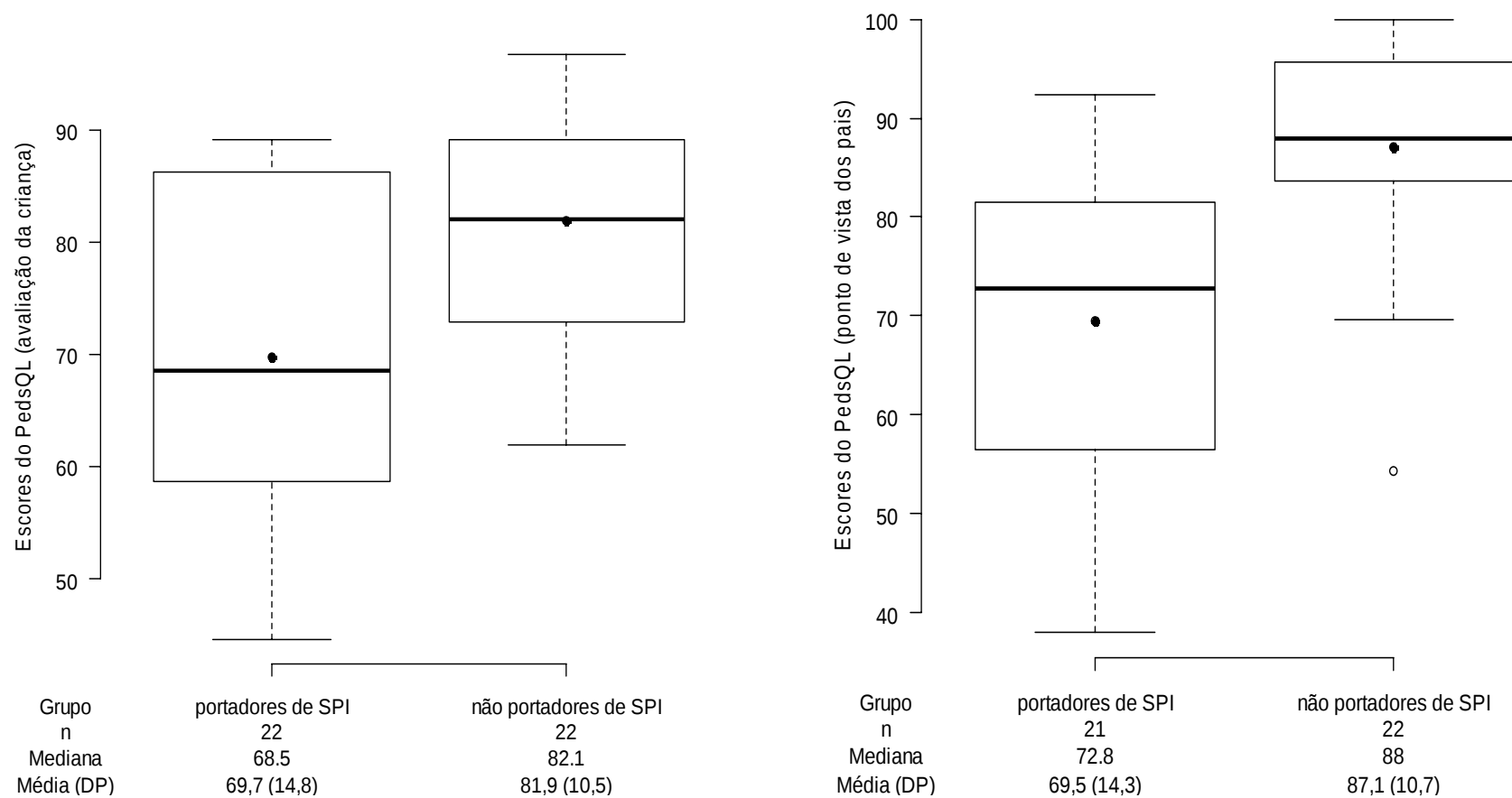


Gráfico 6 – Box-plots para a distribuição dos escores de qualidade de vida na avaliação das crianças (esquerda) e dos pais (direita), entre as crianças portadoras e não portadoras da SP

Foram analisados escores dos PedsQL™, das crianças e dos pais ou cuidadores, dentro dos grupos de estudo e controle, para identificar se havia concordância entre ambos os métodos de avaliação, na detecção da percepção sobre a qualidade de vida nos dois grupos. O coeficiente de correlação encontrado foi $r = 0,75$. Os resultados encontram-se no Gráfico 7, abaixo.

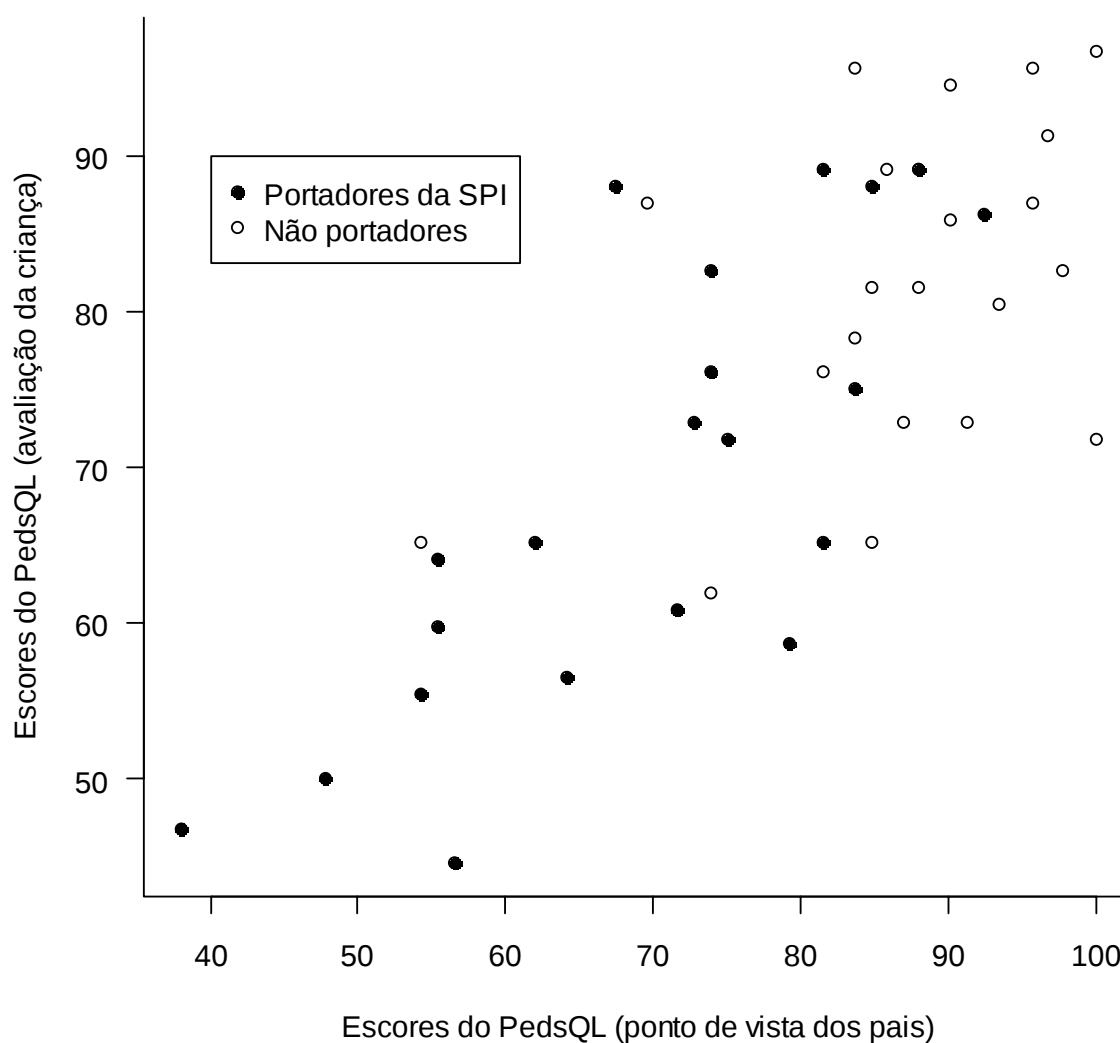


Gráfico 7 – Correlação entre os escores de qualidade de vida na avaliação das crianças e dos pais (coeficiente de correlação de Pearson, $r = 0,75$, $p < 0,01$)

Quando analisamos a relação entre cada domínio do PedsQL™ entre o grupo de SPI e o grupo controle, observamos que o aspecto emocional (AEM) ($p < 0,002$), e a capacidade física (CF) ($p < 0,003$), Teste T-Student, foram piores nas crianças com SPI em relação às crianças do grupo controle.

Tabela 5: Domínios do PedsQL™ das crianças com SPI e do grupo controle

Domínios do PedsQL™	Diferença Média	Desvio Padrão	Teste T-Student
Capacidade Física	105,68	33,17	p<0,003
Aspecto Emocional	97,72	28,96	p<0,002
Aspecto Social	46,59	28,98	p =0,115
Aspecto Escolar	29,54	28,39	p =0,304
Total Qualidade de Vida da Criança	12,18	3,85	p<0,003

Legenda: PedsQL™: Questionários Pediátricos sobre Qualidade de Vida para crianças e adolescentes

4.2.3. Avaliação da Intensidade dos Sintomas

Nas crianças portadoras de SPI, quando foi avaliado o “Questionário Pediátrico sobre Dor” (PedsQL™PQ) para crianças, 13/21 (63%) não apresentavam queixas de SPI no momento da entrevista; 3/21 (14%) apresentavam desconforto leve (0,5-2,0 cm na escala visual-analógica:EVA); 3/21 (14%) apresentavam desconforto moderado (3,0-7,0 cm na EVA) e 2/21 (9%) apresentavam desconforto acentuado (8,0-10,0 cm na EVA).

Ao avaliarmos o PedsQL™PQ para pais, 18/21 (85%) não referiram queixas de SPI nas crianças no momento da entrevista; 2/21 (10%) apresentavam desconforto moderado (3,0-7,0 cm na EVA) e 1/21 (5%) apresentava desconforto acentuado (8,0-10,0 cm na EVA).

À análise do PedsQL™PQ para crianças, 11/21 (52%) não apresentaram queixas de SPI na semana anterior a entrevista; 8/21 (24%) apresentaram desconforto moderado (3,0-7,0 cm na EVA) e 2/21 tiveram desconforto acentuado (8,0-10,0 cm na EVA).

No PedsQL™PQ para pais, 15/21 (71%) não referiram queixas de SPI nas crianças na semana anterior a entrevista; 2/21 (10%) apresentaram desconforto leve (0,5-2,0 cm na EVA); 4/21 (19%) tiveram desconforto moderado (3,0-7,0 cm na EVA).

Foram analisados escores dos PedsQLTMPQ, das crianças e dos pais ou cuidadores das crianças com SPI para identificar se havia concordância entre ambos os métodos de avaliação, na detecção da percepção de desconforto grupo com SPI. Observou-se a correlação entre os escores dos PedsQLTMPQ para crianças e pais para as queixas no momento da entrevista ($r=0,45$, $p<0,040$); porém, não houve correlação entre as queixas das crianças e dos pais relativas à semana anterior à entrevista ($r=0,04$, $p<0,84$), correlação de Pearson.

Nas crianças do grupo controle, as queixas relacionadas a dor foram cefaléia, dor monoarticular em joelho, cotovelo e tornozelo, e dor abdominal.

Quando avaliado o PedsQLTMPQ para crianças no grupo controle, 20/22 (91%) não apresentavam queixas no momento da entrevista e 2/22 (9%) tiveram desconforto acentuado (8,0-10,0 cm na EVA).

Ao avaliarmos o PedsQLTMPQ para pais, 21/22 (95,5%) não tinham queixas no momento da entrevista e 1/22 (4,5%) queixava-se de desconforto moderado (3,0-7,0 cm na EVA).

À análise do PedsQLTMPQ para crianças, 12/21 (55%) não apresentaram queixas na semana anterior à entrevista; 4/21 (18%) apresentaram desconforto leve (0,5-2,0 cm na EVA); 6/21 (27%) apresentaram desconforto moderado (3,0-7,0 cm na EVA).

No PedsQLTMPQ para pais, 21/22 (95,5%) não tiveram queixas na semana anterior à entrevista; 1/22 (4,5%) teve desconforto leve (0,5-2,0 cm na EVA).

Quando comparadas as médias dos valores observados nas EVAs dos PedsQLTMPQ para crianças e pais dos grupos de crianças com SPI e controle, relativas às queixas de dor ou desconforto no momento da entrevista ou da semana anterior, houve diferença significativa apenas entre os valores referidos pelos pais sobre a dor ou desconforto dos filhos na semana anterior no grupo de SPI em relação ao grupo controle ($1,02 \pm 1,84$ versus $0,68 \pm 0,31$; média $\pm$ DP), $p<0,021$, Teste T- *Student*.

Não se observou associação entre os escores do PedsQLTMPQ para crianças no momento da entrevista e na semana anterior à mesma e o nível sérico de ferritina ($p=0,94$ e $p=0,70$), a idade da criança ($p=0,91$ e $p=0,20$), o tempo de início dos sintomas ($p=0,44$ e $p=0,91$), a Escala de Epworth ($p=0,72$ e $p=0,33$), os escores do QCS ($p=0,30$ e $p=0,33$), respectivamente, através do coeficiente de correlação de Pearson.

Da mesma forma, também não houve correlação entre os escores do PedsQLTMPQ para os pais no momento da entrevista e na semana anterior à mesma e o nível sérico de ferritina ($p=0,76$ e $p=0,61$), a idade da criança ($p=0,32$ e $p=0,39$), o tempo de início dos

sintomas ($p = 0,22$ e $p = 0,88$), a Escala de Epworth ($p = 0,72$ e $p = 0,33$), os escores do QCS ($p \leq 0,57$ e $p = 0,40$), respectivamente, através do coeficiente de correlação de Pearson.

Os dados referentes aos PedsQL™, PedsQL™PQ dos grupos com SPI e controles estão ilustrados no Gráfico 8, abaixo.

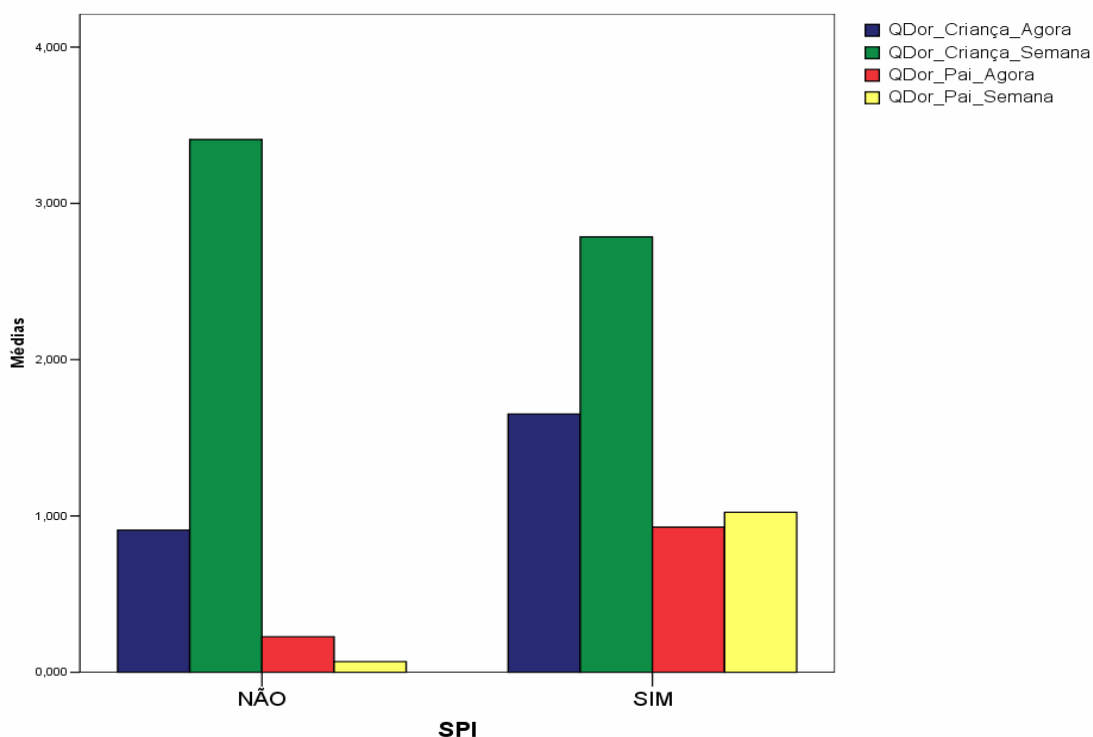


Gráfico 8 - Avaliação da intensidade dos sintomas nos grupos com SPI e controle

Legenda: QDor_Pai Semana: avaliação do PedsQL™PQ para pais para queixa referente a semana anterior à entrevista; QDor_Pai Agora: avaliação do PedsQL™PQ para pais para queixa referente ao momento da entrevista; QDor_Criança Semana: avaliação do PedsQL™PQ para crianças para queixa referente à semana anterior à entrevista; QDor_Criança Agora: avaliação do PedsQL™PQ para crianças para queixa referente ao momento da entrevista

4.2.4. Avaliação dos Exames Clínicos e Laboratoriais

Os exames clínicos gerais e neurológicos das crianças dos grupos de estudo e controles não mostraram alterações.

Os exames bioquímicos de hemograma, glicemia, uréia, creatinina, sódio e potássio, realizados nas crianças portadoras de SPI, não mostraram anormalidades.

Os resultados encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: Exames bioquímicos em crianças com SPI

Parâmetro Bioquímico	Número de Casos	Média ± DP	Valores de Referência
Hemácias (HM)	19	4,61 ± 0,29	4-6 milhões/ml
Hemoglobina (Hb)	19	13,73 ± 0,91	13-16 g/dl
Hematócrito (Ht)	19	38,53 ± 2,39	42-46%
VCM	19	83,53 ± 1,44	82-92 μ^3
CHCM	19	34,97 ± 1,95	32-36 g/dl
HCM	19	30,34 ± 1,80	27-32 pg
Leucócitos	19	6742,11 ± 1674,10	4.000-10.000/ml
Linfócitos	19	2253,10 ± 720,25	45-75%
Monócitos	19	257,21 ± 151,31	3-10%
Bastonetes	19	210,63 ± 101,75	
Segmentados	19	3955,50 ± 1016,05	22-40%
Eosinófilos	19	66,37 ± 81,70	1-5%
Basófilos	19	0	0-2%
Uréia	16	31,44 ± 9,8	10-50 mg/dl
Creatinina	17	0,82 ± 0,19	0,4-1,3 mg/dl
Glicemia	18	76,56 ± 8,60	70-110 mg/dl
Sódio	18	138,10 ± 2,90	136-145 mEq/l
Potássio	17	4,32 ± 0,51	3,5-5,5 mEq/l

Legenda: VCM: Volume Corpuscular Médio; CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; HCM: Hemoglobina Corpuscular Média

A dosagem de ferritina sérica foi realizada em 21/22 crianças com SPI. Os valores de ferritina variaram entre 10,9 e 128,0 ng/dl (média = 40,8 ng/dl $\pm$ DP=27,84), sendo inferiores a 75ng/dl em 19/21 crianças, conforme mostra o Gráfico 9.

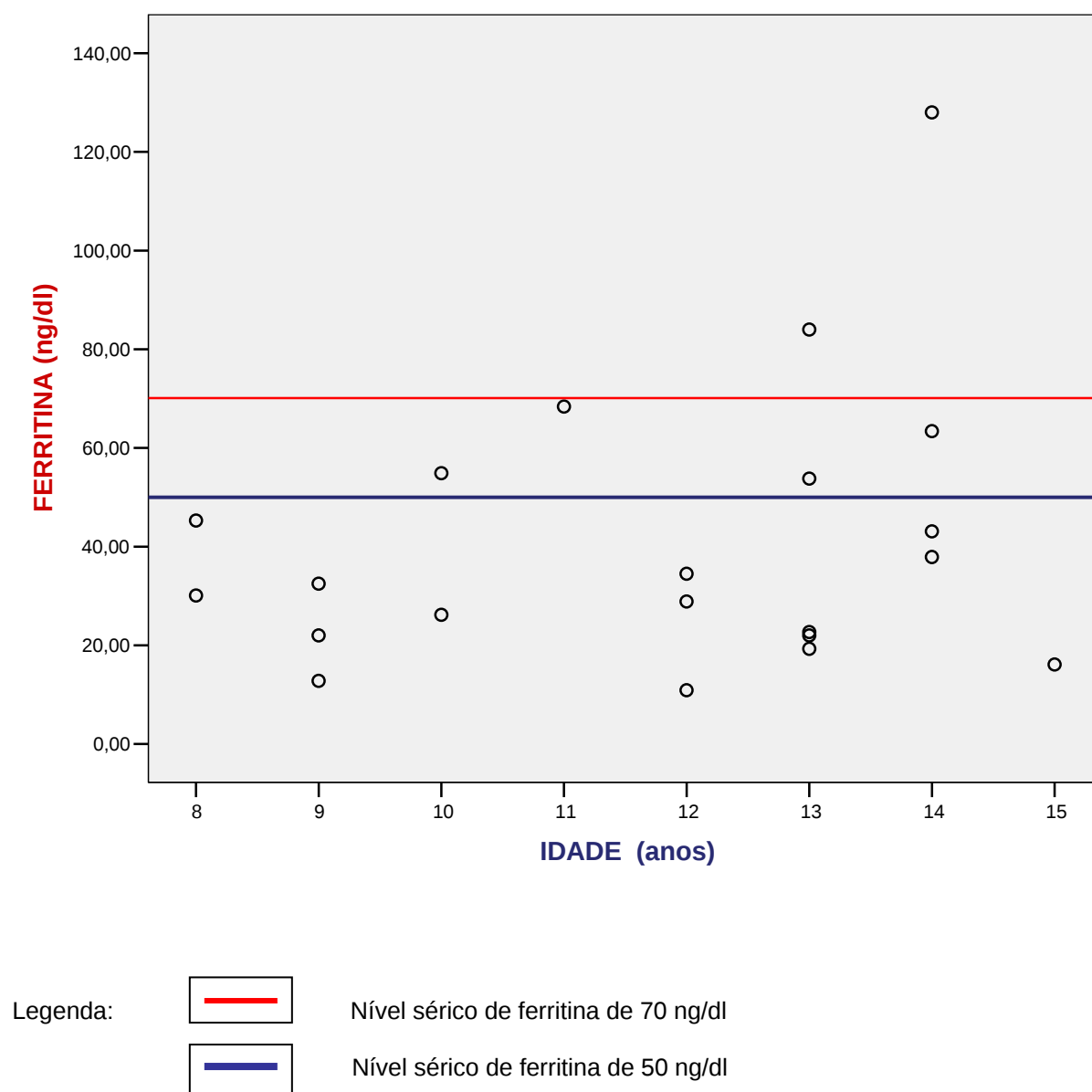


Gráfico 9 - Níveis séricos de ferritina das crianças com SPI

Não foram observadas associações entre os níveis séricos de ferritina superiores a 50 ng/dl e a idade das crianças no momento da avaliação ($p=0,18$); com a idade das crianças no início dos sintomas de SPI ($p=0,29$); a presença de história familiar de SPI ($p=0,64$); com maiores escores nos questionários de qualidade de vida PedsQL™, na avaliação das crianças e dos pais ou cuidadores ($p=0,24$ e $p=0,34$, respectivamente), através do coeficiente de correlação de Pearson.

Não foi encontrada associação entre os níveis séricos de ferritina superiores a 70 ng/dl e maiores escores nos questionários de qualidade de vida PedsQL™, na avaliação das crianças e dos adultos. Não houve correlação entre os níveis séricos de ferritina e os escores individuais ou o total do “Questionário sobre Comportamento do Sono” (QCS).

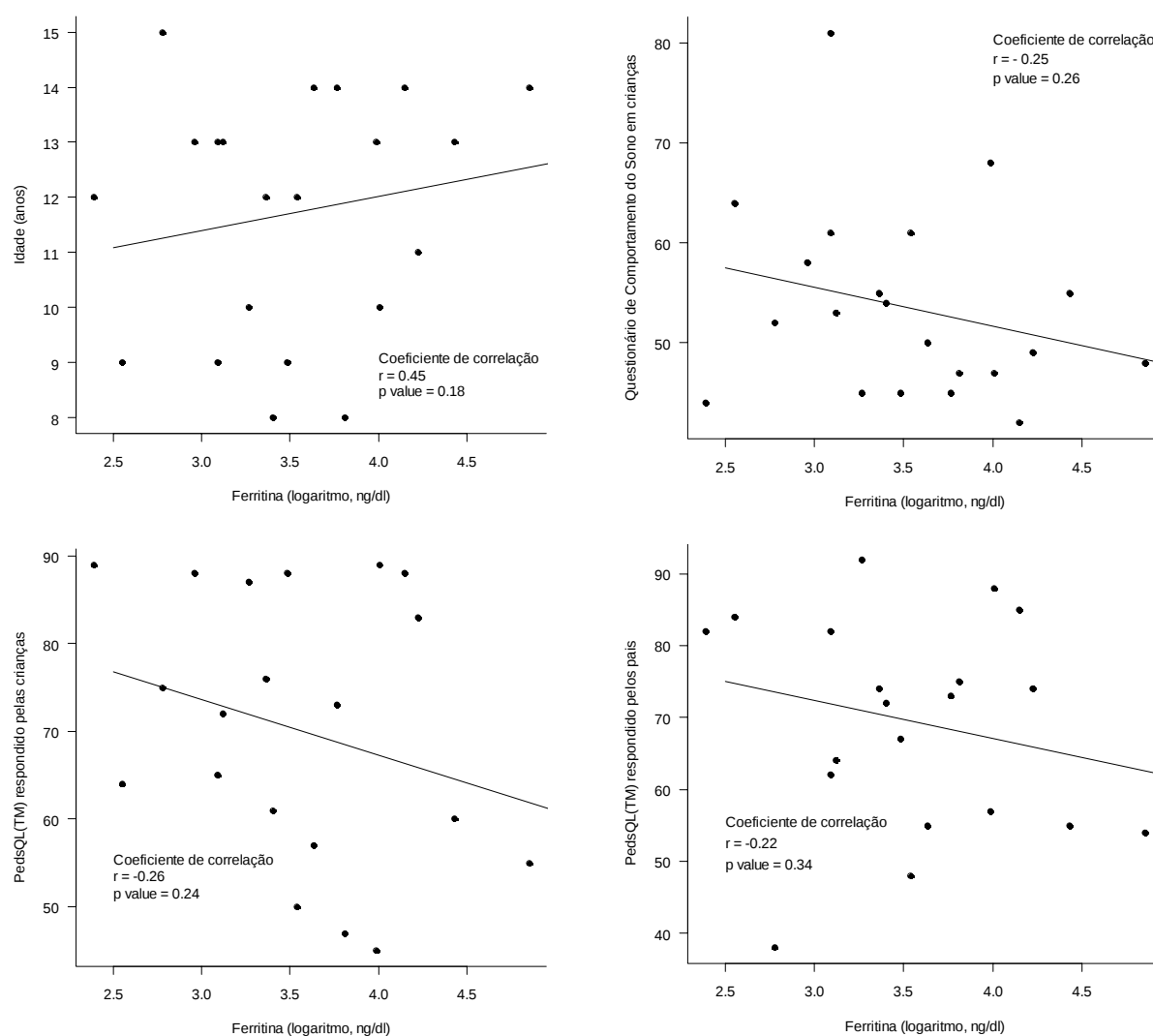


Gráfico 10: Associações entre Ferritina sérica e Idade, Qualidade de Vida e Qualidade de Sono em crianças com SPI

Foi observada uma correlação negativa entre os níveis séricos de ferritina e os escores na escala de Epworth, (coeficiente de correlação de Pearson, $r = -0,59$, $p < 0,01$).

Não houve correlação entre os valores de ferritina e o peso corporal ($p = 0,47$) ou o índice de massa corporal das crianças ($p = 0,80$), coeficiente de correlação de Pearson.

A presença de história familiar positiva para SPI foi encontrada em 22/24 (91,67%) das crianças, sendo mais comumente referida a mãe, irmãos e avós maternas como sendo portadores da doença. Não foram observadas associações entre a presença de história familiar positiva para SPI e quaisquer outros parâmetros clínicos ou bioquímicos avaliados.

Os dados demográficos das crianças portadoras de SPI e do grupo controle estão agrupados nas Tabelas 7 e 8, abaixo.

Tabela 7: Dados das crianças portadoras de SPI

Criança (Caso n.º.)	Idade (anos)	QSONO	QVCRIANÇA	QVPAIS	EPWORTH	Ferritina (ng/dl)	Ferritina > 50 ng/dl	HF POSITIVA
1	13	58	88	NFF	NFF	19,3	-	+
2	10	45	87	92	7	26,2	-	-
3	8	54	61	72	7	30,1	-	+
4	15	58	59	79	7	NFF	NFF	+
5	13	68	45	57	10	53,8	+	-
6	11	49	83	74	6	68,4	+	+
7	10	47	89	88	2	54,9	+	-
8	13	55	60	55	6	84	+	+
9	8	47	47	75	4	45,3	-	-
10	13	53	72	64	10	22,7	-	+
11	14	50	57	55	10	37,9	-	+
12	9	64	64	84	9	12,8	-	+
13	15	52	75	38	13	16,1	-	+
14	9	81	65	82	7	22	-	+
15	13	61	65	62	7	22	-	-
16	14	42	88	85	7	63,4	+	+
17	14	45	73	73	7	43,1	-	+
18	12	55	76	74	8	28,9	-	+
19	12	61	50	48	4	34,5	-	+
20	12	44	89	82	9	10,9	-	+
21	9	45	88	67	3	32,5	-	+
22	14	48	55	54	1	128	+	+
23	12	NFF	NFF	NFF	NF	NFF	NFF	+
24	14	NFF	NFF	NFF	NFF	NFF	NFF	+
Média	11, 5	53,9	69,7	69,5	6,8	37,67	21/24	92%

Legenda: QSono: Questionário de Comportamento do Sono em crianças; QV criança: PedsQL™ respondido pelas crianças; QV pais: PedsQL™ respondido pelos pais; Epworth: escala de Epworth modificada para crianças; Ferritina: ferritina sérica; Ferritina > 50 ng/dl: pacientes cujo valor da ferritina sérica foram superiores a 50 ng/dl; HF positiva: pacientes com história familiar de SPI; NFF: Não foi feito

Tabela 8: Dados das crianças do grupo controle

Controle (Indivíduo n°.)	Idade (anos)	QSono	QVCRIANÇA	QVPAIS	EPWORTH
1	8	37	65,21	84,78	5
2	9	46	89,13	88,04	8
3	14	47	71,73	100	14
4	13	47	81,52	84,78	8
5	8	31	72,82	86,95	2
6	12	59	95,65	95,65	1
7	14	42	80,43	93,47	6
8	9	39	94,56	90,21	8
9	12	61	65,21	54,34	5
10	6	42	91,3	96,73	3
11	7	37	86,95	95,65	1
12	9	68	72,82	91,3	2
13	14	59	78,26	83,69	16
14	11	71	95,65	83,69	0
15	9	48	96,73	100	0
16	9	50	61,95	73,91	0
17	8	47	81,52	88,04	5
18	7	53	86,95	69,56	0
19	10	42	76,08	81,52	8
20	11	44	85,86	90,21	2
21	10	34	89,13	85,86	10
22	12	40	82,6	97,82	2
Média	10,0	47,6	81,9	87,1	4,8

Legenda: QSono: Questionário de Comportamento do Sono em crianças; QV criança: PedsQL™ respondido pelas crianças; QV pais: PedsQL™ respondido pelos pais; Epworth: escala de Epworth modificada para crianças; NFF: Não foi feito

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

As diferentes taxas de prevalência observadas nos estudos epidemiológicos provavelmente decorrem das inúmeras variáveis envolvidas, sendo a definição dos critérios diagnósticos certamente uma das grandes responsáveis. Estudos prévios à padronização proposta pelo GIESPI ¹¹ não apresentavam uma uniformidade quanto aos critérios, o que provavelmente se refletiu nos dados de prevalência, ou o tempo de manifestação da doença para se estabelecesse o diagnóstico da mesma. A metodologia empregada na obtenção dos dados também diferiu entre tais estudos, muitos dos quais utilizaram entrevistas telefônicas ou questionários auto-aplicáveis enviados pelo correio e, mais recentemente, pela Internet ³¹, que não é um meio de comunicação acessível à grande parte da população, mesmo nos países aonde foram utilizados. Estes são métodos mais simples, mas que podem superestimar ou subestimar os valores de prevalência quando comparados ao padrão-ouro de diagnóstico da SPI, a entrevista clínica ²³.

Em crianças com idade inferior a 12 anos, também temos que considerar quais critérios foram adotados para definição de prevalência: se apenas os dados de SPI definida, ou também os de SPI provável e possível. Outro fator importante é a frequência dos sintomas considerada para determinação da prevalência, isto é, se utilizarmos a prevalência dos sintomas de SPI durante a vida, o valor certamente será maior do que se considerarmos apenas os pacientes que manifestaram os sintomas no último mês.

Nosso estudo foi desenhado para que pudéssemos abranger toda população escolar matriculada no ensino fundamental, isto é, crianças na faixa etária entre 5 e 16 anos. Desta forma, foi optada pela abordagem das crianças em seu ambiente escolar, em uma primeira etapa e, após o diagnóstico das crianças portadoras de SPI, o prosseguimento das avaliações junto com os pais e cuidadores na Unidade Básica de Saúde de Cássia dos Coqueiros. Conseguimos obter uma taxa de resposta de 80%, considerada adequada para estudos epidemiológicos populacionais.

A aplicação dos critérios do GIESPI ¹¹ e de Peterson ¹⁸ de forma individual e sua reaplicação na presença dos pais ou cuidadores foi importante para se evitar casos falsos-positivos. Desta maneira acreditamos ter excluído indivíduos portadores de patologias articulares, câimbras noturnas e desconforto posicional, conforme pudemos constatar em nosso seguimento.

Esta é uma grande dificuldade observada pela aplicação de questionários por via indireta, como por exemplo, correio, internet: não é possível discriminar os sintomas adequadamente, especialmente em crianças de faixas etárias menores, em que a auto-aplicação do questionário, mesmo com a ajuda dos pais ou cuidadores pode não ser capaz de caracterizar adequadamente os sintomas. Da mesma forma, pudemos observar que 60% das crianças tiveram sua queixa predominantemente no período escolar, antes das dezoito horas, no seu período de maior imobilização diurna. A aplicação indireta de questionários pode não contextualizar este fato, aumentando o número de casos falso-negativos.

Achamos que nossos dados de prevalência (6,3%) em crianças puderam refletir a realidade da nossa população e talvez sejam mais realísticos do que os encontrados anteriormente nos estudos de prevalência de SPI em crianças ²⁸⁻³¹, apesar de terem sido realizados também em populações diferentes, o que dificulta esta comparação.

A observação de maior prevalência em meninas do que em meninos é um dado a ser explorado em estudos genéticos, posteriormente. Este ainda é um achado controverso na literatura, visto que os diferentes estudos ora mostram um maior acometimento de meninas, ora não mostram diferenças entre os sexos. No estudo de Laberge, apesar de terem sido adotados os critérios clínicos para adultos, houve um predomínio de meninas (56,8%) em relação a meninos (43,2%) ²⁸. No estudo de Kotagal e Silber ²⁹, apesar de ser um estudo retrospectivo em serviço de referência de sono, houve um predomínio do sexo feminino sobre o masculino de 1,6 vezes. No estudo Peds-REST ³¹ não houve diferença entre os sexos. Além disso, as formas mais graves foram mais presentes nos meninos. Talvez isto possa ter decorrido de uma maior taxa de resposta de meninos entre os casos mais graves. Nosso estudo também mostrou uma maior prevalência de SPI em meninas, o que parece significar uma influência precoce do sexo na fisiopatologia da SPI.

Outra observação importante foi a de que crianças portadoras de SPI não têm maior prevalência de dor do crescimento. Por várias décadas, essa foi uma questão de grande debate, acreditando-se inclusive que a DC seria uma manifestação precoce da SPI. Em artigo de revisão sobre a possível associação entre SPI e DC, publicado por Walters ¹⁷, em 2002, ele não encontrou padrão consistente nas descrições de SPI e DC nos trabalhos publicados até aquele momento, mesmo quando a dor articular era excluída dos critérios de inclusão; o autor também ressaltava que ainda não haviam sido realizados estudos adequadamente desenhados para avaliar tal associação, utilizando os critérios do GIESPI ¹¹. Pichietti e Stevens, de 2008 ¹², mostraram uma alta prevalência (55,5%) de DC nas crianças e adolescentes portadores de SPI. Entretanto, este foi um estudo prospectivo que avaliou pacientes oriundos de um ambulatório

especializado em distúrbios do sono e o diagnóstico de DC baseou-se exclusivamente no relato dos pais ou cuidadores de história prévia de desconforto recorrente em membros inferiores diagnosticado ou informado por estes como sendo DC. Também no estudo Peds-REST³¹, a maior prevalência de DC encontrada nas crianças portadoras de SPI (80,6%) em relação às crianças sem SPI (63,2%) baseou-se no relato dos pais sobre uma única pergunta referente à história atual ou pregressa de DC. Em ambos os estudos^{11,31} não foram utilizados os critérios de Peterson para dor do crescimento, o que pode ter superestimado a prevalência de DC e a correlação entre DC e SPI.

Acreditamos que SPI e DC sejam doenças diferentes acometendo faixas etárias superponíveis, com vários sintomas semelhantes, mas que, com a adoção dos critérios próprios para ambas entidades, não se torna difícil caracterizá-las independentemente, inclusive quando da sua ocorrência na mesma criança. Assim, é de grande importância a diferenciação entre a SPI e DC: na DC não há, regra geral, urgência para a movimentação, nem melhora dos sintomas com o movimento e repouso, como ocorre na SPI.

Ao observarmos as características semiológicas da SPI nas crianças, a maior frequência de sintomatologia nas crianças ocorreu antes das dezoito horas, sugerindo que a imobilização prolongada decorrente da permanência na sala de aula, é um fator importante no desencadeamento dos sintomas. Pichiatti e Stevens¹², em 2008, observaram que 44% das crianças apresentavam sintomas na escola, tais como dificuldade de atenção, hiperatividade, dificuldade escolar e sonolência durante a aula. Porém não detalharam se estes sintomas eram acompanhados pela inquietude nos membros inferiores. No estudo Peds-Rest, 47% das crianças e adolescentes com SPI definitiva referiram dificuldade em permanecer sentados a tarde ou noite³¹.

Apesar de mais da metade das crianças terem uma frequência de sintomas superior a uma vez por semana, durante a entrevista clínica a maioria apresentava-se assintomática ou com sintomas leves. Esse fato pode se dever a um curto período de imobilização a que foram expostas durante a entrevista, ou mesmo por terem como fator distrativo a própria consulta, exames e testes realizados durante a mesma. Não consideramos o horário em que foram realizadas as entrevistas ou consultas uma das causas de menor incidência de sintomas, uma vez que pudemos observar que nas crianças houve uma preponderância do acometimento diurno em relação ao noturno.

No grupo de crianças com SPI, a diferença observada entre pais e crianças quanto à percepção dos sintomas na semana anterior à entrevista pode decorrer do fato de que as queixas podem não ter sido reportadas aos pais pela sua baixa intensidade; ou, talvez, a

capacidade de recordação dessas queixas pelos pais pode ter comprometido o resultado quando do questionamento. Entretanto, parece que o questionário de dor foi capaz de discriminar, neste caso, uma maior percepção de desconforto por parte dos pais, nas crianças com SPI em relação ao grupo controle.

A qualidade de sono nas crianças com SPI mostrou-se inferior à do grupo controle e isso se refletiu em aumento da sonolência diurna, com aumento na pontuação na escala de Epworth, apesar desta não atingir os valores habitualmente considerados anormais. Isso pode fazer com que seja subestimado o prejuízo causado pela SPI, quando consideramos sua influência sobre o sono das crianças. Kotagal e Silber²⁹, em 2004, observaram que as crianças com SPI apresentavam insônia (87%), movimentos involuntários durante o sono (31%), fadiga crônica (28%); sonambulismo (9,3%), em análise retrospectiva de prontuários de crianças em seguimento em serviço pediátrico de sono. Em estudo retrospectivo apenas com crianças e adolescentes diagnosticados com SPI, Pichiatti e Stevens¹² haviam relatado pior qualidade de sono nestes pacientes, caracterizada principalmente por insônia crônica inicial em 89% destes, e sono agitado ou inquieto também em 89% das crianças. A sonolência diurna excessiva esteve presente em 39% das crianças. Observamos que as crianças com SPI tem maior movimentação durante o sono, permanecem mais tempo acordadas durante a noite após despertarem e têm mais sonolência no período da manhã.

Também notamos a pior qualidade de vida percebida pelas crianças e seus pais ou cuidadores. Dentre os domínios avaliados, os que mais influenciaram na pior qualidade de vida foram capacidade física e os aspectos emocionais.

Tem sido demonstrado que pacientes adultos com SPI tem pior qualidade de vida⁶⁸ em relação a população geral e também em relação a indivíduos com outras condições clínicas como hipertensão, diabetes mellitus e osteoartrite. Em estudo recente na população espanhola adulta também a pontuação no questionário de qualidade de vida foi menor nos portadores de SPI do que na população geral⁷⁰.

Achamos que uma limitação do nosso estudo foi o pequeno número de casos diagnosticados, apesar da alta prevalência, devido às características da amostra populacional pelas próprias características da localidade onde foi realizado o estudo, isto é, uma cidade com pequeno contingente populacional. Este fato limitou a análise da sonolência diurna. Assim, o fato de termos observado apenas uma tendência na diferença entre o grupo controle e das crianças com SPI em relação aos escores da SED talvez seja decorrente do pequeno número de casos observados de crianças com SPI.

Não foi realizada a dosagem sérica de ferritina nas crianças do grupo controle por motivos éticos, não sendo assim possível avaliar alguma eventual correlação entre este exame complementar e as demais variáveis, como qualidade de vida, SED, qualidade de sono neste grupo.

O estudo mostrou que a Síndrome das Pernas Inquietas em crianças em nosso meio tem uma taxa de prevalência, superior à da síndrome da apnéia obstrutiva do sono na criança (2%)¹ e das crises febris (2-5%)⁷¹. Além disso, em nenhum dos casos por nós estudados já havia sido feito o diagnóstico prévio deste distúrbio nestas crianças, apesar da alta frequência de seus sintomas, do importante comprometimento na sua qualidade de vida e do sono, da evolução crônica do problema e da alta taxa de acometimento entre seus familiares. Kotagal e Silber²⁹, já em 2004, em um serviço especializado em distúrbios do sono pediátrico, mostraram que o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de SPI variava de 1,6 anos, nas crianças com SPI definitiva, e 6,5 anos, nas crianças com de SPI provável. Nas crianças avaliadas por de Pichiatti e Stevens¹², em uma clínica especializada para distúrbios do sono, o tempo médio entre o intervalo do início dos distúrbios do sono e a realização do diagnóstico de SPI foi de 11,6 anos, sendo que o diagnóstico definitivo de SPI ocorreu aproximadamente 4 anos após a avaliação inicial para a queixa de distúrbio do sono.

Em 2003, Eccleston e Malleson⁷² alertaram para o fato de que a dor crônica e recorrente em crianças e adolescentes tem prevalência atualmente conhecida superior a 15%, predominando no sexo feminino e cujos principais tipos são: cefaléia, dor abdominal e musculoesquelética. Durante o período de tempo gasto com a investigação diagnóstica, a criança ou adolescente ficam sem manejo adequado da dor, o medo e a frustração geralmente são alimentados por diagnósticos imprecisos como os de “dor funcional” ou “psicossomática” e aumentam o estresse familiar levando, muitas vezes, à procura de novos diagnósticos, médicos ou não. Além disso, o paciente pode vir a desenvolver ao longo do tempo sintomas de ansiedade, distúrbios do sono, maior absenteísmo na escola, retração social e inabilidade física crônica. Sua família pode apresentar desagregação ou disfunção familiar. Infelizmente os efeitos sobre a criança são multifatoriais e dificilmente cedem sem o tratamento adequado da causa da dor crônica. E, atualmente, os tratamentos da dor crônica nas crianças, independentemente do tipo clínico, quer seja cefaléia, dor abdominal ou musculoesquelética, baseia-se em dados extraídos dos estudos com adultos.

Em 2005, foi realizada na Alemanha uma avaliação sobre a prevalência de dor crônica em crianças e adolescentes, com idades entre 6 e 18 anos, através de questionários. Observou-se que, em 749 indivíduos, 83% sofriam de algum tipo de dor crônica – dor prolongada ou

recorrente, ocorrendo em um período mínimo de três meses. E, dentre estes, 33,6% eram portadores de dor crônica em membros, tendo por conseqüências distúrbios no sono (53,6%), incapacidade para realizar seus *hobbies* (53,3%), absenteísmo escolar (48,8%) e dificuldade social (46,7%) ⁶⁴. Vemos, assim, que é possível realizar o diagnóstico de uma doença potencialmente tratável ainda na infância, a baixo custo, apenas com a entrevista clínica e, quando necessário, ter como método diagnóstico suplementar um exame de fácil acesso à maior parte da população e também de baixo custo – a dosagem sérica da ferritina. Este exame também pode vir a ser útil no acompanhamento do tratamento das crianças, assim como já é feito em adultos. Desta forma será possível tentar melhorar a qualidade de sono e qualidade de vida das crianças e adolescentes portadores da Síndrome das Pernas Inquietas e com deficiência de ferro.

Nosso estudo trouxe importantes informações sobre a prevalência da SPI em crianças em nosso meio e suas características clínicas, em alguns aspectos, como a ocorrência diurna durante a imobilização na escola, piora da qualidade do sono, piora da qualidade de vida, uma alta associação com a história familiar e baixos níveis de ferritina, como mostra a tabela 9, página 67.

O acompanhamento das crianças acometidas em relação à evolução natural da doença e o comportamento clínico dos pacientes nos casos não tratados ou que iniciaram tratamento com a reposição de sulfato ferroso por via oral, serão de importância em nosso meio, visto não termos ainda informações suficientes sobre a evolução da SPI em crianças.

Tabela 9: Resultados do estudo atual comparados a estudos de prevalência em SPI de crianças

Local e data	Autores	Número indivíduos	Idade	Prevalência	Critérios GIESPI	DC	Predomínio meninas	Qualidade Vida	Qualidade sono
Canadá, 2000	Laberge et al.	1353	6-16	31,7%	Adultos	NFF	Sim	Ansiedade	Normal
Alemanha, 2003	Kinkelbur et al.	1084	6-17	1,3%	Não	NFF	Não	Não	Não
EUA, 2004	Kotagal & Silber	538	<18 anos	5,9%	Sim	Sim	Não	fadiga crônica	Insônia
EUA e Reino Unido, 2007	Pichiatti et al.	10523	8-17	2%	Sim	Sim	Não	pior humor, falta energia, dificuldade concentrar	Insônia
Brazil, 2009	Sander et al.	383	5-16	6,3%	Sim	Não	Sim	PedsQL	QCS

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

As conclusões do estudo de prevalência, avaliação das características clínicas, impacto no sono e na qualidade de vida de 24 crianças, escolares, com idades entre 5 e 16 anos, portadoras da síndrome das pernas inquietas (SPI) e comparadas a grupo controle aleatoriamente escolhido, residentes nas áreas urbana e rural do município de Cássia dos Coqueiros, estado de São Paulo, Brasil, permitiu-nos concluir:

1. A SPI teve uma prevalência de 6,3% entre crianças de 5 a 16 anos, na população estudada.
2. As meninas foram duas vezes mais acometidas do que os meninos.
3. A dor do crescimento não mostrou associação com a SPI, e teve uma prevalência de 23,8%.
4. A qualidade de sono foi pior em crianças portadoras de SPI do que em não portadoras, analisando-se o Questionário de Comportamento do Sono, especialmente nos quesitos dificuldade em reconciliar o sono durante a noite, movimentação excessiva durante o sono e a dificuldade em permanecer acordado conversando com alguém pela manhã. Também se observou uma tendência a maior sonolência excessiva diurna nas crianças com SPI, através de maiores escores da escala de Epworth modificada para crianças.
5. A qualidade de vida foi pior nas crianças com SPI na avaliação das mesmas e nas dos pais, em particular os domínios capacidade física e aspectos emocionais.
6. Os níveis séricos médios de ferritina estão baixos em crianças portadoras de SPI e correlacionaram-se negativamente com os escores da escala de sonolência de Epworth.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The International Classification of Sleep Disorders. Second Ed. Westchester, Illinois, USA. American Academy of Sleep Medicine, 2005; p. 177-181; p. 56.
2. Willis, T. The London Practice of Physick. First. Ed. Thomas Basset and William Crooke Editors. London, UK, 1685. p. 404-405.
3. Konofal E, Karroum E, Montplaisir J, Derenne JP, Arnulf I. Two early descriptions of restless legs syndrome and periodic leg movements by Boissier de Sauvages (1763) and Gilles de la Tourette (1898). *Sleep Med.* 2008; May;10(5):586-91.
4. Prado GF. Síndrome das Pernas Inquietas: Há Quanto Tempo É Ignorada? *Revista de Neurociências.* 2002;10(1):28-43.
5. Ekbom, K-A. Restless Legs: A Clinical Study of a Hitherto Overlooked Disease in the Legs Characterized by Peculiar Paresthesia ("Anxietas Tibiarum"), Pain and Weakness and Occuring in Two Main Forms, Asthenia Crurum Paraesthesia and Asthenia Crurum Dolorosa. A Short Review of Paresthesia in General. *Acta Medica Scandinavica.* 1945 Suppl. 158:1-123.
6. Coccagna G, Vetrugno R, Lombardi C, Provini F. Restless legs syndrome: an historical note. *Sleep Med.* 2004 May;5(3):279-83.
7. Ulfberg J. The Legacy of Karl-Axel Ekbom. *Sleep Medicine.* 2004;5:223-4.
8. Hening WA. Subjective and Objective Criteria in the Diagnosis of Restless Legs Syndrome. *Sleep Medicine.* 2004;5:285-92.
9. Picchietti MA, Picchietti DL. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol.* 2008 Jun;15(2):91-9.
10. Walters AS, Picchietti DL, Ehrenberg BL, Wagner ML. Restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol.* 1994 Oct;11(3):241-5.
11. Hening WA, Allen RP, Walters AS, Picchietti DL, Trenkwalder C, Montplaisir 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 Medicine.* 2003;4:101-19.

12. Picchietti DL, Stevens HE. Early manifestations of restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Sleep Med.* 2008 Oct;9(7):770-81.
13. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening WA, Myers A, Bell JT, Ferini-Strambi, L. Restless Legs Syndrome Prevalence and Impact. *Arch Intern Med.* 2005;165:1286-92.
14. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening WA, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003 Mar;4(2):121-32.
15. Walters AS, Pichietti DL, Ehrenberg BL, Wagner ML. Restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Pediatric Neurology.* 1994;11:241-5.
16. Simakajornboon N, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Diagnosis and management of restless legs syndrome in children. *Sleep Med Rev.* 2009 Apr;13(2):149-56.
17. Walters AS. Is there a subpopulation of children with growing pains who really have restless legs syndrome. A review of the literature. *Sleep Medicine.* 2002; 3:93-8.
18. Peterson HA. Growing Pains. *Pediatric Clinics of North America.* 1986;33:1365-72.
19. Macarthur C, Wright JG; Srivastava R, Rosser, W, Feldman W. Variability in physicians' reported ordering and perceived reassurance value of diagnostic tests in children with "growing pains". *Archives of Pediatrics & Adolescents Medicine.* 1996 october;150(10): 1072-1076.
20. Asadi-Pooya AA, Bordbar MR. Are laboratory tests necessary in making the diagnosis of limb pains typical for growing pains in children? *Pediatrics International.* 2007;49:833-5.
21. Evans AM, Scutter SD. Prevalence of 'Growing Pains' in young children. *The journal of Pediatrics.* 2004:255-8.
22. Rajaram SS, Walters AS, England S, Menta D, Nizam F. Some children with growing pains may actually restless legs syndrome. *Sleep.* 2004; 27:767-73.
23. Zucconi M, Ferini-Strambi L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2004 May;5(3):293-9.

24. Cho YW, Shin WC, Yun CH, Hong SB, Kim JH, Allen RP, et al. Epidemiology of restless legs syndrome in Korean adults. *Sleep*. 2008 Feb 1; 31(2):219-23.
25. Persi GG, Etcheverry JL, Vecchi C, Parisi, VL, Ayarsa AC, Gatto EM. Prevalence of restless legs syndrome: A community-based study from Argentina. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2009;15:461-5.
26. Eckeli AL, Gitaí LLG, Dach F, Sander HH, Passos ADC, Prado GF, Fernandes RMF. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence in Brazil. *Sleep*. 2008; 31(A830).
27. Walters AS, Hickey K, Maltzman J et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the night-walkers survey. *Neurology*. 1996;46:92-5.
28. Laberge L. TRE, Vitaro F., Montplaisir J. Development of Parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics*. 2000;106:67-74.
29. Kotagal S, Silber MH. Childhood-onset restless legs syndrome. *Ann Neurol*. 2004 Dec;56(6):803-7.
30. Kinkelbur J, Hellwig, J, Hellwig, M. Frequency of RLS Symptoms in Childhood. *Somnologie*. 2003;7 (Suppl 1) 86(v):34.
31. Picchietti D, Allen RP, Walters AS, Davidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents--the Peds REST study. *Pediatrics*. 2007 Aug;120(2):253-66.
32. Cortese S, Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC, Darra F, Dalla Bernardina B. Restless Legs Syndrome and Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder: a review of the Literature. *Sleep*. 2005;28(8):1007-13.
33. Simakajornboon N, Kheirandish-Goza, L; Gozal, D. Diagnosis and management of restless legs syndrome in children. *Sleep Medicine Reviews*. 2009;13:149-56.
34. Walters AS, Mandelbaum DE, Lewin DS, Kugler S, England SJ, Miller M, et al. Dopaminergic therapy in children with restless legs periodic limb movements in sleep and ADHD. *Pediatric Neurology*. 2000;22:182-6.
35. Schimmelmann BG, Friedel S, Nguyen TT, Sauer S, Vogel CI, Konrad K, et al. Exploring the genetic link between RLS and ADHD. *J Psychiatr Res*. 2009 Jul;43(10):941-5.

36. Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res*. 2000 Dec 1;62(5):623-8.
37. Chesson AL Jr., Wise M, Davila D, Johnson S, Littner M, Anderson WM, et al. Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An American Academy of Sleep Medicine Report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. 1999 Nov 1;22(7):961-8.
38. Hening W, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchietti D, Silber M. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An American Academy of Sleep Medicine Review. *Sleep*. 1999 Nov 1;22(7):970-99.
39. Staedt J, Stoppe G, Kogler A, Riemann H, Hajak G, Munz DL, et al. Nocturnal myoclonus syndrome (periodic movements in sleep) related to central dopamine D2-receptor alteration. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1995;245(1):8-10.
40. Winkelman JW. Considering the causes of RLS. *Eur J Neurol*. 2006 Oct;13 Suppl 3:8-14.
41. Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol*. 2005 Aug;4(8):465-75.
42. Ondo WG, Zhao HR, Le WD. Animal models of restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2007 Jun;8(4):344-8.
43. Paulus W, Dowling P, Rijsman R, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C. Update of the pathophysiology of the restless-legs-syndrome. *Mov Disord*. 2007;22 Suppl 18:S431-9.
44. Earley CJ, Allen RP, Connor JR, Ferrucci L, Troncoso J. The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. *Sleep Med*. (2009) doi: 10.1016/j.sleep.2009.01.006
45. Edison ES, Bajel A, Chandy M. Iron Homeostasis: new players, newer insights. *European Journal of Haematology*. 2008:1-14.
46. Borgna-Pignatti C, Marsella M. Iron deficiency in infancy and childhood. *Pediatr Ann*. 2008 May;37(5):329-37.
47. Jellen LC, Beard JL, Jones BC. Systems genetics analysis of iron regulation in the brain. *Biochimie*. 2009 Oct;91(10):1255-9.

48. Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2007;22 Suppl 18:S440-8.
49. Teive HA, Munhoz RP. Karl-Axel Ekbom and iron deficiency in restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2009 Mar 20, DOI: 10.1002/mds.22502.
50. Karroum E, Konofal, E. Arnoult, I. Le syndrome des jambes sans repos. *Revue Neurologique.* 2008 24.07.2008;164:701-21.
51. Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R, Mysliwiec V, Mysliwiec A. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med.* (2009), doi: 10.1016/j.sleep.2008.11.2003
52. Earley CJ, Heckler, D, Allen, RP. IV Iron treatment for the restless legs syndrome (RLS). *Sleep.* 2001;24(A359).
53. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology.* 2000 Apr 25;54(8):1698-700.
54. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology.* 2001 Jan 23;56(2):263-5.
55. Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, Stockner H, Hogg B, Biedermann B, et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol.* 2005 Oct;58(4):630-4.
56. Milman N, Byg K-E, Backer V, Ulrik C, Graudal N. A longitudinal study of serum ferritin in 319 adolescent Danish boys and girls examined in 1986 and 1992. *European Journal of Haematology.* 1999;63:231-8.
57. Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res.* 2005 Mar;14(1):43-7.
58. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Clardy SL, Allen RP. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid and restless legs syndrome: effects of different clinical phenotypes. *Sleep.* 2005 Sep 1;28(9):1069-75.
59. Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchietti DL, Silber MH. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep.* 2004 May 1;27(3):560-83.

60. Kwok P-Y, Chen X. Detection of Single Nucleotide Polymorphisms. *Current Issues of Molecular Biology*. 2003;5:43-60.
61. Paulus W, Dowling P, Rijsman R, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C, de Weerd A. Pathophysiological concepts of restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2007 Jul 30;22(10):1451-6.
62. Schormair B, Kemlink D, Roeske D, Eckstein G, Xiong L, Lichtner P, Ripke S, Trenkwalder C, Zimprich A, Stiasny-Kolster K, Oertel W, Bachmann CG, Paulus W, Högl B, Frauscher B, Gschliesser V, Poewe W, Peglau I, Vodicka P, Vávrová J, Sonka K, Nevsimalova S, Montplaisir J, Turecki G, Rouleau G, Gieger C, Illig T, Wichmann HE, Holsboer F, Müller-Myhsok B, Meitinger T, Winkelmann J. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. *Nature Genetics*. 2008;40(8):946-8.
63. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.2007; <http://www.ibge.gov.br/hoe/estatística/população/contagem2007>.
64. Roth-Isigkeit, A, Thyen U, Stöven H, Schwartzenberger J, Schmucker P. *Pediatrics*. 2005; 115: e152-e162
65. Batista BHB, Nunes ML. Validação para Língua Portuguesa de Duas Escalas para Avaliação de Hábitos e Qualidade de Sono em Crianças. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 2006 2006;12(3):143-8.
66. Melendres CS, Lutz JM; Rubin, ED; Marcus, CL. Daytime Sleepiness and Hyperactivity in Children With Suspected Sleep-Disordered Breathing. *Pediatrics*. 2004;114:768-75.
67. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
68. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. How young children reliably and validily self-report their health-related quality of life: An analisys of 8,591 children across age subgroups with the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007;5(1):1-13.
69. Abetz L, Allen R, Follet A, Washburn T, Earley CJ, Kirsch J, et al. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther*. 2004 Jun;26(6):925-35.
70. Baos Vicente V, Grandas Perez F, Kulisevsky Bojarski J, Lahuerta Dal-Re J, Luquin Piudo R, Cummings Donadio P, et al. [Restless legs syndrome: detection, diagnosis,

- impact on health and utilization of health care resources.]. *Rev Clin Esp.* 2009 Sep; 209(8):371-81.
71. Shinnar SG, TA. Febrile seizures. *Journal of Child Neurology.* 2002; 17(Suppl 1):S44-S52.
72. Eccleston C, Malleson P. Managing chronic pain in children and adolescents. *BMJ.* 2003;326:1408-9.

FIGURAS

FIGURAS

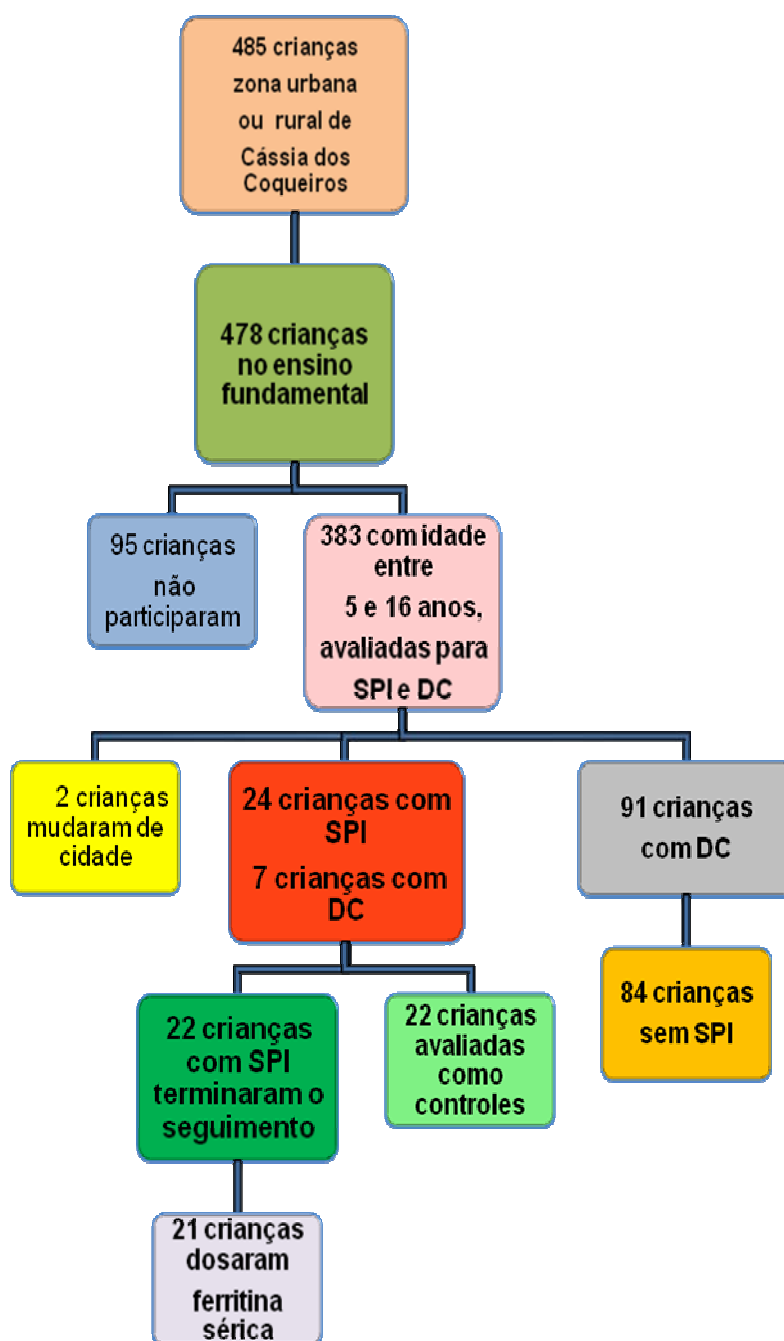


Figura 1- Desenho do estudo de Síndrome das Pernas Inquietas em Crianças

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO A

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: **SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS EM CRIANÇAS**: prevalência, gravidade, características, impacto no sono e na qualidade de vida em Cássia do Coqueiros – São Paulo – Brasil.

A síndrome de pernas inquietas é um distúrbio de causa desconhecida que pode estar presente em indivíduos saudáveis e em pessoas com várias doenças. Além de causar desconforto, pode levar a diminuição da quantidade e qualidade de sono.

O objetivo desse trabalho é determinar a prevalência, gravidade, características e impacto no sono e na qualidade de vida dos portadores da síndrome das pernas inquietas.

O procedimento para coleta de dados será realizado através de uma entrevista com um questionário com informações fornecidas pela criança ou seu cuidador a respeito destes sintomas relacionados ao sono.

Não existe desconforto ou risco para você durante a coleta dos dados. Não há despesas pessoais para o participante durante o estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Caso você seja diagnosticado com síndrome das pernas inquietas você poderá, se desejar, ser acompanhado(a) e encaminhado(a) para tratamento adequado da seguinte maneira: será marcado consulta, com médico neurologista, na unidade básica de saúde de Cássia dos Coqueiros que fará o devido acompanhamento durante todo o período de sua participação no projeto, bem como será garantida a continuidade do seu tratamento, após a conclusão do trabalho da pesquisa. Assim, o paciente será encaminhado para o Ambulatório de Distúrbios do Sono do Hospital das Clínicas da faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, caso assim o queira. no HCFMRP.

O exame de polissonografia só será realizado, quando necessário, caso seja diagnosticado, durante a avaliação através da entrevista clínica de algum distúrbio do sono e o resultado do exame constará do prontuário do paciente.

Para realização do exame de polissonografia o paciente deverá ficar internado das 17 horas do dia do exame, com alta prevista para 6 horas do dia

posterior. O exame ocorrerá no Setor de Neurofisiologia Clínica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e consiste na monitorização do sono. Serão colocados eletrodos na cabeça, no rosto, no tórax, nas pernas, duas cintas respiratórias, fluxo nasal e sensor de oximetria no dedo. Todos os eletrodos são colocados na superfície do corpo, dispensando acessos venosos ou qualquer intervenção invasiva. Algumas pessoas podem apresentar desconforto para dormir, pela presença dos eletrodos e fios.

Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Eu _____,

R.G. _____, abaixo assinado, tendo recebido as informações acima e ciente dos meus direitos, concordo em participar dessa pesquisa.

Após ter lido o termo acima e estar devidamente orientado, e na qualidade de responsável legal de _____ autorizo a sua participação na pesquisa SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS EM CRIANÇAS: prevalência, gravidade, características, impacto no sono e na qualidade de vida em Cássia do Coqueiros – São Paulo – Brasil.

RG

Cássia dos Coqueiros, _____ de _____ de _____.

Em caso de dúvida:

Dra. HEIDI HAUEISEN SANDER

Médica Neurologista

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP,

Seção de Neurofisiologia Clínica

Telefones: (16) 3602-2826, 36022830

ANEXO B

PARTE I – INQUÉRITO POPULACIONAL – “SCREENING”

NOME: _____ DATA ____/____/____

END: _____

TEL: _____ e-MAIL _____

DATA DE NASC: ____/____/____. SEXO: ☐ 1=masculino; 2=femininoNATURAL ☐ 1=CC; 2=região de CC; 3=outra cidade de SP; 4=outroESTADO CIVIL: ☐ 1=casado; 2=solteiro; 3= relação estável; 4=divorciado; 5=viúvoCOR: ☐ 1=branca; 2=preta; 3=parda; 4=amarela; 5=indígenaESCOLARIDADE: ☐ ☐ 0=analfabeto/primário incompleto; 1=primário completo/ginasial incompleto; 2=ginasial completo/colegial incompleto; 3=colegial completo/superior incompleto; 4=superior completoESCOLARIDADE DO CHEFE DA FAMÍLIA: ☐ ☐ 0=analfabeto/primário incompleto; 1=primário completo/ginasial incompleto; 2=ginasial completo/colegial incompleto; 3=colegial completo/superior incompleto; 4=superior completoOCUPAÇÃO: ☐ 1=trabalhador; 2=estudante; 3=aposentado; 4=desempregado; 5=outros _____PERÍODO: ☐ 1=dia; 2=noite; 3=turnos alternados; 9=não aplicável**POSSE DE ITENS (Especificar o número de cada um deles)**TV COR ☐ RADIO ☐ BANHEIRO ☐ AUTOMÓVEL ☐ EMPREGADA MENSALISTA ☐ ASPIRADOR ☐MAQUINA DE LAVAR ☐ VÍDEO/DVD ☐ GELADEIRA ☐ FREEZER ☐**CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS:**

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

☐ 0=não; 1=sim

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

☐ 0=não; 1=sim

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

☐ 0=não; 1=sim

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

☐ 0=não; 1=sim**PACIENTE COM SPI** ☐ 0=não; 1=sim; 2=provável**CRITÉRIOS DOR CRESCIMENTO (Peterson 1977,1986)**

	INCLUSÃO	EXCLUSÃO
Natureza da dor	()Intermitente	()Persistente
Tipo	()Bilateral	()Unilateral
Localização	()Coxa anterior,panturrilha, região posterior joelho	()Articulações
Início da dor	()Tarde ou noite	()Persistência na manhã
Exame físico	()Normal	()Eritema, edema, dolorimento a palpação, redução da mobilidade
Exames laboratoriais	()Normais(*)	()VHS,FR, RX alterados (*)

(*)QUAIS _____

ANEXO C

PARTE II – INQUÉRITO POPULACIONAL – POPULAÇÃO COM SPI

ANTECEDENTES PESSOAIS

FUMO ☐ 0=não; 1=sim; 3=ex-fumante QUANTO ☐☐ cigarros/dia HÁ QUANTOS ANOS FUMA ☐☐

ALCOOL ☐ 0=não; 1=sim QUANTAS DIAS NA SEMANA ☐ QUANTO ☐☐ doses/semana

CAFÉ: ☐ 0=não; 1=sim QUANTO ☐☐ xícaras/dia

EXERCÍCIO FÍSICO: ☐ 0=não; 1=sim QUANTO ☐ dias/semana

DOAÇÃO DE SANGUE ☐ 0=não; 1=sim QUANTAS ☐☐ ÚLTIMA VEZ ☐☐☐ meses

GESTAÇÃO PRÉVIA ☐ 0=não; 1=sim QUANTAS ☐☐ COM QUE IDADE: _____

VOCÊ FOI AO MÉDICO NO ÚLTIMO ANO ☐ 0=não; 1=sim QUANTAS ☐☐ CONSULTOU ESPECIAL ÚLTIMO ANO ☐ 0=não; 1=sim

QUANTOS ☐☐ QUAIS ☐☐ , ☐☐ , ☐☐ , ☐☐ , ☐☐ , ☐☐ , ☐☐ , ☐☐ , 1=gineco; 2=pneumo; 3=cardio; 4=neuro; 5=psiqu; 6=reumato; 7=endocri; 8=urol; 9=vascular; 10=cirurgião; 11=ortop; 12=gastro; 13=hemato; 14=outros

DIAGNÓSTICO PRÉVIO DE:

HAS ☐ IRC ☐ ANEMIA ☐ 0=não; 1=sim

DÇAS REUMÁTICAS ☐ 0=não; 1=sim QUAL _____

DÇAS RESPIRATÓRIAS ☐ 0=não; 1=sim QUAL _____

DÇAS CARDIACAS ☐ 0=não; 1=sim QUAL _____

DÇAS DO TRATO GASTROINTESTINAL ☐ 0=não; 1=sim, QUAL _____

DÇA VASCULAR PERIFÉRICA. ☐ 0=não; 1=sim QUAL _____

DÇA ENDÓCRINAS ☐ 0=não; 1=sim; 3=diabetes; 4=dças da tireóide 5=OUTRAS _____

DÇA NEUROL ☐ 0=não; 1=sim; 3=polineuropatia; 4=cefaléia; 5=OUTRAS _____

DÇA PSIQUIA ☐ 0=não; 1=sim; 3=humor; 4=ansiedade; 5=OUTRAS _____

OUTRO _____

CICLO MENSTRUAL

_ 0=não; 1=sim; 9=não aplicável

NÚMERO DE DIAS MENSTRUANDO/MÊS ☐☐ IDADE DA MENARCA ☐☐ anos MENOPAUSA ☐

IDADE DA MENOPAUSA ☐☐ anos AUMENTO DO FLUXO/DIAS DA MENSTRUACÃO ☐ 0=não; 1=sim

TRATAMENTO HORMONAL ☐ 0=não; 1=sim

USO DE MEDICAÇÕES NA ÚLTIMA SEMANA ☐ 0=não; 1=sim

DROGAS

1.	2.
3.	4.
5.	6.
7.	8.
9.	10.

USO DE FERRO SUPLEMENTAR ☐ 0=não; 1=sim

PERÍODO _____

ANTECEDENTES FAMILIARES

DÇA NEUROLÓGICA ☐ 0=não; 1=sim QUAL _____

DÇA PSIQUIÁTRICA ☐ 0=não; 1=sim QUAL _____

OUTRAS _____

CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS À RLS

FREQÜÊNCIA DOS SINTOMAS: ☐ 1=apenas durante imobilização prolongada; 2:<1xano; 3:>=1xano <1xmês; 4:>=1xmês <1xsemana; 5:>=1xsemana

HORA HABITUAL DE INÍCIO DOS SINTOMAS: ☐ 1=após 21 horas; 2=após 18 horas; 3=antes das 18 horas

REGIÃO DO CORPO AFETADA: PERNA DIREITA ☐ PERNA ESQUERDA ☐ BRAÇO DIREITO ☐ BRAÇO ESQUERDO ☐
TRONCO ☐ PESCOÇO E CABEÇA ☐ 0=não; 1=sim

VOCÊ FOI AO MÉDICO NO ÚLTIMO ANO POR QUEIXAS RELACIONADAS À SPI: ☐ 0=não; 1=sim QUANTAS VEZES

VOCÊ CONSULTOU ESPECIALISTAS PELA QUEIXA RELACIONADA À SPI: ☐ 0=não; 1=sim

QUAIS: ☐ , ☐ , ☐ , ☐ , ☐ , ☐ , ☐ , ☐

1=gineco; 2=pneumo; 3=cardio; 4=neuro; 5=psiqu; 6=reumato; 7=endocri; 8=urol; 9=vascular; 10=cirurgião; 11=ortop; 12=gastro; 13=hemato; 14=outros

DIAGNÓSTICO: _____

TRATAMENTO: _____

COMO VOCÊ DESCREVE SEUS SINTOMAS: _____

TRATAMENTOS NÃO FARMACOLÓGICOS: ☐ 0=não; 1=sim QUAIS _____

IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS ANOS

TEMPO DE EVOLUÇÃO DA SPI ANOS

FORMA DE EVOLUÇÃO DA SPI ☐ 1=estável; 2=progressão lenta; 3=progressão em degraus; 4=períodos de exacerbação e melhora; 5=relacionados a eventos desencadeantes específicos QUAIS _____.

HISTÓRIA FAMILIAR PARA SPI ☐ 0=não; 1=sim

MULHERES COM SPI

INICIO DA SPI NA GESTAÇÃO ☐ 0=não; 1=sim DURANTE A GESTAÇÃO ☐ 1=melhora; 2=piora; 3=estável

RESOLUÇÃO APÓS O PARTO (6 meses) ☐ 1=sim, total; 2=sim, parcial; 3=não

O PACIENTE DESEJA FAZER ACOMPANHAMENTO/TRATAMENTO ☐ 0=não; 1=sim

HEREDOGRAMA

Escala de Epworth modificada para crianças:

	Sentado Após almoço	Deitado a tarde	Vendo TV	Lendo livro	Parado no trânsito	Passageir o por 1 hr	Sentado local público	Sentado conversan do com alguém	Total
SDE									

Nunca = 0 Raro = 1 Frequente = 2 Quase sempre = 3

CRITÉRIOS DOR CRESCIMENTO (Peterson 1977,1986)

	INCLUSÃO	EXCLUSÃO
Natureza da dor	()Intermitente	()Persistente
Tipo	()Bilateral	()Unilateral
Localização	()Coxa anterior,panturrilha, região posterior joelho	()Articulações
Início da dor	()Tarde ou noite	()Persistência na manhã
Exame físico	()Normal	()Eritema, edema, dolorimento a palpação, redução da mobilidade
Exames laboratoriais	()Normais(*)	()VHS,FR, RX alterados (*)

(*)QUAIS _____

ANEXO D

PARTE III – INQUÉRITO POPULACIONAL - CONTROLE

ANTECEDENTES PESSOAIS

FUMO ☐ 0=não; 1=sim; 2=ex-fumante QUANTO ☐ ☐ cigarros/dia HÁ QUANTOS ANOS FUMA ☐ ☐

ALCOOL ☐ 0=não; 1=sim QUANTAS DIAS NA SEMANA ☐ QUANTO ☐ ☐ doses/semana

CAFÉ: ☐ 0=não; 1=sim QUANTO ☐ ☐ xícaras/dia

EXERCÍCIO FÍSICO: ☐ 0=não; 1=sim QUANTO ☐ dias/semana

DOAÇÃO DE SANGUE ☐ 0=não; 1=sim QUANTAS ☐ ☐ ÚLTIMA VEZ ☐ ☐ ☐ meses

GESTÃO PRÉVIA ☐ 0=não; 1=sim QUANTAS ☐ ☐ COM QUE IDADE: _____

VOCÊ FOI AO MÉDICO NO ÚLTIMO ANO ☐ 0=não; 1=sim QUANTAS ☐ ☐ CONSULTOU ESPECIAL ÚLTIMO ANO ☐ não; 1=sim

QUANTOS ☐ ☐ QUAIS ☐ , ☐ , ☐ , ☐ , ☐ , ☐ , ☐ , ☐ , 1=gineco; 2=pneumo; 3=cardio; 4=neuro; 5=psiqu; 6=reumato; 7=endocri; 8=urol; 9=vascular; 10=cirurgião; 11=ortop; 12=gastro; 13=hemato; 14=outros

DIAGNÓSTICO PRÉVIO DE:

HAS ☐ IRC ☐ ANEMIA ☐ 0=não; 1=sim

DÇAS REUMÁTICAS ☐ 0=não; 1=sim QUAL _____

DÇAS RESPIRATÓRIAS ☐ 0=não; 1=sim QUAL _____

DÇAS CARDIACAS ☐ 0=não; 1=sim QUAL _____

DÇAS DO TRATO GASTROINTESTINAL ☐ 0=não; 1=sim, QUAL _____

DÇA VASCULAR PERIFÉRICA ☐ 0=não; 1=sim QUAL _____

DÇA ENDÓCRINAS ☐ 0=não; 1=sim; 3=diabetes; 4=dças da tireóide 5=OUTRAS _____

DÇA NEUROL ☐ 0=não; 1=sim; 3=polineuropatia; 4=cefaléia; 5=OUTRAS _____

DÇA PSIQUIA ☐ 0=não; 1=sim; 3=humor; 4=ansiedade; 5=OUTRAS _____

OUTRO _____

CICLO MENSTRUAL 0=não; 1=sim; 9=não aplicável

NÚMERO DE DIAS MENSTRUANDO/MÊS ☐ ☐ IDADE DA MENARCA ☐ ☐ anos MENOPAUSA ☐

IDADE DA MENOPAUSA ☐ ☐ anos AUMENTO DO FLUXO/DIAS DA MENSTRUÇÃO ☐ 0=não; 1=sim

TRATAMENTO HORMONAL ☐ 0=não; 1=sim

USO DE MEDICAÇÕES NA ÚLTIMA SEMANA ☐ 0=não; 1=sim

DROGAS

11.	12.
13.	14.
15.	16.
17.	18.
19.	20.

USO DE FERRO SUPLEMENTAR ☐ 0=não; 1=sim

PERÍODO _____

ANTECEDENTES FAMILIARES

DÇA NEUROLÓGICA ☐ 0=não; 1=sim QUAL _____DÇA PSIQUIÁTRICA ☐ 0=não; 1=sim QUAL _____

OUTRAS _____

ANEXO E

QUESTIONÁRIO SOBRE O COMPORTAMENTO DO SONO

Responda com uma das alternativas abaixo o que ocorre rotineiramente com o seu filho.

1 – Nunca	3 – Algumas vezes	5 – Sempre
2 – Poucas vezes	4 – Frequentemente	

	Seu filho:	1	2	3	4	5
1	Vai para cama disposto					
2	Adormece sozinho					
3	Adormece na sua própria cama					
4	Adormece na cama dos pais					
5	Acorda 1 a 2 vezes por noite					
6	Acorda 3 a 4 vezes por noite					
7	Permanece acordado por menos de 30 minutos					
8	Permanece acordado por mais de 30 minutos					
9	Adormece novamente na presença dos pais					
10	Após acordar durante a noite vai para a cama dos pais					
11	Acorda para comer					
12	Movimenta-se muito enquanto dorme					
13	Sua muito enquanto dorme					
14	Divide o quarto com os pais (mesmo tendo outro lugar para dormir)					
15	Dorme na cama dos pais					
16	Contraí-se muito durante o sono ou enquanto tenta dormir					
17	Acorda confuso ou desorientado					
18	Fala dormindo					
19	Caminha dormindo					
20	Range os dentes dormindo					
21	Urina na cama					
22	Acorda gritando e aterrorizado					
23	Tem pesadelos					
24	Ronca enquanto dorme					
25	Pela manhã acorda repousado e com bom humor					
26	Fica sonolento enquanto sentado e/ou estudando					
27	Fica sonolento enquanto assiste televisão					
28	Fica sonolento enquanto está sentado e conversando com alguém					
29	Adormece na escola					

INSTRUÇÕES: 1. Recodifique na direção oposta (5=1) (4=2) (1=5) (2=4) os itens 1, 2, 3 e 25.
2. Escores altos = mais problemas de sono.

ANEXO F

Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™)



PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales

CHILD and PARENT reports for:

Young Children (ages 5-7)

Children (ages 8-12)

Teens (ages 13-18)

Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™)



The **Child and Parent Reports** of the **PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales** for:

- Young Children (ages 5-7),
- Children (ages 8-12),
- And Teens (ages 13-18),

are composed of 23 items comprising 4 dimensions.

DESCRIPTION OF THE QUESTIONNAIRE:

Dimensions	Number of Items	Cluster of Items	Reversed scoring	Direction of Dimensions
Physical Functioning	8	1-8	1-8	Higher scores indicate better HRQOL.
Emotional Functioning	5	1-5	1-5	
Social Functioning	5	1-5	1-5	
School Functioning	5	1-5	1-5	

SCORING OF DIMENSIONS:

Item Scaling	5-point Likert scale from 0 (Never) to 4 (Almost always) 3-point scale: 0 (Not at all), 2 (Sometimes) and 4 (A lot) for the Young Child (ages 5-7) child report
Weighting of Items	No
Extension of the Scoring Scale	Scores are transformed on a scale from 0 to 100.
Scoring Procedure	<u>Step 1: Transform Score</u> Items are reversed scored and linearly transformed to a 0-100 scale as follows: 0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0. <u>Step 2: Calculate Scores</u> <u>Score by Dimensions:</u> • If more than 50% of the items in the scale are missing, the scale scores should not be computed, • Mean score= Sum of the items over the number of items answered. <u>Psychosocial Health Summary Score</u> = Sum of the items over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales. <u>Physical Health Summary Score</u> = Physical Functioning Scale Score

Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™)



	Total Score: Sum of all the items over the number of items answered on all the Scales.
Interpretation and Analysis of Missing Data	If more than 50% of the items in the scale are missing, the Scale Scores should not be computed. If 50% or more items are completed: Impute the mean of the completed items in a scale.

ANEXO G

Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™)



PedsQL™ 3.0 Pediatric Pain Questionnaire (PPQ)

Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™)



The **PedsQL™ Pediatric Pain Questionnaire™** is composed of 3 items.

DESCRIPTION OF THE MODULE:

Dimensions	Number of Items	Cluster of Items	Reversed Scoring	Direction of Dimensions
Present Pain	1	1	No	Higher score = higher pain intensity.
Worst Pain	1	2	No	

The third item refers to the localisation of pain and is not scored.

SCORING OF DIMENSIONS:

Item Scaling	10-cm VAS scales from 0 (Not hurting / No discomfort / No pain) to 10 (Hurting a whole lot / Very uncomfortable / Severe pain)
Weighting of Items	No
Extension of the Scoring Scale	0-10
Scoring Procedure	Present pain and worst pain are scored separately. The score is based on line length to the nearest 0.5 cm.
Interpretation and Analysis of Missing Data	There is no imputation process since these are single item vas scales.

ARTIGO

ARTIGO

Restless Legs in School-aged Children: a Prevalence Study in Brazil

Sander, HH, MD, MsC a ; Eckeli, AL, MD a; Passos, AFC, MD, PhD b; Prado, LBF, MD, PhD c; Fernandes, RMF, MD, PhD a

a Department of Neuroscience and Behavior Sciences - Neurology Division, Ribeirão Preto School of Medicine, Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, Brazil.

b Department of Social Medicine, Ribeirão Preto School of Medicine, Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, Brazil.

c Department of Neurology and Neurosurgery, Discipline of Neurology, Neuro-Sono Sleep Center, Federal University of São Paulo

ABSTRACT

Introduction

Epidemiological studies of RLS in children are scarce, specially using the criteria of International RLS Study Group (IRLSSG). Our group determined the prevalence of 7.7% among adult population in Brazil. The PEDS-REST study found a prevalence of 2% among child. Our objective was to determine the prevalence of RLS in children, quality of sleep, quality of life and other features of the syndrome in children.

Methods

The study was conducted in Cássia dos Coqueiros, a small city in São Paulo State, Brazil. Population-based and cross-sectional studies were performed. Total population, urban and rural, was 2,706 and 478 students, aged 5 to 17, was on the primary school. Children, regularly matriculated on primary school, were eligible for inclusion in the study. All interviews were conducted by a neurologist with sleep medicine expertise between February and June, 2008. The epidemiological survey consisted of face-to-face interviews with a semi-structured questionnaire, including demographic features. RLS was diagnosed if the child met the four essential IRLSSG criteria. The prevalence of RLS in this study was generated from presence of the symptoms; sleepiness was evaluated by Epworth Sleep Scale (ESE); sleep quality was checked by Sleep Behavior Questionnaire (SBQ); Pediatric Quality of Life InventoryTM (PedsQLTM). Children with RLS made clinical and neurological examination, serum ferritin. A control group of students pared by age and sex, randomly selected, were submitted to the same clinical investigation.

Results

We interviewed 383 subjects (80.12% participation rate), 50.1% females, 50% white, aged between 6 to 16 years. Prevalence of RLS was 6.3 % (24 children), female was more affected (67%), ($p < 0.094$; $OR = 2.08$). Children with RLS were older than general population (11.5 ± 2.32 vs 9.98 ± 2.52 , $p < 0.005$). Diagnosis of GP was similar in both populations ($p < 0.52$).

When compared with control group, children with RLS had higher scores on ESE (6.86 ± 2.90 vs 4.82 ± 4.55 , $p < 0.089$), SBQ (53.72 ± 9.31 vs 47.45 ± 10.61 , $p < 0.055$), and low scores on PedsQL™ (69.76 ± 14.80 vs 81.91 ± 10.44 , $p < 0.02$). Serum ferritin was below 75 ng/dl on 19/21 cases. Familiar history was positive in 92% of patients.

Conclusion

This Brazilian study on RLS in children described a prevalence of the disorder in urban and rural population of 6.3%, and girls have a higher risk. It also confirmed a poor quality of sleep and life, and the relation with lower ferritin levels in young patients. Larger population studies are warranted to better characterize RLS in children.

KEY WORDS: Restless Legs Syndrom, Children, Epidemiological survey,
Sleep Quality, Quality of Life, Serum Ferritin

This study was supported by FAPESP: 08/57325-0

The authors have no conflict of interest to disclosure.

Email: Heidi Haueisen Sander: hhsander@hotmail.com

Hospital das Clínicas da FMRP-USP

Neurosciences and Behavior Sciences Department- Division of Neurology

Avenida Bandeirantes, 3500 CEP: 14048-900

Phone: 55-16- 36022828

Fax: 55 - 16 - 36022828

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome das Pernas Inquietas é um distúrbio do sono caracterizado pela urgência em mover os membros inferiores, geralmente associada a sensação desagradável nos mesmos. O alívio ocorre parcial ou completamente durante a mobilização e há piora dos sintomas com o repouso, principalmente no período da noite. É classificada entre os Distúrbios do Movimento Relacionados ao Sono pela Classificação Internacional das Desordens do Sono (CIDS) (1).

A primeira descrição dos sintomas da SPI foi provavelmente realizada em 1672. Em 1945(2), Karl-Axel Ekbom caracterizou seus sintomas em uma série de casos e cunhou o termo de Síndrome das Pernas Inquietas(3); após 60 anos da descrição original, seu diagnóstico continua sendo eminentemente clínico. Em 1995, o Grupo Internacional de Estudos em Síndrome de Pernas Inquietas (GIESPI) propôs critérios para seu diagnóstico que recentemente foram revisados (4, 5).

Em sua publicação original, Ekbom descreveu alguns casos da síndrome em crianças, porém, apenas nos anos 90, surgiram os primeiros estudos mais detalhados com pacientes pediátricos, através de relatos e séries de casos (6).

Atualmente, sabe-se da dificuldade em se fazer o diagnóstico de SPI em crianças, pela sua limitada habilidade com a linguagem verbal, dificultando a descrição subjetiva dos sintomas, especialmente quando as crianças pertencem a faixas etárias inferiores.

Desta forma, foram definidos critérios diagnósticos para crianças, propostos pelo GIESPI (4) em três níveis de exigência, a saber: SPI definida, SPI provável e SPI possível, conforme mostra a tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Critérios diagnósticos de SPI em Crianças

Critérios Diagnósticos para SPI em Crianças (2-12 anos)
C. Critérios de SPI definida: A criança deve preencher todos os quatro critérios de SPI utilizados para adultos: 1) vontade de mover as pernas associadas à sensação de desconforto; 2) alívio dessa sensação com o movimento; 3) piora ou ocorrência dos sintomas em situação de repouso; 4) piora ou ocorrência dos sintomas à noite; <u>associado a</u> a criança faz descrição dos sintomas com suas próprias palavras, que devem ser consistentes com a queixa de desconforto em membros inferiores. <u>Ou</u> I. A criança preenche todos os critérios de SPI para adultos, <u>associado a</u> II. dois dos três critérios de suporte: 1) distúrbio do sono para a idade; 2) pai biológico ou irmão com quadro de SPI; 3) a criança tenha polissonografia que documente índice de movimento periódico do sono (PLM) > 5/hora de sono.
Critérios Diagnósticos para SPI em Crianças (*) (0-18 anos)
D. Critérios para o diagnóstico de SPI provável em crianças 1) A criança preenche todos os quatro critérios de SPI para adultos, exceto o item #4, isto é, a ocorrência ou piora dos sintomas no período da noite; 2) a criança tem pai biológico ou irmão com SPI definida. <u>Ou</u> 1) a criança é observada apresentando manifestações de desconforto de extremidades inferiores quando sentada ou deitada, acompanhada por movimentos do membro afetado e o desconforto tem características de piorar com repouso e inatividade, ser aliviado pelo movimento e piorar durante a noite; 2) a criança tem pai biológico ou irmão com SPI definida. C. Critérios para o diagnóstico de SPI possível em crianças 1) a criança tem desordem dos movimentos periódicos dos membros; 2) a criança tem pai biológico ou irmão com SPI, mas não preenche os critérios de SPI definida ou provável.

Legenda: 1. SPI: Síndrome das Pernas Inquietas

2. PLM: Movimentos Periódicos dos Membros

3 (*) Os critérios para crianças com idade superior a 13 anos são os mesmos adotados para adultos.

A partir do trabalho original de Ekblom, até o final da década de 80, a prevalência de SPI em adultos estava estimada em 1 a 5% da população geral. Porém, após a década de 90, os estudos passaram a utilizar os critérios propostos pela GIESPI e forneceram dados mais fidedignos a respeito da prevalência da SPI. Estudos europeus demonstraram taxas que variaram de 2,5% até 10,6%. Em países asiáticos, os índices foram de 0,1 a 3,19%. Na América do Norte, os valores chegaram a 24% (7). No Brasil, foi realizado estudo de prevalência de SPI em adultos, sendo encontrada taxa de 7,7% (8)

A prevalência da SPI em crianças não estava estabelecida até recentemente. Porém sabe-se pela casuística de Walters (9) que um terço dos adultos com SPI referiram início de seus sintomas tiveram antes dos 10 anos de idade e que, em até 40% dos adultos, os sintomas se iniciaram antes dos 20 anos de idade.

Um dos primeiros estudos, realizado por Laberge e colaboradores (10) no Canadá, foi um estudo longitudinal que avaliou a prevalência, interações entre alguns distúrbios do sono (sonambulismo, sonilóquio, enurese noturna, bruxismo do sono, movimentação rítmica do sono, terror noturno e síndrome das pernas inquietas). No total, 1353 crianças com idade entre 6 e 16 anos, oriundas de escolas urbanas e rurais. Foram aplicados os critérios de SPI para adultos (10); e seguimento por três anos consecutivos, sendo que 6,1% da amostra manteve os sintomas de SPI ininterruptamente. Houve predomínio de meninas (56,8%) em relação aos meninos (43,2%) ($p < 0,05$, X^2 de Pearson) e não foi encontrada associação entre SPI e nenhum outro tipo de distúrbio do sono avaliado.

Kinkelbur, Hellwig e Hellwig observaram em uma amostra de 1084 pacientes de consultório pediátrico, com idade entre 6 e 17 anos, através de questionário que avaliava a associação entre disestesia aliviada por movimento e com piora noturna, a presença de acometimento em 1,3% das crianças, sem predomínio entre os sexos (11).

No estudo de Kotagal e Silber (12), foram revisados os prontuários médicos de 538 crianças acompanhadas por quatro anos em um serviço de sono pediátrico e aplicados os critérios diagnósticos do GIESPI (13). O diagnóstico de SPI havia sido realizado em 62 crianças com menos de 18 anos (11,5% dos casos acompanhados naquele serviço). Entretanto, quando aplicados os critérios de SPI mais recentes, apenas 32 crianças os preenchiem, (5,9%). A idade de início para os casos com SPI definida foi de 9,7 anos e de SPI provável foi de 7,4 anos. O diagnóstico de SPI demorou a ser feito 1,6 anos nos casos de SPI definida e 6,5 anos nos casos de SPI provável. As queixas mais comuns entre as crianças foram: insônia em 87,5%; movimentos involuntários dos membros em 31%; fadiga crônica em 28%; inatenção em 25%; sonambulismo em 9,3%. A história familiar de SPI estava presente em 71% dos casos e a ferritina sérica estava abaixo de 50 ng/dl em 83% dos casos em que foi dosada (75% das crianças).

Em 2007, Picchietti e colaboradores realizaram o primeiro estudo epidemiológico transversal que avaliou a prevalência de SPI em crianças, utilizando os critérios do GIESPI (13), através do envio de questionários pela Internet no Reino Unido e Estados Unidos da América. Foi encontrada uma prevalência de 1,9% de crianças entre 8-11 anos e 2,0% de crianças entre 12-17 anos (14). Também se observou que crianças e adolescentes portadoras de SPI apresentam várias consequências: 69,4% tinham insônia, 47-53% referiram influência negativa no humor, 46-60% queixaram-se de incapacidade em manter-se sentado à tarde ou noite, 29-40% queixaram-se de falta de energia e, dentre os adolescentes, 40% referiram dificuldade na capacidade de concentração para realizar tarefas escolares ou trabalhar.

De acordo com a CIDS, o diagnóstico diferencial deve ser feito com desconforto posicional, mioclônias hípnicas, acatisia, câimbras relacionadas ao sono e várias outras condições que produzem dor crônica, como: artrites,

vasculopatias periféricas, lesões secundárias a traumas esportivos e neuropatias sensitivas. (1).

Em crianças um importante diagnóstico diferencial é a dor de crescimento, definida como um desconforto nos membros inferiores, bilateral, não articular, que ocorre em crianças em idade escolar, sem outras causas que justifiquem a dor (15).

Desta forma, uma doença que possivelmente é subdiagnosticada, com prevalência semelhante à de algumas parassonias comuns da infância, como o terror noturno (prevalência de 1-6,5%) (1) e síndrome da apnéia obstrutiva do sono da criança (prevalência de 2%) (1), necessita ser melhor caracterizada em nosso meio.

2. OBJETIVOS

Devido à escassez de trabalhos epidemiológicos sobre SPI em crianças, sua alta prevalência em países ocidentais e seu importante impacto no sono e na qualidade de vida, este estudo pretendeu determinar, como objetivo primário, a prevalência da Síndrome das Pernas Inquietas na população pediátrica do município de Cássia dos Coqueiros, estado de São Paulo, Brasil; e, como objetivos secundários, avaliar suas características clínicas, impacto no sono e na qualidade de vida de seus portadores.

3. MÉTODOS E POPULAÇÃO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas FMRP-USP (CEP), e com o consentimento livre e informado dos pais e das crianças, foram realizadas as entrevistas clínicas. Excluíram-se os indivíduos

que apresentavam déficit cognitivo e/ou físico que limitasse sua capacidade de cooperação para a aplicação dos critérios diagnósticos de SPI. Também foram excluídos do estudo aqueles que não assinaram o termo de consentimento informado de acordo com o CEP.

As entrevistas clínicas foram realizadas no período de fevereiro de 2008 a fevereiro de 2009. Foram entrevistadas crianças de 5 a 16 anos, provenientes da zona urbana e rural, matriculadas em escola de ensino fundamental. De acordo com a Contagem Populacional de 2007 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, a população total da cidade era de 2706 habitantes, sendo 17,9% formada por crianças entre 5 e 14 anos. As avaliações ocorreram na escola municipal e na unidade básica de saúde da cidade de Cássia dos Coqueiros, São Paulo, Brasil, por médico neurologista com experiência em medicina do sono (HHS), das 08:00 h até 17:00 h.

O estudo seguiu o seguinte protocolo: numa primeira fase, foram avaliadas as crianças através de questionário semi-estruturado, específico para coleta de dados sócio-demográficos, e biológicos, aplicado *face-to-face* às crianças. O diagnóstico da síndrome de pernas inquietas foi feito através da presença dos critérios do GIESPI (4) para crianças, sendo que os sintomas poderiam estar presentes em qualquer período da vida. Os critérios para dor do crescimento (DC) utilizados foram os critérios de Peterson (15), e a ocorrência dos sintomas deveria ter sido no último ano.

As crianças identificadas como portadoras de SPI foram avaliadas na Unidade Básica de Saúde da cidade, na presença de seus pais ou cuidadores, para confirmação diagnóstica e complementação dos dados. Foram reaplicados os critérios diagnósticos do GIESPI (pelos pesquisadores HHS e ALE), e aplicado questionário sobre informações referentes às características dos sintomas de SPI. Foi avaliada a qualidade do sono através do “*Questionário sobre Comportamento do Sono*”(16); avaliada a presença de sonolência diurna excessiva, através da aplicação da tradução livre da escala de sonolência de

Epworth (ESE) modificada para crianças (17, 18) e feita a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde, através da versão em português, do “*Questionário Pediátrico sobre Qualidade de Vida*” (PedsQL™), para as crianças e seus pais (19). Foi realizado exame clínico geral e neurológico em todas as crianças.

Nas crianças identificadas como portadoras de SPI, foram realizados exames de: dosagem sérica de ferritina, creatinina, uréia, sódio, potássio, hemograma, glicemia de jejum.

Foi criado um grupo controle, de crianças advindas da população geral, pareadas por gênero e idade, por sorteio aleatório, submetido aos mesmos instrumentos de avaliação, para comparação com os pacientes com SPI.

Na análise estatística foram aplicados os testes de “Kolmogorov-Smirnov” para definir o tipo de distribuição das variáveis; para aquelas que tivessem uma distribuição normal, foi usado o teste “T de Student”. Na análise das variáveis categóricas, foi aplicado o teste do qui-quadrado (X^2) ou X^2 de Pearson. O nível de significância considerado foi $p < 0,05$. Para confecção e análise do banco de dados, foi utilizado o software SPSS, versão 13.0.

4. RESULTADOS:

No período estudado, 478 crianças estavam matriculadas no ensino fundamental. Quatro crianças recusaram-se a participar e 89 não tiveram autorização para participar dos seus pais ou responsáveis. Destas crianças, 383 foram avaliadas (80,12%). Do total, 192 eram meninas (50,1%); 50% eram brancos, 49,5% eram pardos ou negros e 0,5% indígenas. A média da idade das crianças na população geral foi de 10,08 anos (variou entre 5-16 anos, DP=2,54). Foram diagnosticadas vinte e quatro (24) crianças como portadoras de Síndrome das Pernas Inquietas, sendo a prevalência de 6,3%. A média da idade das

crianças com SPI foi de 11,5 anos (variou entre 7-15 anos, DP=2,32), sendo superior neste grupo do que na população geral ($p<0,005$), teste *t-Student*. Destas, 16 eram do sexo feminino (67,0%). A análise estatística através do teste de qui-quadrado (X^2) indicou uma tendência para maior acometimento no sexo feminino ($p<0,094$), sendo o risco estimado (*odds ratio*) de 2.08 (intervalos de confiança de 0,868 a 4,981). Em relação à etnia, 11 eram brancas, 11 eram pardas, 2 eram negras, conforme mostram a Tabela 2 e Gráfico 1, abaixo.

Tabela 2: Dados Epidemiológicos

	Geral	SPI	Total	X^2
Idade (anos)	5-16 média: 9,98 (DP±2,52)	7-15 média: 11,5 (DP±2,32) (*)		$P<0,005^{(*)1}$
Sexo (Feminino)	192 (50,1%)	16 (67%) (*)	192	$P<0,094^{(*)2}$
Etnia	50% Brancos 49,5% Pardos/Negros 0,5% Indígena	44% Brancos 56% Pardos/Negros 0% Indígena	191 189 2	$P<0,898$
Dor Crescimento	84 (23%)	7 (29%)	91	$P<0,52$
Total	383	24 (6,3%)	100%	

Legenda: SPI: Síndrome das Pernas Inquietas

1(*) intervalo de confiança de - 2,56 a -0,47, teste *t-Student*

2(*) risco estimado de 2.08, intervalo de confiança de 0,868 a 4,981, teste X^2

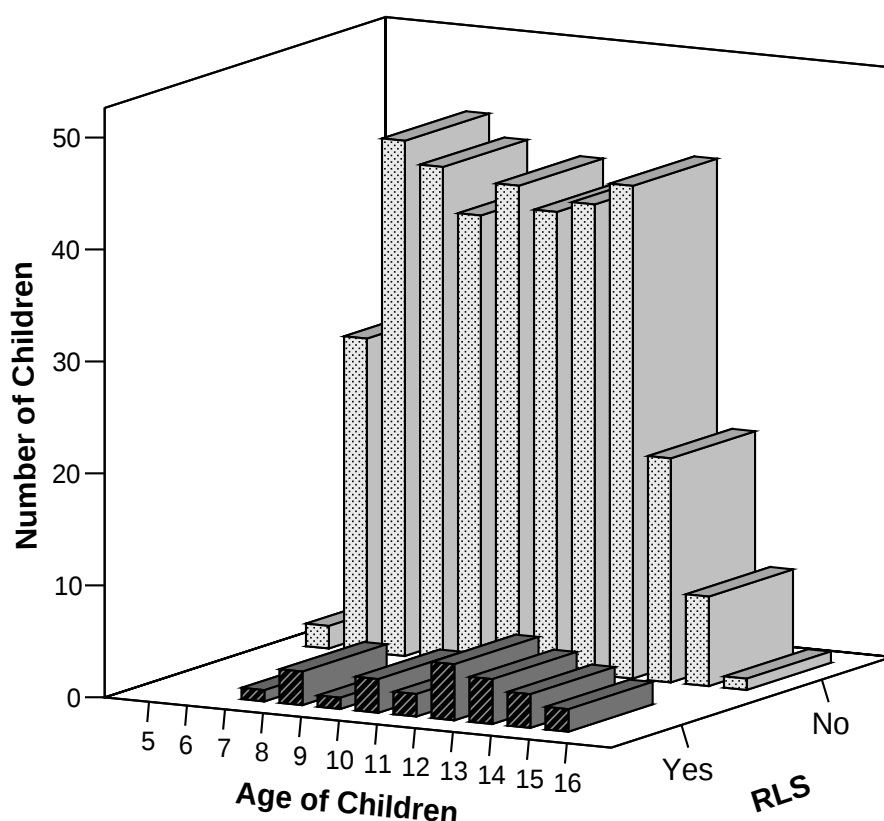


GRÁFICO 1: Idade X Presença de SPI e População Geral

O diagnóstico de dor do crescimento foi observado em 84 crianças da população geral (23%) e em 7 crianças com SPI (29%), não havendo diferença de prevalência entre as crianças portadoras de SPI e as crianças da população geral ($p < 0,52$), χ^2 de Pearson.

A avaliação das características de SPI mostrou que a hora do início dos sintomas ocorria antes das dezoito horas em 13/22 crianças (59%), entre as dezoito e vinte e uma horas em 6/22 crianças (27%) e em 3/22 crianças (14%) após as vinte e uma horas. Em uma criança houve ocorrência dos sintomas em dois horários: antes das dezoito e após as vinte e uma horas.

A frequência dos sintomas foi diária ou semanal em 14/22 crianças (64%), mensal em 7/22 (32%) e anual em uma criança (4%).

Para a segunda fase do trabalho, foi realizado estudo de caso-controle. Nesta etapa, duas crianças portadoras de SPI não puderam terminar o protocolo de avaliação por terem se mudado de cidade. Assim, ao término do estudo, foram acompanhadas 22 crianças com diagnóstico SPI.

A avaliação das crianças portadoras de SPI, quando comparadas ao grupo controle, revelou que apresentam pior qualidade do sono, com maiores escores obtidos no “*Questionário sobre Comportamento do Sono*” (QCS)(16) em relação aos escores do grupo controle ($53,72 \pm 9,31$ vs $47,45 \pm 10,61$, média $\pm$ DP), $p < 0,055$, Teste T-Student.

Houve uma tendência a maior sonolência no grupo de crianças portadoras de SPI em relação ao grupo controle, mostrado por valores maiores apresentados na escala de Epworth modificada (ESE): nas crianças com SPI, os valores médios foram $6,86 \pm DP=2,90$, e, nas crianças do grupo controle, os valores foram $4,82 \pm DP= 4,55$ ($p < 0,089$), Teste T-Student.

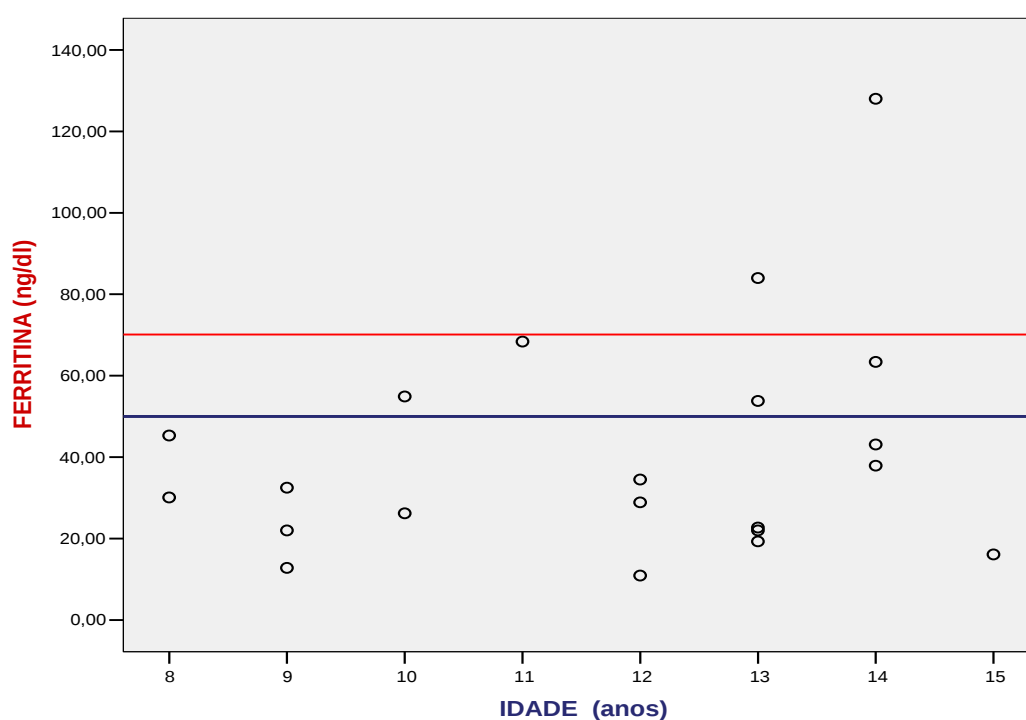
A qualidade de vida segundo a própria avaliação das crianças e também na avaliação dos pais foi pior nas crianças portadoras de SPI. Isso foi observado pela análise dos escores obtidos pelos “*Questionários Pediátricos sobre Qualidade de Vida*” (PedsQL™) (19) para crianças e adolescentes. Nas crianças com SPI, os valores do PedsQL™ foram de $69,76 \pm 14,80$, vs $81,91 \pm 10,44$ no grupo controle (média $\pm$ DP), $p < 0,003$, Teste T-Student.

Na avaliação da qualidade de vida das crianças, do ponto de vista dos pais, através do PedsQL™ para os pais ou cuidadores, observou-se que nas crianças com SPI os valores também foram inferiores: $69,51 \pm 14,34$ vs $87,10 \pm 10,66$, no grupo controle, (média $\pm$ DP), $p < 0,0001$, Teste T-Student.

Quando analisamos a relação entre cada domínio do PedsQL™, nos grupos de SPI e controle, observamos que o aspecto emocional (AEM) ($p < 0,002$)

e a capacidade física foram piores no grupo das crianças com SPI em relação aos controles ($p < 0,003$), Teste *T-Student*.

A dosagem de ferritina sérica foi realizada em 21/22 crianças com SPI. Os valores de ferritina variaram entre 10,9 e 128,0 ng/dl (média = 40,8 ng/dl $\pm$ DP=27,84), sendo inferiores a 75ng/dl em 19/21 crianças, conforme vemos no Gráfico 2 abaixo. Não houve associação entre os baixos níveis de ferritina e a história familiar de SPI, ou correlação entre a idade de início dos sintomas e os níveis de ferritina. Também os níveis de ferritina e os escores nos questionários de sono, de qualidade de vida ou escala de Epworth não mostraram correlação entre si.



Legenda:



Nível sérico de ferritina de 70 ng/dl



Nível sérico de ferritina de 50 ng/dl

GRÁFICO 2: Níveis séricos de Ferritina X Idade em crianças com SPI

Os demais exames bioquímicos foram normais, como mostra tabela 3.

Tabela 3: Exames Bioquímicos em crianças com SPI

Parâmetro Bioquímico	Número de Casos	Média ± DP	Valores de Referência
Hemácias (HM)	19	4,61 ± 0,29	4-6 milhões/ml
Hemoglobina (Hb)	19	13,73 ± 0,91	13-16 g/dl
Hematócrito (Ht)	19	38,53 ± 2,39	42-46%
VCM	19	83,53 ± 1,44	82-92 µ³
CHCM	19	34,97 ± 1,95	32-36 g/dl
HCM	19	30,34 ± 1,80	27-32 pg
Leucócitos	19	6742,11 ± 1674,10	4.000-10.000/ml
Linfócitos	19	2253,10 ± 720,25	45-75%
Monócitos	19	257,21 ± 151,31	3-10%
Bastonetes	19	210,63 ± 101,75	
Segmentados	19	3955,50 ± 1016,05	22-40%
Eosinófilos	19	66,37 ± 81,70	1-5%
Basófilos	19	0	0-2%
Uréia	16	31,44 ± 9,8	10-50 mg/dl
Creatinina	17	0,82 ± 0,19	0,4-1,3 mg/dl
Glicemia	18	76,56 ± 8,60	70-110 mg/dl
Sódio	18	138,10 ± 2,90	136-145 mEq/l
Potássio	17	4,32 ± 0,51	3,5-5,5 mEq/l

Legenda: VCM: Volume Corpuscular Médio; CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média;

HCM: Hemoglobina Corpuscular Média

História familiar positiva para SPI foi encontrada em 22/24 (91,67%) das crianças, sendo mais comumente referida a mãe, irmãos e avós maternas como sendo acometidas pela doença. Os dados demográficos das crianças portadoras de SPI e do grupo controle estão agrupados nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4: Dados das Crianças Portadoras de SPI

Criança (Caso n°.)	Idade (anos)	QSONO	QVCRIANÇA	QVPAIS	EPWORTH	Ferritina (ng/dl)	Ferritina > 50 ng/dl	HF POSITIVA
1	13	58	88	NFF	NFF	19,3	-	+
2	10	45	87	92	7	26,2	-	-
3	8	54	61	72	7	30,1	-	+
4	15	58	59	79	7	NFF	NFF	+
5	13	68	45	57	10	53,8	+	-
6	11	49	83	74	6	68,4	+	+
7	10	47	89	88	2	54,9	+	-
8	13	55	60	55	6	84	+	+
9	8	47	47	75	4	45,3	-	-
10	13	53	72	64	10	22,7	-	+
11	14	50	57	55	10	37,9	-	+
12	9	64	64	84	9	12,8	-	+
13	15	52	75	38	13	16,1	-	+
14	9	81	65	82	7	22	-	+
15	13	61	65	62	7	22	-	-
16	14	42	88	85	7	63,4	+	+
17	14	45	73	73	7	43,1	-	+
18	12	55	76	74	8	28,9	-	+
19	12	61	50	48	4	34,5	-	+
20	12	44	89	82	9	10,9	-	
21	9	45	88	67	3	32,5	-	+
22	14	48	55	54	1	128	+	+
23	12	NFF	NFF	NFF	NF	NFF	NFF	+
24	14	NFF	NFF	NFF	NFF	NFF	NFF	+
Média	11,86	53,72	69,81	67,35	7,07	37,67	28,57	-----

Legenda: QSono: Questionário de Comportamento do Sono em crianças; QV criança: PedsQLTM respondido pelas crianças; QV pais: PedsQLTM respondido pelos pais; Epworth: escala de Epworth modificada para crianças; Ferritina: ferritina sérica; Ferritina > 50 ng/dl: pacientes cujo valor da ferritina sérica foram superiores a 50 ng/dl; HF positiva: pacientes com história familiar de SPI; NFF: Não foi feito

Tabela 6: Dados das Crianças do Grupo Controle

Controle (Indivíduo n°.)	Idade (anos)	QSono	QVCRANÇA	QVPAIS	EPWORTH
1	8	37	65,21	84,78	5
2	9	46	89,13	88,04	8
3	14	47	71,73	100	14
4	13	47	81,52	84,78	8
5	8	31	72,82	86,95	2
6	12	59	95,65	95,65	1
7	14	42	80,43	93,47	6
8	9	39	94,56	90,21	8
9	12	61	65,21	54,34	5
10	6	42	91,3	96,73	3
11	7	37	86,95	95,65	1
12	9	68	72,82	91,3	2
13	14	59	78,26	83,69	16
14	11	71	95,65	83,69	0
15	9	48	96,73	100	0
16	9	50	61,95	73,91	0
17	8	47	81,52	88,04	5
18	7	53	86,95	69,56	0
19	10	42	76,08	81,52	8
20	11	44	85,86	90,21	2
21	10	34	89,13	85,86	10
22	12	40	82,6	97,82	2
Média	10,09	47,45	81,91	87,1	4,81

Legenda: QSono: Questionário de Comportamento do Sono em crianças; QV criança: PedsQL™ respondido pelas crianças; QV pais: PedsQL™ respondido pelos pais; Epworth: escala de Epworth modificada para crianças; NFF: Não foi feito

5. DISCUSSÃO:

As diferentes taxas de prevalência observadas nos estudos epidemiológicos provavelmente decorrem das inúmeras variáveis envolvidas, sendo a definição dos critérios diagnósticos certamente uma das grandes responsáveis. Estudos prévios à padronização proposta pelo GIESPI (13) não apresentavam uma uniformidade quanto aos critérios, o que provavelmente se refletiu nos dados de prevalência. A metodologia empregada na obtenção dos dados também diferiu entre tais estudos, muitos dos quais utilizaram questionários enviados pelo correio e, mais recentemente, pela Internet (14), que não é um meio de comunicação acessível a grande parte da população, mesmo nos países aonde foram utilizados. Tratam-se de métodos mais simples, mas que podem superestimar ou subestimar os valores de prevalência quando comparados ao padrão-ouro de diagnóstico da SPI, a entrevista clínica (7). Em crianças com idade inferior a 12 anos, também temos que considerar quais critérios foram adotados para definição de prevalência: se apenas os dados de SPI definida, ou também os de SPI provável e possível. Outro fator importante é a frequência dos sintomas considerada para determinação da prevalência, isto é, se utilizarmos a prevalência dos sintomas de SPI durante a vida, o valor certamente será maior do que se considerarmos apenas os pacientes que manifestaram os sintomas no último mês.

Nosso estudo foi desenhado para que pudéssemos abranger toda população escolar matriculada no ensino fundamental, isto é crianças na faixa etária entre 7 e 12 anos. Desta forma foi optada pela abordagem das crianças em seu ambiente escolar, em uma primeira etapa e, após o diagnóstico das crianças portadoras de SPI, o prosseguimento das avaliações junto com os pais e cuidadores na Unidade Básica de Saúde de Cássia dos Coqueiros. Conseguimos obter uma taxa de resposta de 80%, considerada adequada para estudos epidemiológicos populacionais, apesar da amostra populacional não ter sido grande, pelas próprias características da localidade aonde foi realizado o estudo, isto é, uma cidade com pequeno contingente populacional.

A aplicação dos critérios do GIESPI (13) e de Peterson (15) de forma individual e sua reaplicação na presença dos pais ou cuidadores foi importante para se evitar casos falsos-positivos. Desta maneira acreditamos ter excluído indivíduos portadores de patologias articulares, câimbras noturnas e desconforto posicional, conforme pudemos constatar em nosso seguimento.

Esta é uma grande dificuldade observada pela aplicação de questionários por via indireta – p.e. correio, internet: não é possível discriminar os sintomas adequadamente, especialmente em crianças de faixas etárias menores. Da mesma forma, pudemos observar que 60% das crianças tiveram sua queixa predominantemente no período escolar, antes das dezoito horas, no seu período de maior imobilização diurna. Também achamos que a simples aplicação de questionários pode não contextualizar este fato, aumento significativamente o número de casos falso-negativos.

Achamos que nossos dados de prevalência (6,3%) em crianças puderam refletir a realidade da nossa população e talvez sejam mais realísticos dos que os encontrados nos estudos anteriores de prevalência de SPI em crianças (10, 12, 14).

A observação de maior prevalência em meninas do que em meninos é um dado a ser explorado em estudos genéticos posteriormente. Este ainda é um achado controverso na literatura, visto que os diferentes estudos ora mostram um maior acometimento de meninas, ora não mostram diferenças entre os sexos. No estudo de Laberge, apesar de terem sido adotados os critérios clínicos para adultos, houve um predomínio de meninas em relação a meninos (10). No estudo de Kotagal e Silber (12), apesar de ser um estudo retrospectivo em serviço de referencia de sono, houve um predomínio do sexo feminino sobre o masculino 1,6 vezes. No estudo Peds-REST (14) não houve diferença entre os gêneros. Além disso, as formas mais graves foram mais presentes nos meninos. Talvez pode ter decorrido de uma maior taxa de resposta de meninos entre os casos mais graves. Nosso estudo também mostrou uma maior prevalência de SPI em meninas, o que parece significar uma influência precoce do sexo na fisiopatologia da SPI.

Outra observação importante foi a de que crianças portadoras de SPI não têm maior prevalência de dor do crescimento. Por várias décadas, essa foi uma questão de grande debate, acreditando-se inclusive que a DC seria uma manifestação precoce da SPI. Em artigo de revisão sobre a possível associação entre SPI e DC publicado por Walters (20), em 2002, ele não encontrou padrão consistente nas descrições de SPI e DC nos trabalhos publicados até aquele momento, mesmo quando dor articular era excluída dos critérios de inclusão; também ressaltava que estudos desenhados para avaliar adequadamente tal associação, utilizando os critérios do GIESPI ainda não haviam sido realizados. Já o trabalho de Pichietti e Stevens de 2008 (21), mostrou uma alta prevalência (55,5%) de DC nas crianças e adolescentes portadoras de SPI. Entretanto, este foi um estudo prospectivo que avaliou pacientes oriundos de um ambulatório especializado em distúrbios do sono e, o diagnóstico de DC baseou-se exclusivamente no relato dos pais ou cuidadores de história prévia de desconforto recorrente

em membros inferiores diagnosticada ou informada por estes como sendo DC. Também no estudo Peds-REST(14) a maior prevalência de DC encontrada nas crianças portadoras de SPI (80,6%) em relação às crianças sem SPI (63,2%) baseou-se no relato dos pais sobre uma única pergunta sobre a história atual ou pregressa de DC.

Acreditamos que SPI e DC sejam doenças diferentes acometendo a mesma faixa etária, com vários sintomas semelhantes, mas que, com a adoção dos critérios próprios para ambas entidades, não se torna difícil caracterizá-las independentemente, inclusive quando da sua ocorrência na mesma criança.

Ao observarmos as características semiológicas da SPI nas crianças, a maior frequência de sintomatologia nas crianças ocorreu antes das dezoito horas, sugerindo que a imobilização prolongada decorrente da permanência na sala de aula, é um fator importante no desencadeamento dos sintomas. Pichiatti e Stevens (22) observaram que 44% das crianças apresentavam sintomas na escola, tais como dificuldade de atenção, hiperatividade, dificuldade escolar e sonolência durante a aula. Porém não detalharam se estes sintomas eram acompanhados pela inquietude nos membros inferiores. No estudo Peds-Rest, 47% das crianças e adolescentes com SPI definitiva referiram dificuldade em permanecer sentados a tarde ou noite (14).

Apesar de mais da metade das crianças ter uma frequência de sintomas superior a uma vez por semana, durante a entrevista clínica a maioria apresentava-se assintomática ou com sintomas leves. Esse fato pode dever-se a um curto período de imobilização a que foram expostas durante a entrevista ou mesmo por terem como fator distrativo a própria consulta, exames e testes realizados durante a mesma. Não consideramos o horário em que foram realizadas as entrevistas ou consultas uma das causas de menor incidência de sintomas, uma vez que pudemos observar que nas crianças houve uma preponderância do acometimento diurno em relação ao noturno. Também a variabilidade da frequência dos sintomas, na maioria das crianças, não era diária. Isso pode ter contribuído pela baixa incidência de sintomas durante a entrevista.

A qualidade de sono nas das crianças com SPI mostrou-se inferior à do grupo controle e isso se refletiu em aumento da sonolência diurna, com aumento na pontuação na escala de Epworth, apesar desta não atingir os valores habitualmente considerados anormais. Isso pode fazer com que seja subestimado o prejuízo causado pela SPI, quando consideramos sua influência sobre o sono das crianças. Kotagal e Silber(12) observaram que as crianças com SPI apresentavam insônia (87%), movimentos involuntários durante o sono (31%), fadiga crônica (28%); sonambulismo (9,3%), em análise retrospectiva de prontuários de crianças em

seguimento em serviço pediátrico de sono. Em estudo retrospectivo apenas com crianças e adolescentes diagnosticados com SPI, Pichiatti e Stevens (21) haviam relatado pior qualidade de sono nestes pacientes, caracterizada principalmente por insônia crônica inicial em 89% destes, e sono agitado ou inquieto também em 89% das crianças. A sonolência diurna excessiva esteve presente em 39% das crianças.

Também notamos a pior qualidade de vida percebida pelas crianças e seus pais ou cuidadores. Dentre os domínios avaliados, os que mais influenciaram na pior qualidade de vida foram capacidade física e os aspectos emocionais.

Achamos que uma limitação do nosso estudo foi o pequeno número de casos diagnosticados, apesar da alta prevalência, devido às características da amostra populacional escolhida para o estudo. Este fato limitou a análise da hipersonolência. Assim, observamos uma tendência de diferença entre o grupo controle e das crianças com SPI em relação aos escores de Epworth, em decorrência do pequeno número de casos observados de crianças com SPI.

Não foi realizada a dosagem sérica de ferritina nas crianças do grupo controle por motivos éticos, não sendo assim possível avaliar alguma correlação entre este exame complementar e as demais variáveis.

O estudo mostrou que a Síndrome das Pernas Inquietas em crianças em nosso meio tem uma taxa de prevalência, superior à da síndrome da apnéia obstrutiva do sono na criança (2%) (1) e superior ou semelhante à de algumas parassonias, como terror noturno (2-6%) (1). Além disso, em nenhum dos casos por nós estudados já havia sido feito o diagnóstico prévio deste distúrbio nestas crianças, apesar da alta frequência de seus sintomas, do importante comprometimento na sua qualidade de vida e do sono, da evolução crônica do problema e da alta taxa de acometimento entre seus familiares. Kotagal e Silber (12), já em 2004, em um serviço especializado em distúrbios do sono pediátrico, mostraram que o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de SPI variava de 1,6 anos, nas crianças com SPI definitiva, e 6,5 anos, nas crianças com SPI provável. Nas crianças avaliadas por de Pichiatti e Stevens (21), em uma clínica especializada para distúrbios do sono, o tempo médio entre o intervalo do início dos distúrbios do sono e a realização do diagnóstico de SPI foi de 11,6 anos, sendo que o diagnóstico definitivo de SPI ocorreu aproximadamente 4 anos após a avaliação inicial para a queixa de distúrbio do sono.

Em 2003, Eccleston e Malleson (23), alertaram para o fato de que a dor crônica e recorrente em crianças e adolescentes tem prevalência atualmente conhecida superior a 15%, predominando no sexo feminino e cujos principais tipos são: cefaléia, dor abdominal e

musculoesquelética. Durante o tempo gasto com a investigação diagnóstica, a criança ou adolescente ficam sem manejo adequado da dor; o medo e a frustração geralmente são alimentados por diagnósticos imprecisos como os de “dor funcional” ou “psicossomática” e aumentam o estresse familiar. Além disso, o paciente pode vir a desenvolver sintomas de ansiedade, distúrbios do sono, maior absenteísmo na escola, retração social e incapacidade física crônica. Sua família pode apresentar desagregação ou disfunção familiar. Infelizmente os efeitos sobre a criança são multifatoriais e dificilmente cedem sem o tratamento adequado da causa da dor crônica.

Vemos assim que é possível realizar o diagnóstico de uma doença potencialmente tratável ainda na infância, apenas com a entrevista clínica e, quando necessário, ter como método diagnóstico suplementar um exame de fácil acesso à maior parte da população e também de baixo custo – a dosagem sérica da ferritina. Este exame também pode vir a ser útil no acompanhamento do tratamento das crianças, assim como já é feito em adultos. Desta forma será possível tentar melhorar a qualidade de sono e qualidade de vida das crianças e adolescentes portadores da Síndrome das Pernas Inquietas.

Nosso estudo trouxe importantes informações sobre a prevalência da SPI em crianças em nosso meio e suas características clínicas, em alguns aspectos como, ocorrência diurna durante a imobilização na escola, piora da qualidade do sono, piora da qualidade de vida, uma alta associação com a história familiar e baixos níveis de ferritina.

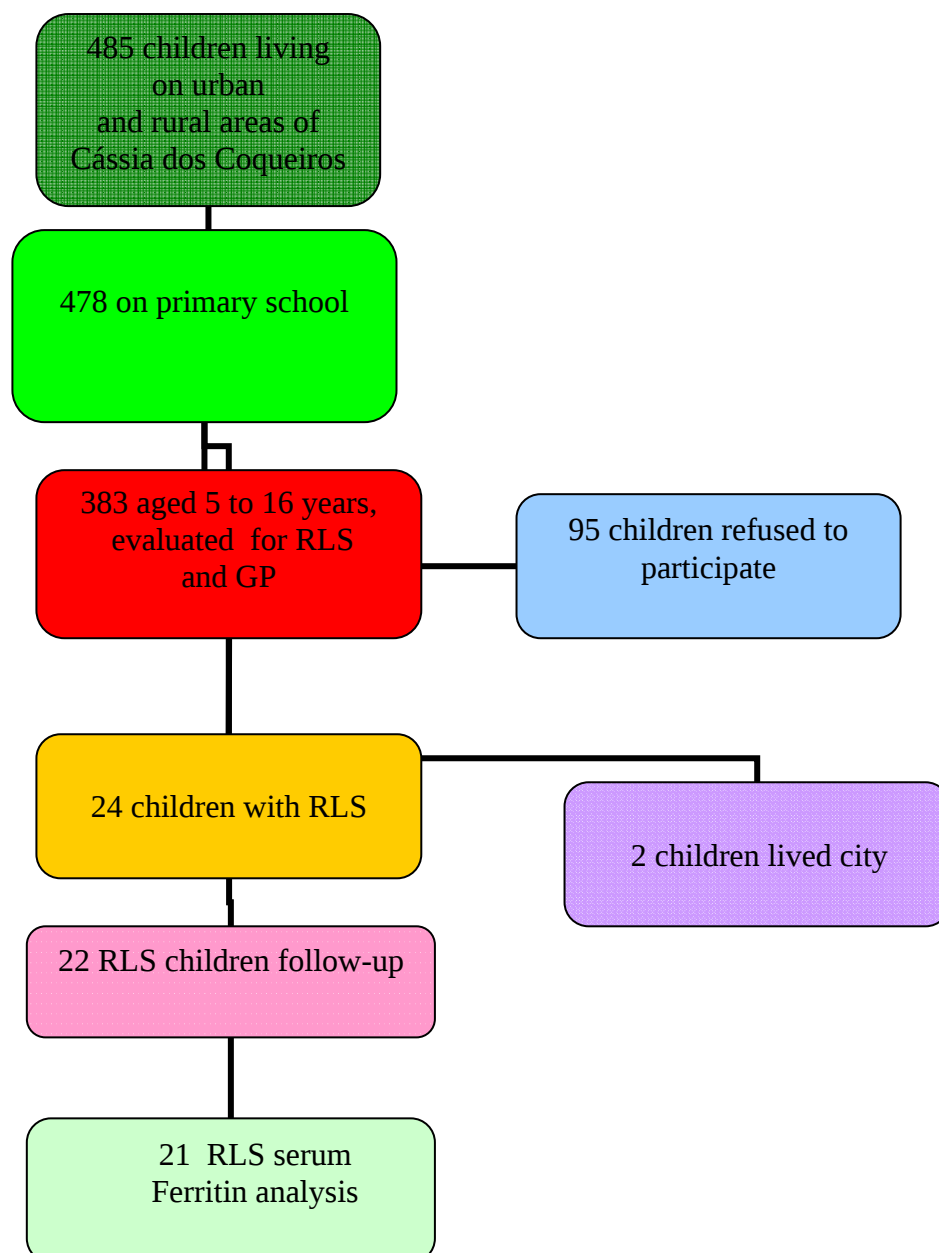
O acompanhamento das crianças acometidas em relação à evolução natural da doença e o comportamento clínico dos pacientes nos casos não tratados ou que iniciaram suplementação de sulfato ferroso por via oral, serão de importância em nosso meio, visto termos ainda poucas informações sobre a evolução da SPI em crianças a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF SLEEP DISORDERS. SECOND ed. WESTCHESTER, ILLINOIS, USA: AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE; 2005.
2. Coccagna G, Vetrugno R, Lombardi C, Provini F. Restless Legs Syndrome: an historical note. *Sleep Medicine* 2004;5:279-283.
3. Hening W.A. SUBJECTIVE AND OBJECTIVE CRITERIA IN THE DIAGNOSIS OF THE RESTLESS LEGS SYNDROME. *SLEEP MEDICINE* 2004;5:285-292.
4. Hening W.A A, R. P., Walters A.S, Pichietti D., Trenkwalder C., Montplaisir 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 Medicine* 2003;4:101-119.
5. Allen R.P. WAS, Montplaisir J., Hening W., Myers A., Bell J.T., Ferini-Strambi, L. Restless Legs Syndrome Prevalence and Impact. *Arch Intern Med* 2005;165:1286-1292.
 6. Walters S.A PDL, Ehrenberg B.L., Wagner M.L. Restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Pediatric Neurology* 1994;11:241-245.
 7. Zucconi M, Ferini-Strambi L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004;5(3):293-9.
 8. Eckeli A, Dach, F, Gitaí, L, Sander, HH, Passos, AD, Prado, GF, Fernandes, RMF. Restless Legs Syndrome: A Community-Based Case-Control Study. *Sleep* 2009;32(Abstract Supplement):A301, 0923.
 9. Walters S.A HK, Maltzman J et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the night-walkers survey. *Neurology* 1996;46:92-95.
 10. Laberge L. TRE, Vitaro F., Montplaisir J. Development of Parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics* 2000;106:67-74.
 11. Kinkelbur JH, J.; Hellwig, M. Frequency of RLS Symptoms in Childhood. *Somnologie* 2003;7 (Suppl 1)(86(v)):34.
 12. Kotagal S, Silber MH. Childhood-onset restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2004;56(6):803-7.
 13. 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):121-32.
 14. Picchietti D, Allen RP, Walters AS, Davidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents--the Peds REST study. *Pediatrics* 2007;120(2):253-66.
 15. Peterson H A. Growing Pains. *Pediatric Clinics of North America* 1986;33:1365-1372.
 16. Batista BHBNML. Validação para Língua Portuguesa de Duas Escalas para Avaliação de Hábitos e Qualidade de Sono em Crianças. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology* 2006;12(3):143-148.
 17. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14(6):540-545.
 18. Melendres CL, JM; Rubin, ED; Marcus, CL. Daytime Sleepiness and Hyperactivity in Children With Suspected Sleep-Disordered Breathing. *Pediatrics* 2004;114:768-775.
 19. Varni J.W LCA, Burwinkle T.M. How young children reliably and validly self-report their health-related quality of life: An analysis of 8,591 children across age subgroups with the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007;5(1):1-13.
 20. Walters AS. Is there a subpopulation of children with growing pains who really have Restless Legs Syndrome? A review of the literature. *Sleep Med* 2002;3(2):93-8.
 21. Picchietti DL, Stevens HE. Early manifestations of restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Sleep Med* 2008;9(7):770-81.
 22. Picchietti DL, Stevens HE. Early manifestations of restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Sleep Med* 2007.
 23. Eccleston C. M, P. Managing chronic pain in children and adolescents. *BMJ* 2003;326:1408-1409.

ANEXO A



FLOWCHART 1: Study design

TITLE: Growing Pains: an epidemiological study in Brazil.

AUTHORS:

Heidi Haueisen Sander, MD, MsC ^a; Alan Luiz Eckeli, MD ^a; Afonso Diniz Costa Passos, MD, PhD ^b; Regina Maria França Fernandes, MD, PhD ^a

a Department of Neuroscience and Behavior Sciences - Neurology Division, Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, Brazil.

b Department of Social Medicine, Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, Brazil.

KEY WORDS: growing pains, restless legs syndrome, prevalence

This study was supported by FAPESP: 08/57325-0

The authors have no conflict of interest to disclosure.

Email: Heidi Haueisen Sander: hhsander@hotmail.com

Hospital das Clínicas da FMRP-USP

Neurosciences and Behavior Sciences Department- Division of Neurology

Avenida Bandeirantes, CEP: 14048-900

Phone: 55-16- 36022828;

Fax: 55 – 16 - 3602

ABSTRACT

OBJECTIVES

Growing Pains (GP) are a type of limb pain described as early as the 17th century. Nevertheless, their prevalence, pathophysiological mechanisms and associations are still poorly understood. The objective of this study was to analyze the prevalence of GP in a population of school-aged children using the most commonly used diagnostic criteria for GP. We further aimed to identify any association between GP and restless legs syndrome (RLS).

METHODS

We performed an epidemiological study by means of face-to-face interviews, using Peterson's criteria for GP and the National Institutes of Health (NIH) criteria for RLS in children between 5 and 16 years of age. This group of children represent approximately 27% of the population of Cássia dos Coqueiros in São Paulo, Brazil. All of the children were regularly attending primary school at the time of the interviews.

RESULTS

A total of 478 children were attending primary school at the time of this study, and 383 children (80.12%) were interviewed. The prevalence of GP was 23.8%, with a predominance girls. RLS was diagnosed in 29% of children.

CONCLUSIONS

This is the first epidemiological study of GP in which the most commonly used diagnostic criteria were employed and cases of RLS, another very common disease that causes discomfort in limbs, were excluded. In that manner, it was possible to identify both RLS and GP. We found no correlation between RLS and GP among children in this study. Although the pathophysiological mechanisms underlying GP are poorly understood, it seems to be different for both entities as many of their characteristics are been elucidated

INTRODUCTION

The first reference to Growing Pains (GP) was made by Duchamps in 1823 in his study entitled "Maladies de la Croissance", in which he concluded that a great number of limb pains or aches in children or adolescents are due to growing [1]. Peterson [2] proposed the diagnostic criteria for GP as including intermittent pain of mild to moderate intensity originating from the muscles of thighs, calves or the region behind the knees bilaterally without joint involvement. The pain begins in the late afternoon, worsens at night, and is enhanced by rest, similar to restless legs syndrome (RLS). Further, the pain begins the day after physical exercise, similar to pain induced by muscle fatigue.

Upon clinical examination, children with GP appear normal, and laboratory tests, such as complete blood count, rheumatologic tests and x-rays of the limbs [2, 4], are also normal. A 2007 study in Iran [5] demonstrated that children with a clinical diagnosis of GP had laboratory test results in the normal range (complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, alkaline phosphatase and rheumatoid factor), which were not significantly different from the control group. The authors concluded that these tests are not necessary for diagnostic purposes in healthy children with typical GP complaints and normal physical examination.

During the 1940's, Hawksley carried out studies in England that suggested GP may be secondary to a rheumatic condition [2]. Since then, the pathophysiological mechanisms of GP have been a matter of debate.

More recently, it has been proposed that post-fatigue muscle spasm can cause GP [3].

Since the 1970's, epidemiological studies of GP have been performed, and the reported prevalence has varied from 2.6% to 49.4% [6]. Oster and Nielsen [9] observed a GP prevalence of 15.47% in 1972, Abu-Arefeh and Russel [10] reported a prevalence of 2.6% in 1996, Oberklaid and colleagues found a prevalence of 11.3% in 1997, and Evans and colleagues reported a GP prevalence of 36.9% in 2004 [6].

The objective of this study was to analyze the prevalence of GP in a population of school-aged children using the diagnostic criteria of Peterson [2]. Furthermore, we asked whether there was any association between GP and RLS [7].

PATIENTS AND METHODS

Ethical approval for the present study was given by the Commission of Ethics in Research of the University Hospital of Ribeirão Preto School of Medicine – University of São Paulo, Brazil, and informed written consents of parents or caretakers and children were provided for all participating children.

Clinical interviews were conducted between February and June of 2008 at primary schools in the city of Cássia dos Coqueiros, São Paulo, Brazil. According to the Brazilian Census taken in 2007 the population of São Paulo was 2706, and 26.97% were children between 5 and 19 years of age. Using the standard questionnaire created for this study, the main investigator performed a face-to-face semi-structured interview of children between 5 and 16 years of age living in urban and rural areas.

The questionnaire was designed to collect demographic and socio-economic data and to address the National Institutes of Health (NIH) diagnostic criteria for RLS and the Peterson's diagnostic criteria for GP if the child had experienced pain in the last year.

The Kolmogorov-Smirnov test was used to define the distribution of data, and variables with a normal distribution were analyzed by a Student's t-test. Categorical variables were analyzed with the chi-square test (X^2). Data banking and statistical analyses were carried out using the SPSS program, version 13.0.

RESULTS

During the study, 478 children were attending elementary school in Cássia dos Coqueiros city, a town of approximately 3000 inhabitants. Four children refused to participate and 91 did not return the informed

written consent of parents or caretakers (Flowchart 1). A total of 383 (80.12%) children were interviewed, 192 of which were female (50.1%) and 50% were Caucasian.

The diagnosis of GP was made in 91 children, with a prevalence of 23.8%. Females (54) were more affected than males (59.3 x 40.7%; χ^2 test, $p=0.044$). The ages of affected children ranged from 6 to 15 years (Figure 1), with a mean of 10.28 years ($SD \pm 2.41$ years), and analysis of ethnicity showed 46 (50.5%) of the affected children were Caucasian. RLS was diagnosed in 7 (29%) of the affected children (Table 1).

DISCUSSION

The term *Growing Pains* is considered a misnomer, and there has recently been a proposal to change it to “recurrent limb pain in childhood” [1,3].

The pathophysiology of GP is still under debate because the growth process is thought to be too slow and imperceptible to plausibly cause pain [2]. In addition, association between rheumatologic diseases, orthopedic problems and muscle contraction is not totally accepted [3], probably because GP is multifactorial. Furthermore, vascular changes, measured in a scintilographic perfusion study, have also not been found [8].

Likewise, the prevalence of GP is controversial. Oster and Nielsen [9] observed a 15.47% prevalence among 2178 children and adolescents from 6 to 19 years of age, excluding the diagnosis of arthritis and other causes of limb pains, and in 40% of children the pain occurred around the noon hour. In 1996, Abu-Arefeh and Russel [10], studying 2165 children between ages 5 and 15 years, found that 2.6% of them had recurrent pain with greater than 2 episodes/year, each lasting for greater than 72 hours. Finally, in 1997, Oberklaid and colleagues found a GP prevalence of 11.3% among 1605 children [1]. Evans and colleagues, in 2004, reported a GP prevalence of 36.9% in children aged 4 to 6 years old that attended urban and rural schools in Australia. In this study, the diagnostic criteria of Peterson [2] were used with questionnaires sent to children's parents, and the response rate to the questionnaires was 58.8%. Of note, the criteria of RLS were not considered, so it is possible that some of the reportedly GP-affected children would have met the diagnostic criteria of RLS. Such data discrepancy may result from examining a variety of ethnic populations and age groups as well as using different diagnostic criteria, which may result in misinterpretation based on variability in temporal duration of the pain, inclusion of joint pain and lack of RLS exclusion in the diagnostic criteria.

This is the first epidemiological study of GP in which the accepted diagnostic criteria of GP [2] were used and the NIH diagnostic criteria [7] were applied to exclude cases of RLS, which is another very common disease that causes discomfort in limbs. Using this approach, it was possible to identify both disease entities. The diagnosis of RLS was later confirmed through a second interview performed with both children and their parents.

One limitation of our study is that we did not analyze the frequency and intensity of pain. Because we relied on the children's memory of pain episodes, we believe the data would be unreliable. In addition, the diagnostic criteria of GP did not include the number of pain episodes or the duration of episodes in hours because we do not accept these measures as exclusion criteria, as others have. Furthermore, laboratorial tests were not performed on healthy children because it was previously demonstrated that these measures are unnecessary for a diagnosis of GP.

We share the impression of Walters [1], who found no similarities in the description of symptoms for GP and RLS during infancy. Echoing Walters, we consider it improbable that all patients with GP also had RLS. It is likely that the two disorders are unrelated, even though they share many similarities, such as age of onset, normal physical examination and time of day during which pains occur.

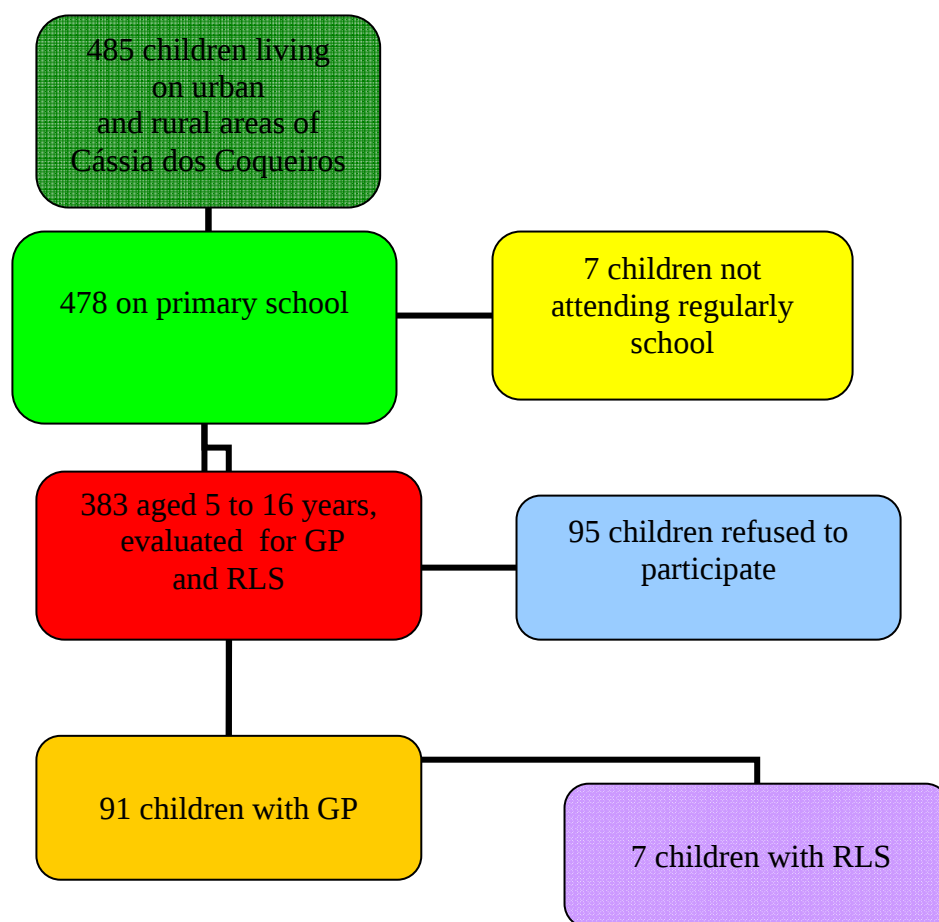
CONCLUSION

The limb pains that meet the criteria for GP are very prevalent among children (23.8%) and are distinct from that of RLS. As such, we found no relation between GP and RLS in the children examined in this study. Further studies are necessary to identify the pathophysiological mechanism of GP, which will likely differ from the pathophysiological mechanisms of RLS because many clinical differences exist between the two, including epidemiological features.

REFERENCES

1. Walters S.A, *Is there a subpopulation of children with growing pains who really have restless legs syndrome. A review of the literature.* Sleep Medicine, 2002: p. 93-98.
2. Peterson H A, *Growing Pains.* Pediatric Clinics of North America, 1986. **33**: p. 1365-1372.
3. Goodyear-Smith, F.A., B., *Growing Pains.* British Medical Journal, 2006. **333**: p. 456-457.

4. Macarthur, C.W., J.G.; Srivastava, R.; Rosser, W. Feldman, W., *Variability in physicians' reported ordering and perceived reassurance value of diagnostic tests in children with "growing pains"*. Archives of Pediatrics & Adolescents Medicine, 1996. **150**(10).
5. Asadi-Pooya, A.A., Bordbar, M.R., *Are laboratory tests necessary in making the diagnosis of limb pains typical for growing pains in children?* Pediatrics International, 2007. **49**: p. 833-835.
6. Evans A.M., S.S.D., *Prevalence of 'Growing Pains' in young children*. The journal Of Pediatrics, 2004: p. 255-258.
7. Hening W.A, A.R.P., Walters A.S, Pichiatti D., Trenkwalder C., Montplaisir 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 Medicine, 2003. **4**: p. 101-119.
8. Hashkes, P.H.G., M.; Oren, V.; Friedland, O.; Uziel, Y., *"Growing Pains" in children are not associated with changes in vascular patterns in painful regions*. Clinical Rheumatology, 2005. **24**: p. 342-345.
9. Oster, J.N., A., *Growing pains. A clinical investigation of a school population*. Acta Paediatrica Scandinavica, 1972. **61**: p. 329-334.
10. Abu-Arafeh, I.R., G., *Recurrent limb pain in schoolchildren*. Archives of Diseases in Child, 1996. **74**: p. 336-339.



FLOWCHART 1: GP study design and results

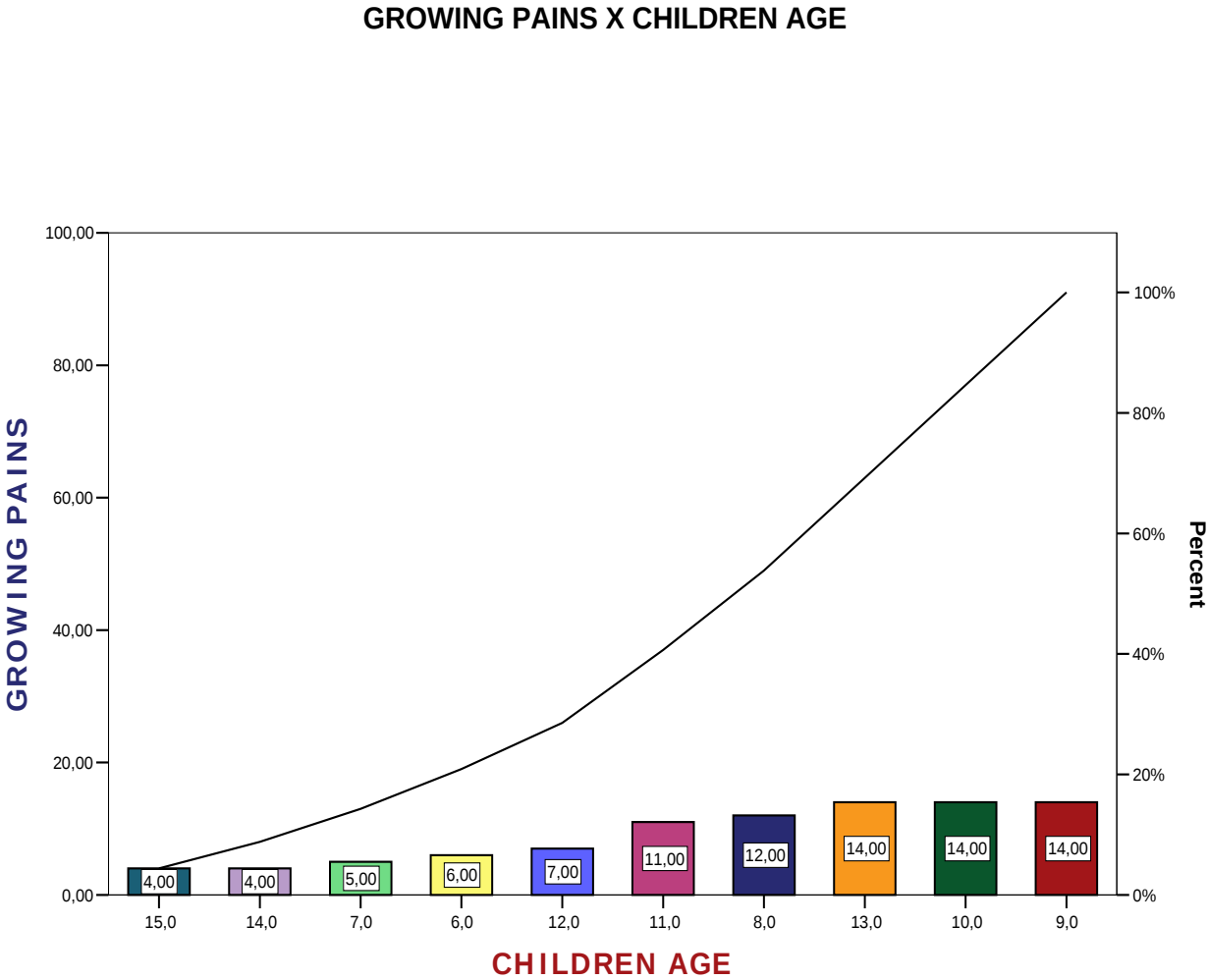


FIGURE 1: Growing Pains and Children Age Distribution

TABLE 1: Distribution of Frequencies

	POPULATION	GP	X ²
AGE (Mean ± SD)	9.98 (2.52)	10.28 (2.41)	P=0.233
GENDER (girls)	192 (50.1%)	54 (59.3%) (*1)	P=0.044 (*1)
RLS (n)	24	7	P=0.52
ETHNIC (White) (%/n)	50% (191)	50.5% (46)	P=0.904
TOTAL	383	91	

Legend: GP: Growing Pains; X²: chi-square test; RLS: Restless legs Syndrome; (*1): level of significance considered was p=0.05.

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](#)