

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

KAREN DOS SANTOS FERREIRA

**Estudo epidemiológico sobre
Síndrome das Pernas Inquietas e Migrânea**

Ribeirão Preto - SP

2010

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

KAREN DOS SANTOS FERREIRA

**Estudo epidemiológico sobre
Síndrome das Pernas Inquietas e Migrânea**

Dissertação apresentada ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas

Área de Concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Speciali

Ribeirão Preto - SP

2010

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER 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

Ferreira, Karen dos Santos

Estudo epidemiológico sobre síndrome das pernas inquietas e migrânea. Orientador: Speciali, José Geraldo. Ribeirão Preto, 2010.

83p. il. 30cm.

Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ USP, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento Área de concentração: Neurologia

1. Migrânea 2. Síndrome das Pernas Inquietas

Nome: Ferreira, Karen dos Santos

Título: Estudo epidemiológico sobre Síndrome das Pernas Inquietas e Migrânea

Dissertação de Mestrado apresentada ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas
Área de Concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Speciali

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedico este trabalho à minha família:
aos meus pais, Conceição e Paulo Sérgio,
aos meus irmãos, Liven e Thiago, e ao
meu avô César, pelo apoio, carinho e
expectativas depositadas. Sem vocês não
haveria sentido.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar ao Professor José Geraldo Speciali pelo apoio, incentivo e ensinamentos que possibilitaram realizar este estudo. Acima de tudo, seu exemplo me faz crescer a cada dia.

Ao amigo Alan Eckeli, neurologista do Serviço de Neurofisiologia e Sono, pela ajuda neste projeto, em todos os momentos.

À querida Estela Cristina Carneseca, do CEMEQ - Departamento de Estatística, pela paciência e ensinamentos na análise dos dados.

Ao amigo José Rogério Calil Nader, meu maior entusiasta e incentivador.

Às amigas Juliana Brunelli Secchin Algemiro e Carolina Pinto de Souza por partilharem os bons e maus momentos durante este período.

Aos funcionários do Hospital das Clínicas, pela ajuda e disponibilidade na coleta dos dados.

“Il n’y a qu’une douleur qu’il soit facile de supporter, c’est la douleur des autres.”

René Leriche (1879–1955)

Epigrafe da tese de doutoramento de Karl Ekbohm

RESUMO

FERREIRA, K. S. **Estudo epidemiológico sobre Síndrome das Pernas Inquietas e Migrânea**. Dissertação (Mestrado). Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2010

A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) é uma doença com sintomas sensitivos e motores com prevalência entre 2,5 e 10% na população caucasiana. Sua patofisiologia envolve uma disfunção do sistema dopaminérgico de neurotransmissores. A migrânea também é uma doença influenciada por mecanismos dopaminérgicos. Desenvolvemos um estudo para avaliar uma possível associação entre migrânea e SPI. Selecionamos os sujeitos entre funcionários do Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Brasil. Pacientes com migrânea (n= 72) e controles pareados por sexo e idade (n=72) foram incluídos e uma entrevista foi realizada baseada em um questionário estruturado. Foram avaliados os dados clínicos, demográficos, diagnóstico de SPI pelos critérios do Grupo Internacional para Estudo da Síndrome das Pernas Inquietas (GIESPI), Inventário de Depressão de Beck. SPI foi mais prevalente no grupo de migranosos que no grupo controle [25% vs 8%; p= 0,01, odds ratio 3,67 (1,36; 9,88)]. Não houve significância na associação migrânea, SPI e outras comorbidades como diabetes, anemia, obesidade e uso de medicações, neste estudo. O tipo de migrânea (com e sem aura) e história familiar não foram diferentes entre os grupos com e sem SPI. As pontuações no Inventário de Beck (depressão) foram mais altas para os pacientes com migrânea em associação com SPI (p = 0,04).

Palavras-chave: migrânea, síndrome das pernas inquietas, dopamina

ABSTRACT

FERREIRA, K. S. **Epidemiologic study about Restless Legs Syndrome and Migraine**. Dissertation (Master). Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2010

Restless Legs Syndrome (RLS) is a sensorimotor disorder with prevalence between 2,5% and 10% in white population. The pathophysiology of RLS involves a dysfunction of the dopaminergic neurotransmitter system. Migraine attacks may also be influenced by dopamine. We developed a study to evaluate a possible association between migraine and RLS. Patients were recruited among the employees of the Clinic Hospital – Medical School of Ribeirão Preto – University of São Paulo, Brazil. We interviewed employees with migraine (n = 72) and a control group without migraine (n=72) matched by sex and age , aiming to diagnose RLS according to the International RLS Study Group criteria. We registered clinical and demographic data in a structured form, and all participant answered the Beck's Depression Inventory. RLS frequency was significantly higher in patients with migraine than in control subjects [25% vs 8%; p = 0.01; odds ratio 3.67 (1.36; 9.88)]. There was no significant association between migraine, RLS and other comorbidities like diabetes, obesity, anemia and drugs used in that study. The type of migraine (with aura or not) and family history did not differ between RLS and control groups. Depression score as measured by Beck's Inventory was more frequent in migraine patients with RLS (p =0,04).

Keywords: migraine, restless legs syndrome, dopamine

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Fluxograma de inclusão	28
Gráfico 2 - Migrânea e Síndrome das Pernas Inquietas	34
Gráfico 3 - Idade nos grupos Migrânea e Controle, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas	35
Gráfico 4 - Gênero nos grupos Migrânea e Controle, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas	36
Gráfico 5 - Etnia nos grupos Migrânea e Controle, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas	39
Gráfico 6 - IMC nos grupos Migrânea e Controle, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas	41
Gráfico 7 - Escala de gravidade da Síndrome das Pernas Inquietas	48
Gráfico 8 - Sintomas psiquiátricos nos grupos Migrânea e Controle, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas	52
Gráfico 9 - Boxplot da pontuação no Inventário de Beck, nos grupos Migrânea e Controle, com e sem Síndrome das pernas Inquietas.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Presença da Síndrome das Pernas Inquietas em participantes Migranosos e Controles.....	33
Tabela 2 - Migranosos e Controles, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas, com relação à idade	35
Tabela 3 - Migranosos e Controles, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas, com relação ao gênero	36
Tabela 4 - Migranosos e Controles, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas, com relação ao estado civil	37
Tabela 5 - Migranosos e Controles, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas, com relação à escolaridade	38
Tabela 6 - Migranosos e Controles, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas, com relação à etnia	39
Tabela 7 - Migranosos e Controles, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas, com relação ao IMC > 25	40
Tabela 8 - Características da Migrânea	43
Tabela 9 - Pontuação no Inventário de Beck nos indivíduos migranosos e controles.....	43
Tabela 10 - Presença de aura nos indivíduos com Migrânea, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas	44
Tabela 11 - Duração, freqüência e intensidade da dor da migrânea, nos grupos com e sem Síndrome das Pernas Inquietas.....	44
Tabela 12 - Características da Síndrome das Pernas Inquietas	46
Tabela 13 - Escala de gravidade da Síndrome das Pernas Inquietas	47

Tabela 14 - História familiar na Síndrome das Pernas Inquietas, nos grupos com e sem Migrânea	49
Tabela 15 - Pontuação na Escala de gravidade da SPI e Inventário de Beck nos grupos Migrânea e Controle	49
Tabela 16 - Comorbidades e hábitos nos migranosos e controles, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas	51
Tabela 17 - Sintomas psiquiátricos relatados pelos migranosos e controles, com e Sem Síndrome das Pernas Inquietas	52
Tabela 18 - Sintomas depressivos relatados pelos migranosos e controles, com e Sem Síndrome das Inquietas	53
Tabela 19 - Sintomas ansiosos relatados pelos migranosos e controles, com e Sem Síndrome das Pernas Inquietas	53
Tabela 20 - Pontuação no Inventário de Beck, nos grupos Migrânea e Controle, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

USP	Universidade Estadual de São Paulo
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HC- FMRP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo
SPI	Síndrome das Pernas Inquietas
PET	Positron Emission Tomography
SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomography
IRLSSG	International Restless Legs Syndrome Study Group
GIESPI	Grupo Internacional de estudo da Síndrome das Pernas Inquietas
IMC	Índice de massa corporal
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IRC	Insuficiência renal crônica
IMC	Índice de massa corporal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS.....	15
1.1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	16
1.1.2 FISIOPATOLOGIA	16
1.1.3 DIAGNÓSTICO	18
1.1.4 EXAMES COMPLEMENTARES	19
1.1.5 TRATAMENTO.....	20
1.2 MIGRÂNEA	20
1.2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	21
1.2.2 FISIOPATOLOGIA	21
1.2.3 DIAGNÓSTICO	22
1.2.4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	22
1.2.5 TRATAMENTO.....	23
1.3 COMORBIDADE MIGRÂNEA E SPI	23
1.4 JUSTIFICATIVA	25
2 OBJETIVOS	26
3 SUJEITOS E MÉTODOS	27
3.1 DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	29
3.2 DIAGNÓSTICO DE SPI CONFORME O GRUPO INTERNATIONAL PARA ESTUDO DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS (GIESPI).....	30
3.3 AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA SPI	30
3.4 CARACTERÍSTICAS DOS SINTOMAS DA SPI.....	30
3.5 CARACTERÍSTICAS DOS SINTOMAS DA MIGRÂNEA	31
3.6 AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO CONFORME INVENTÁRIO DE BECK.....	31
3.7 TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO	31
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
4 RESULTADOS	33
4.1 MIGRÂNEA E SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS	33
4.2 CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS E EPIDEMIOLÓGICAS GERAIS.....	34
4.3 CARACTERÍSTICAS DA MIGRÂNEA.....	41

4.3.1 CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DA MIGRÂNEA NOS INDIVÍDUOS COM E SEM SPI	44
4.4 CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS	45
4.4.1 CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS NOS INDIVÍDUOS COM MIGRÂNEA E CONTROLES	49
4.5 COMORBIDADES E HÁBITOS NOS PARTICIPANTES COM MIGRÂNEA E CONTROLES, COM E SEM SPI.....	50
5 DISCUSSÃO	55
6 CONCLUSÕES	61
REFERÊNCIAS.....	62
ANEXOS	69
ANEXO A - COMITÊ DE ÉTICA.....	69
ANEXO B - CRITÉRIOS PARA MIGRÂNEA.....	70
ANEXO C - ESCALA DE GRADUAÇÃO DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS DO GRUPO DE ESTUDO INTERNACIONAL DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS	71
ANEXO D - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK	73
APÊNDICES	75
APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO APLICADO	75
APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO DE CEFALÉIA.....	78
APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	81
APÊNDICE D - OUTRAS TABELAS	82

1 INTRODUÇÃO

1.1 SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS

A Síndrome das Pernas Inquietas foi descrita pela primeira vez em 1672 por Sir Thomas Willis, médico e anatomista inglês, que relatou o caso de um paciente que apresentava sintomas de desconforto nos membros inferiores interferindo no sono.¹ Em 1944, Ekbom, na Suécia, fez a primeira descrição singular da síndrome.²

Karl-Axl Ekbom foi um neurologista sueco nascido no ano de 1907, notável por vários artigos escritos sobre temas neurológicos. Entre seus interesses estavam o estudo da dor, cefaléias e, especificamente a migrânea. Foi um dos primeiros autores a descrever a cefaléia em salvas (dor de forte intensidade acompanhada de sintomas autonômicos). Em 1944 descreveu um tipo peculiar de “parestesia em membros inferiores”. Baseado em 8 casos, ele publicou um artigo intitulado “Asthenia Crurum Paresthetica” em 1944. Neste artigo ele descreveu as quatro características clínicas essenciais da Síndrome das Pernas Inquietas.^{2,3}

Desde então, esta síndrome tem despertado interesse na área médica, pela sua prevalência e repercussão na qualidade de vida dos pacientes. Estudos que abordam epidemiologia, fisiopatologia, genética e repercussões clínicas estão auxiliando no seu melhor entendimento.⁴⁻⁶

A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) é caracterizada pela urgência de movimentar os membros inferiores associada a um desconforto nos mesmos. A intensidade dos sintomas é maior durante o repouso, no final da tarde e à noite e o alívio dos sintomas é obtido com a movimentação da região acometida. Os sintomas de desconforto referidos correspondem a sensações disestésicas, tais como ardor ou dormência local, sendo frequentemente indescritíveis e mais raramente também descritos como dor. Estes sintomas, relativos à SPI, promovem um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes acometidos, piorando a qualidade do sono, produzindo sonolência diurna e gerando dificuldade de inserção social em atividades que requerem repouso, como viagens, eventos sociais, reuniões de trabalho, além de prejuízos no relacionamento familiar.⁴⁻⁸

1.1.1 EPIDEMIOLOGIA

Estimativas sugerem uma prevalência para SPI de 5 – 10%, parecendo haver diferenças étnicas e geográficas. Foram observadas prevalências reduzidas nos países orientais, como 0,1% em Singapura⁹ e 3,19% na Turquia.¹⁰ Por outro lado, em países ocidentais valores de até 24% foram relatados.¹¹ Em um estudo epidemiológico realizado na cidade de Cássia dos Coqueiros, São Paulo- Brasil, envolvendo 1155 pessoas da população em geral, encontrou-se como prevalência da Síndrome das Pernas Inquietas 7,7%.¹² As diferentes taxas de prevalência observadas nos estudos epidemiológicos provavelmente decorrem de inúmeros fatores, como a definição dos critérios diagnósticos e a metodologia empregada para obtenção dos dados. De uma maneira geral observamos uma maior prevalência de SPI nas mulheres e com o aumento da idade.⁸ Aproximadamente 70% dos casos são formas primárias (geneticamente herdadas ou idiopáticas), sendo o restante dos casos sintomáticos (secundários a outras condições, tais como anemia ferropriva,¹³ neuropatias periféricas¹⁴ e uremia¹⁵). Os movimentos periódicos dos membros parecem ser um marcador biológico para SPI, sendo observados em pelo menos 80% dos pacientes.¹⁶

O primeiro locus genético demonstrando associação com SPI foi mapeado no cromossoma 12q.¹⁷ Pelo menos outros quatro loci foram descritos (14q, 9p, 2q, 20p). Estes achados sugerem uma expressão fenotípica variável resultando em heterogeneidade clínica.¹⁸

1.1.2 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia relacionada à SPI ainda não está completamente elucidada, mas vários estudos têm sido desenvolvidos para esclarecer seus mecanismos. Estabeleceram-se algumas hipóteses, como:

- a) A hipótese dopaminérgica.
- b) A hipótese de alteração do metabolismo do ferro.
- c) A hipótese de ativação cortical.
- d) A hipótese relacionada a mecanismos periféricos.

Um grupo de células dopaminérgicas denominadas A11 localizadas no hipotálamo foi relacionado à SPI. Estas são as únicas células que enviam axônios dopaminérgicos à medula espinhal. Estas células enviam também projeções ao córtex cerebral, sistema límbico e trato intermediolateral e estariam envolvidas no controle inibitório central sobre a medula espinhal. A atrofia ou disfunção destas células poderia desencadear sintomas relativos à SPI e explicaria a resposta ao tratamento dopaminérgico. Poderia também explicar a relação da doença com ritmo circadiano, visto a proximidade delas com o núcleo supra-quiasmático hipotalâmico.⁷

Outra hipótese para relação da SPI com ritmo circadiano seria o envolvimento de células produtoras de melatonina, um marcador do ritmo circadiano. Estas células também estariam relacionadas ao metabolismo do ferro, visto que possuem uma proteína reguladora de ferro em sua membrana, sendo sensíveis a variações deste. Um déficit na produção de melatonina poderia levar a inibição central da produção de dopamina, precedendo os sintomas de SPI à noite.⁷

Técnicas de neuroimagem, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia computadorizada com emissão de fóton único (SPECT), demonstram uma disfunção do sistema dopaminérgico dos pacientes com SPI, suportando a hipótese das células A11.^{19,20,21}

Há dados demonstrando na literatura a relação entre metabolismo de ferro e dopamina. O ferro é co-fator da tirosina-hidroxilase, enzima relacionada à síntese de dopamina, componente do receptor D2 de dopamina e necessário para regular proteína Thy 1, relacionada à liberação de monoaminas.^{22,23} Demonstrou-se uma diminuição da concentração de ferritina e aumento da transferrina no líquido cefalorraquidiano de pacientes com SPI. Acredita-se que a deficiência de ferro poderia estar restrita a algumas áreas específicas (região nigroestriatal e núcleo rubro), alterando qualitativamente a função celular dopaminérgica e não o número de células dopaminérgicas, como em outras doenças degenerativas. Achados de ressonância magnética parecem corroborar esta hipótese, identificando uma redução da quantidade de ferro na substância negra e núcleos da base de pacientes com SPI.^{5,21} Keeffe demonstrou que a deficiência de ferro e outras doenças como neuropatias periféricas são mais frequentes em pacientes com SPI com mais de 50 anos. Por outro lado, história familiar positiva está relacionada aos pacientes mais jovens, com menos de 50 anos. Causas secundárias ocorrem em até 70% dos pacientes com mais de 65 anos com SPI.²⁴

A percepção central da dor poderia também ter um papel na fisiopatogênese da SPI. Observou-se que a ligação a receptores opióides centrais está exacerbada na SPI e relacionada à sua gravidade. Quanto mais graves os sintomas, maior a afinidade de ligação de opióides a receptores centrais.^{7,25}

Outra hipótese seria a falha de inibição motora por comprometimento de vias motoras inibitórias que fazem sinapse na medula espinhal. Estudos neurofisiológicos relacionados ao reflexo H em pacientes com SPI mostraram um incremento da facilitação tardia e diminuição da inibição tardia na eletroneuromiografia indicando alterações do trato espinhal descendente e envolvimento de fibras finas C.⁷

Relata-se também que os impulsos aferentes repetitivos carregados por fibras C e fibras A δ atuam para sensibilização periférica, resultando na deflagração da SPI. Pacientes com SPI apresentam hiperalgesia ao estímulo tátil, que melhora após tratamento com levodopa, provavelmente mediada por sensibilização central.²⁶

1.1.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SPI é exclusivamente clínico, estabelecido pelo International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) e pela Classificação Internacional dos Transtornos do Sono (2005).⁴⁻⁶

Deve ser estabelecido quando há a presença dos quatro critérios abaixo:

- 1) Desejo de movimentar os membros, intenso e irresistível, geralmente associado a parestesias ou disestesias nas pernas. Outros segmentos também podem ser acometidos.
- 2) Piora dos sintomas durante o repouso.
- 3) É aliviada total ou parcialmente por movimentos, tais como caminhar, ou manobras de estímulo sensitivo (massagem, calor).
- 4) Piora no final do dia e à noite.

Os critérios de apoio, que podem auxiliar nos casos duvidosos, também foram estabelecidos:

- 1) Presença de movimentos periódicos dos membros.
- 2) História familiar positiva.
- 3) Resposta a agentes dopaminérgicos.

Em grupos especiais, como crianças e pacientes com demência, deve-se observar sinais indiretos relacionados ao desconforto nos membros e eventualmente avaliá-los através da polissonografia, a fim de verificar a presença de movimentos periódicos dos membros e outros distúrbios do sono.

O diagnóstico diferencial deve ser estabelecido principalmente com outras morbidades tais como: acatisia, neuropatias periféricas, câimbras noturnas, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, tremor, desconforto posicional, “painfull legs and moving toes” e doença vascular periférica. São considerados fatores de risco para SPI: sexo feminino, idade > 50 anos, gravidez, deficiência de ferro, insuficiência renal crônica, neuropatia periférica, doença de Parkinson, diabetes mellitus, fibromialgia, artrite reumatóide e mielopatias.⁴

1.1.4 EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico da SPI é eminentemente clínico, porém, a avaliação laboratorial pode ser relevante na investigação de distúrbios associados. A avaliação do metabolismo do ferro deve ser realizada em todos pacientes com SPI, devendo ser solicitados dosagem de ferritina e índice de saturação da transferrina séricos. Ferritina no líquido cefalorraquidiano é mais específica que ferritina sérica, porém não é realizada rotineiramente. Glicemia, creatinina, TSH, β HCG, dosagem de cálcio e magnésio, vitamina B12 e fator reumatóide podem ser solicitados em situações específicas. Eletroneuromiografia deve ser solicitada na suspeita de neuropatias periféricas associadas. A polissonografia não é rotineiramente indicada, podendo ser solicitada na suspeita de algum outro distúrbio do sono associado ou quando o diagnóstico de SPI é duvidoso, assim a detecção de movimentos periódicos dos membros (PLM) auxiliaria na confirmação do diagnóstico. O TIS (teste de imobilização sugerida) é usado experimentalmente apresentando uma elevada sensibilidade e especificidade.²⁷

A prova terapêutica com levodopa também foi sugerida como critério de suporte ao diagnóstico.⁶ Mais recentemente, exames de neuroimagem têm sido realizados. Foi descrita uma redução dos depósitos de ferro no SNC através da Ressonância Magnética²¹ e do Ultra-som transcraniano.^{28,29} Estudos de RNM funcional e volumetria também foram realizados.³⁰

1.1.5 TRATAMENTO

Está indicado nos casos que apresentem sintomas importantes que interfiram no sono e na qualidade de vida. Quatro classes de medicamentos podem ser utilizadas: agentes dopaminérgicos, opióides, benzodiazepínicos e anticonvulsivantes. Os agentes dopaminérgicos (levodopa, pramipexol) são considerados primeira escolha no tratamento da SPI. A levodopa pode causar maior incidência de rebote e fenômeno da aumentação em comparação com agonistas dopaminérgicos. O fenômeno de aumento (augmentation) caracteriza-se por adiantamento do horário dos sintomas em relação ao quadro inicial da doença e piora dos sintomas com o aumento de dose da medicação, fenômeno conhecido como reação paradoxal. Além disso, geralmente ocorre um aumento da área sintomática.³¹

Outras drogas relatadas no tratamento da SPI seriam a gabapentina, o ácido valpróico, o clonazepan e a oxicodona. Outras medidas não farmacológicas como higiene do sono, exercícios físicos, suspensão de fármacos agravantes da doença, evitar o consumo de cafeína e álcool, o tratamento de doenças associadas a SPI como a anemia, a insuficiência renal e as neuropatias periféricas são indicados.⁴

1.2 MIGRÂNEA

De um modo geral, cefaléia é um sintoma freqüente na população, sendo a sua prevalência ao longo da vida de 93% nos homens e 99% nas mulheres. Estima-se que 5 a 10 % da população procura um médico durante a vida devido a cefaléia.³²⁻³⁵ As principais cefaléias primárias são a do tipo tensional e a migrânea. A migrânea é caracterizada por dor de forte intensidade, latejante ou pulsátil, piorando com as atividades diárias, com duração de 4 a 72 horas, sendo unilateral em 2/3 dos casos, podendo ser acompanhada de sintomas tais como náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia. Pode haver cinco fases detectáveis numa crise típica de migrânea: pródromo ou sintomas premonitórios, aura, cefaléia, sintomas associados (náuseas, fotofobia) e pós-dromo (fadiga, exaustão).³²⁻³⁷

1.2.1 EPIDEMIOLOGIA

Quanto à prevalência, 17% das mulheres e 6% dos homens têm migrânea.³³ O pico de prevalência se situa em torno de 30 a 50 anos e o predomínio é no sexo feminino com proporção de 2,2: 1. Mais de 70 % dos pacientes têm pelo menos um familiar direto acometido. 64% dos pacientes têm migrânea sem aura, 18% com aura, 13% ambas e 5 % aura sem cefaléia.^{36,37}

1.2.2 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da migrânea se baseia numa hiperexcitabilidade cerebral herdada geneticamente, com provável herança poligênica e penetrância incompleta. Foi descrita na migrânea hemiplégica familiar uma mutação na subunidade α 1, do cromossomo 19, relacionada aos canais de cálcio voltagem dependentes tipo P/Q. Isto colocaria esta desordem como uma canalopatia.³⁸

A hiperexcitabilidade cortical poderia ser conseqüência da diminuição do íon magnésio, do aumento de aminoácidos excitatórios (aspartato, glutamato), ou de alterações de canais de cálcio voltagem dependentes.³⁸

A aura seria provocada por uma onda de depressão da atividade neuronal occipital acompanhada por uma onda de oligoemia (Depressão Alastrante de Leão).^{38,39}

A cefaléia seria causada pela ativação trigeminovascular, correspondendo a uma reação inflamatória das meninges. A inflamação seria provocada pela liberação de neurotransmissores, tais como substância P e CGRP, nos vasos das meninges causando aumento da permeabilidade vascular. Há extravasamento de plasma e substâncias inflamatórias como bradicinina, peptídeos vasoativos e óxido nítrico. A aferência trigeminal leva a dor assim desencadeada até o tálamo e posteriormente ao córtex cerebral, onde se torna consciente.³⁸

O paciente migranoso tem uma sensibilidade excessiva a certos estímulos tais como luzes, sons, movimentos e cheiros, que causam crises de migrânea, pois têm neurônios hiperexcitáveis, não presentes na população em geral.⁴⁰⁻⁴³

Sabe-se que há uma alteração na modulação de dor ao nível do tronco cerebral e diencefalo (núcleos dorsal e magno da rafe, *locus ceruleus*), contribuindo para o fenômeno doloroso. Os sintomas associados seriam explicados pela conexão entre o sistema trigeminal e o núcleo salivatório superior e gânglio pterigopalatino e carotídeo. Esta ativação parassimpática é predominante em outras cefaléias primárias como as trigemino-autonômicas (salvas), mas também está presente na migrânea.³⁷⁻⁴¹

A teoria de sensibilização central propõe que uma alteração no processamento do impulso sensitivo ao nível de tronco encefálico (núcleo trigemino-cervical) poderia estar relacionada a características da migrânea, tais como frequência e resposta aos triptanos. Por outro lado, alodínea cutânea seria um marcador objetivo da sensibilização central.⁴⁴

Sensibilização periférica refere-se a neuroinflamação de nociceptores meníngeos trigeminais. Há ativação da cascata inflamatória, receptores tirosinoquinase, canais de sódio e liberação de substância P, aumento do cálcio e glutamato, óxido nítrico e prostaglandinas. Estes dois tipos de sensibilização estariam envolvidos na migrânea.⁴⁴

1.2.3 DIAGNÓSTICO

A Classificação Internacional das Cefaléias⁴⁵ define a migrânea como sendo uma cefaléia recorrente manifestando-se em crises, que duram de 4 a 72 horas. As características típicas da cefaléia são: localização unilateral; caráter pulsátil; intensidade moderada ou forte; exacerbação por atividade física rotineira e associação com náusea e/ou fotofobia e fonofobia.

1.2.4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

- A. Pelo menos 5 crises preenchendo os critérios de B a D
- B. Cefaléia durando de 4 a 72 horas (sem tratamento ou com tratamento ineficaz)

C. A cefaléia preenche ao menos duas das seguintes características:

1. localização unilateral
2. caráter pulsátil
3. intensidade moderada ou forte
4. exacerbada por ou levando o indivíduo a evitar atividades físicas rotineiras (por exemplo: caminhar ou subir escada)

D. Durante a cefaléia, pelo menos um dos seguintes:

1. náusea e/ou vômitos
2. fotofobia e fonofobia

E. Não atribuída a outro transtorno

1.2.5 TRATAMENTO

Divide-se em tratamento da crise e tratamento profilático, recomendado nas crises freqüentes (3 ou mais no mês) ou incapacitantes. Na crise utilizam-se anti-inflamatórios não hormonais, analgésicos simples, antieméticos e triptanos, podendo ser associados. As medicações profiláticas mais utilizadas são betabloqueadores, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina), antiepilépticos (ácido valpróico ou topiramato), bloqueadores dos canais de cálcio e neurolépticos.^{38,46}

1.3 COMORBIDADE MIGRÂNEA E SPI

Foram descritas na literatura várias doenças relacionadas à SPI. Entre elas podemos citar: insuficiência renal crônica¹⁵, diabetes mellitus⁴⁷, neuropatias periféricas⁴⁸, radiculopatias⁴⁹, doença de Charcot Marie Tooth⁵⁰, ataxias espinocerebelares hereditárias⁵¹, fibromialgia⁵² e, mais recentemente, a migrânea.⁵³

A migrânea tem sido associada a distúrbios do sono, como narcolepsia⁵⁴ e movimentos periódicos do sono.^{55,56} Há também relação entre migrânea e outras

doenças extra-piramidais, envolvendo sistema dopaminérgico, tais como Doença de Parkinson⁵⁷ e tremor essencial.⁵⁸

Apesar da escassez de estudos que relacionam migrânea à Síndrome das Pernas Inquietas, existem algumas características na fisiopatologia das duas doenças que poderiam sugerir uma relação entre elas. O ponto inicial seria o envolvimento de mecanismos dopaminérgicos, presentes em ambas. Migranosos são caracterizados como hipersensíveis à dopamina, a qual seria responsável por sintomas como náuseas, irritabilidade e vertigem. As fases premonitória e pós-dromo da crise migranosa envolvem mecanismos dopaminérgicos. A dopamina está também envolvida na vasodilatação de artérias cranianas. Existem 5 tipos de receptores dopaminérgicos, classificados como D1 like (D1 e D5) e D2 like (D2, D3, D4). Sabe-se que drogas que antagonizam receptores D2 atuam positivamente no tratamento da migrânea.^{41,59}

A fisiopatologia da SPI inclui uma disfunção de mecanismos dopaminérgicos e/ou possibilidade de que uma deficiência de ferro possa alterar a função celular de receptores dopaminérgicos D2 em áreas específicas (núcleos da base-região nigroestriatal e núcleo rubro).⁷

Por outro lado, na SPI, poderia haver uma hipersensibilidade dopaminérgica em receptores extra-estriatais, facilitando a migrânea, assim como foi demonstrado na Doença de Parkinson.⁵⁷

O uso de medicações anti-dopaminérgicas (neurolépticos, anti-depressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina) na migrânea também poderia facilitar SPI, mas não parece explicar completamente sua relação.

Rhode et al descreveram 411 pacientes com diagnóstico de migrânea e controles encontrando maior prevalência de SPI nos pacientes com migrânea em relação aos controles (17,3% versus 5,6%).⁵³ Outros fatores relacionados a migrânea e SPI foram descritos, tais como a presença de transtorno depressivo, idade, uso de ergotamínicos (com efeitos colaterais os quais podem simular SPI).⁶⁰

Outro estudo desenvolveu hipóteses para relacionar migrânea e SPI, baseado em três princípios:⁶¹

- 1) Foi descoberta uma mesma origem genética para migrânea sem aura e SPI em uma família italiana, no cromossoma 14q21, codificando uma proteína chamada SIP1 (survival motor neuron interacting protein 1), a qual pode ter participação nas duas doenças.

- 2) Há relação entre migrânea e SPI com fibromialgia.
- 3) Há alteração da excitabilidade cortical em ambos.⁶¹

Foi relatada maior prevalência de SPI e câimbras de membros inferiores nos pacientes com fibromialgia, em comparação com grupo controle. Não há uma base definida para esta associação.⁵² A relação entre fibromialgia e migrânea tem sido descrita há mais tempo, baseando-se no mecanismo de falência serotoninérgica/adrenérgica (baixa atividade no receptor 5HT).⁶²

A maior prevalência de transtornos depressivos em pacientes com migrânea e também com síndrome das pernas inquietas foi descrita na literatura. Ainda não foi esclarecido se a depressão seria um “link” entre estas comorbidades.^{63,64,65} Seria o prejuízo funcional causado pela SPI a causa do transtorno depressivo? Seriam os antidepressivos usados no transtorno de humor a causa da piora dos movimentos relacionados à SPI?

Um estudo evidenciou a relação entre SPI e desordens da modulação central de dor, sugerindo que os pacientes com diagnóstico de SPI teriam mais dor crônica recorrente, por mecanismos de sensibilização central e transtornos de humor.⁶⁰

Sensibilização central foi descrita tanto na migrânea quanto na SPI. Estudos relataram alodínea cefálica ipsilateral durante a crise de migrânea, e ainda alodínea contra-lateral nos membros Isto denotaria sensibilização de neurônios sensitivos de terceira ordem, que recebem impulsos da raiz dorsal do complexo trigemino-cervical.⁶⁶ Por outro lado, alodínea como marcador de sensibilização central, foi também descrita na SPI.^{60,67} Seriam estas comorbidades fatores facilitadores entre si?

1.4 JUSTIFICATIVA

Decidimos investigar a relação SPI e migrânea, pois:

1. a prevalência de SPI na população em geral é elevada
2. alguns poucos estudos sugerem maior prevalência da síndrome em pacientes com diagnóstico de migrânea
3. há uma possível relação entre migrânea, SPI e transtorno depressivo.

2 OBJETIVOS

Objetivo principal:

Determinar a prevalência de SPI numa amostra de pacientes com migrânea.

Objetivos secundários:

Caracterizar a população de pacientes com migrânea e SPI.

Avaliar a gravidade dos sintomas relativos a SPI nessa população.

Avaliar a presença de sintomas depressivos nesta amostra e sua associação com migrânea e SPI.

Avaliar as características específicas da migrânea em pacientes migranosos com e sem síndrome das pernas inquietas.

3 SUJEITOS E MÉTODOS

A pesquisa foi desenvolvida através da entrevista de funcionários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP). O projeto e termo de consentimento informado foram aprovados pelo Comitê de Ética do HC-FMRP-USP (anexo A), processo número 9712-2008. Utilizamos sujeitos de ambos os sexos, com idade entre 21 e 65 anos, que apresentavam migrânea com e sem aura de acordo com os critérios da IHS.

Esta população foi localizada através de uma listagem fornecida pelo Centro de Recursos Humanos do HC-FMRP- USP. Foram distribuídos questionários sobre cefaléia, auto-administrados, em todos os setores do Hospital das Clínicas. Dentre 2500 funcionários, 400 responderam a estes questionários. Destes, localizamos 128 pacientes com cefaléia provavelmente migranosa, que foram entrevistados pela pesquisadora Karen dos Santos Ferreira. Foram excluídos os que não apresentavam migrânea ou não correspondiam aos critérios de inclusão, os que não puderam ser localizados e os que se recusaram a responder à pesquisa. Durante um período de 12 meses foram incluídos 72 sujeitos com diagnóstico de migrânea em vários setores do Hospital. Os controles foram selecionados nos mesmos setores de trabalho dos casos, entre funcionários de mesmo gênero, idade e setor de trabalho, sem diagnóstico de migrânea.

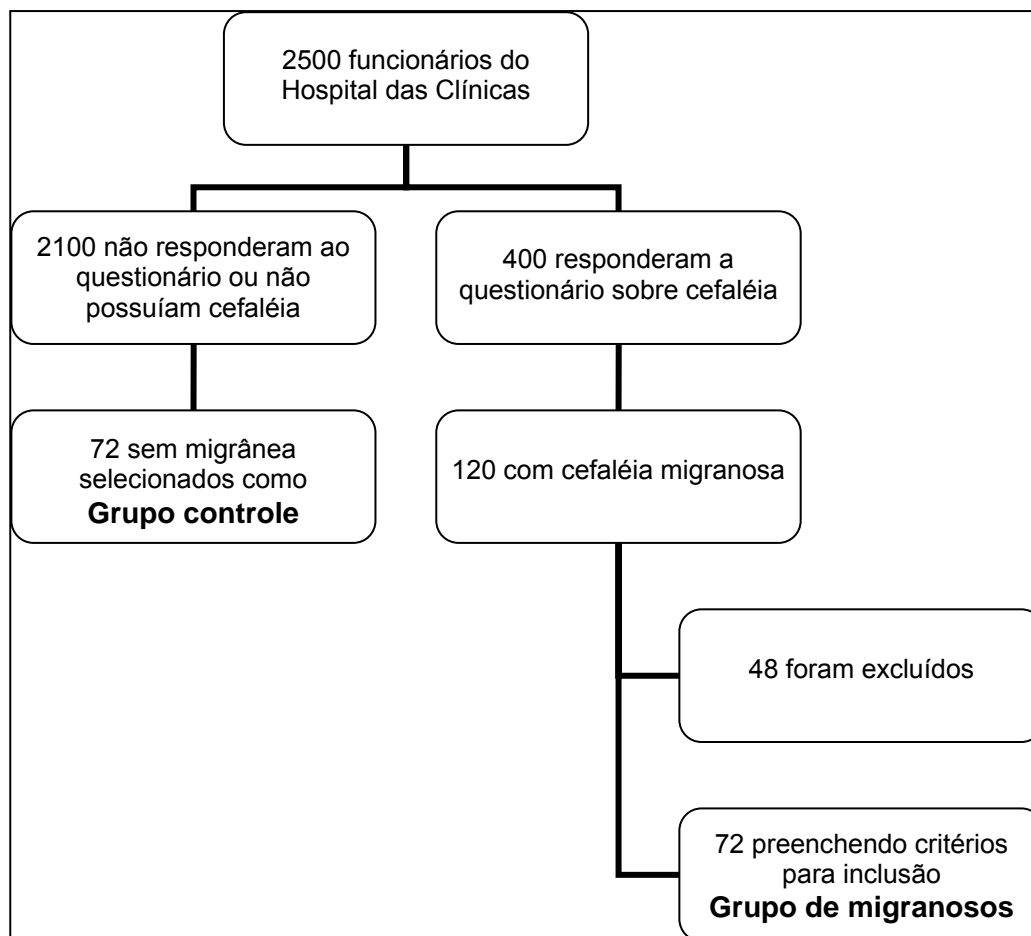


Gráfico 1: Fluxograma de inclusão

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. pacientes homens ou mulheres com idade entre 21 e 65 anos.
2. presença de migrânea com ou sem aura, segundo os critérios diagnósticos da Classificação Internacional das Cefaléias - 2004 (anexo B).⁴⁵
3. frequência de crises entre 2 e 10 crises/ mês.
4. concordância em participar da pesquisa e em assinar o consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética do HC-FMRP-USP.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

1. Pacientes com menos de 21 anos ou mais de 65 anos.
2. Pacientes com migrânea crônica e com mais de 10 crises ao mês.
3. Não concordância com termo de consentimento.

Os participantes foram submetidos à avaliação clínica e responderam a um questionário semi-estruturado abordando os seguintes aspectos:

1. Dados sócio-demográficos e epidemiológicos (apêndice A).
2. Diagnóstico de SPI conforme Grupo Internacional para Estudo da Síndrome das Pernas Inquietas (GIESPI) e pela Classificação Internacional dos Transtornos do Sono (2005).
3. Avaliação da gravidade da SPI, quando pertinente (anexo C).
4. Características dos sintomas da SPI, quando pertinente (apêndice A).
5. Características dos sintomas da migrânea. (apêndice B)
6. Avaliação de depressão conforme Inventário de Beck (anexo D).

Com os dados assim obtidos foi construído um banco de dados referente às informações a respeito dos funcionários do HC-FMRP-USP. Estes dados foram informatizados em programa estatístico SPSS e analisados em conjunto com Departamento de Estatística – HC-FMRP-USP.

A dissertação foi digitada e formatada conforme as regras de Vancouver ⁷⁷ (Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: documento eletrônico e impresso Parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP). As referências foram descritas pelo método numérico.

3.1 DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Avaliamos idade, gênero, estado civil, etnia, tabagismo, uso de bebida alcoólica, exercício físico, gestação prévia, doação de sangue, características da

menstruação, diagnósticos médicos prévios, uso de medicações no último mês e antecedentes familiares.

3.2 DIAGNÓSTICO DE SPI CONFORME O GRUPO INTERNATIONAL PARA ESTUDO DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS (GIESPI)

Os critérios diagnósticos publicados pelo GIESPI foram utilizados no estudo.

Apenas os pacientes que responderam positivamente às quatro questões, dos quatro critérios mínimos sugeridos pelo GIESPI, apresentaram o diagnóstico de SPI para esta pesquisa.

3.3 AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA SPI

Foi utilizada a versão brasileira para estratificação da gravidade em SPI. Esta se originou da versão original publicada em língua inglesa, sendo traduzida, adaptada culturalmente e validada para língua portuguesa do Brasil. Esta é composta por dez questões, cada uma tem um conjunto de cinco opções de respostas, que variam de nenhum (escore zero) a muito grave (escore 4). O escore total varia de 0 a 40.⁶⁸

3.4 CARACTERÍSTICAS DOS SINTOMAS DA SPI

Os pacientes que preenchem os critérios para SPI também foram questionados a respeito da frequência dos sintomas, hora habitual de seu início, região do corpo afetada, tempo de evolução, idade no início dos sintomas, forma de evolução da SPI e história familiar positiva para pacientes de primeiro grau.

3.5 CARACTERÍSTICAS DOS SINTOMAS DA MIGRÂNEA

Foram avaliados tempo de doença, frequência atual, duração da crise, característica da dor, sintomas associados (náuseas, fotofobia, fonofobia), fatores desencadeantes, atenuantes, medicações em uso. A intensidade da dor foi caracterizada pela escala numérica de dor.

3.6 AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO CONFORME INVENTÁRIO DE BECK

Foram avaliadas as médias de pontuação neste inventário.

3.7 TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO

Consentimento esclarecido que assegura a liberdade de escolha na participação desta pesquisa foi fornecido a todos os participantes. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC- FMRP. (apêndice C)

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Primeiramente realizou-se uma análise exploratória dos dados. Esta metodologia tem como objetivo básico sintetizar uma série de valores de mesma natureza, permitindo que se tenha uma visão global da variação desses valores, organizando e descrevendo os dados de três maneiras: por meio de tabelas, gráficos e de medidas descritivas.

Para verificar a associação entre as variáveis qualitativas do estudo, foi proposto o teste exato de Fisher. Considerou-se significância estatística $p < 0,05$. Posteriormente foram calculados os Odds Ratio através do ajuste de uma regressão

logística. Os resultados foram obtidos com o auxílio do *software* SAS® 9, através da *PROC FREQ E PROC LOGISTIC*, respectivamente.

Para a comparação dos subgrupos com relação à idade, duração, frequência, VAS (escala analógica de dor), escala de gravidade e Inventário de Beck, foi proposto o teste de Wilcoxon, que é uma técnica não paramétrica utilizada para comparar duas distribuições. Sendo assim, ela não requer suposições quanto a distribuição dos dados. Não foi calculada distribuição dos dados. Os resultados foram obtidos com o auxílio do *software* SAS® 9, através da *PROC NPAR1WAY*.

4 RESULTADOS

4.1 MIGRÂNEA E SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS

Os pacientes com migrânea apresentaram maior prevalência de SPI, neste estudo. Entre os 72 participantes com migrânea entrevistados, 25% (18) tinham SPI. Entre os 72 controles, 8% (6) tinham SPI (vide tabela 1). O valor de p foi 0,01 e o odds ratio 3,67 (1,36;9,88).

Tabela 1 - Presença da Síndrome das Pernas Inquietas em participantes Migranosos e Controles

	Pernas Inquietas		Total	p	Odds ratio
	Não	Sim			
Controles	66 92%	6 8%	72 100%	0,01	*
Migranosos	54 75%	18 25%	72 100%		
Total	120	24	144		3,67 (1,36; 9,88)

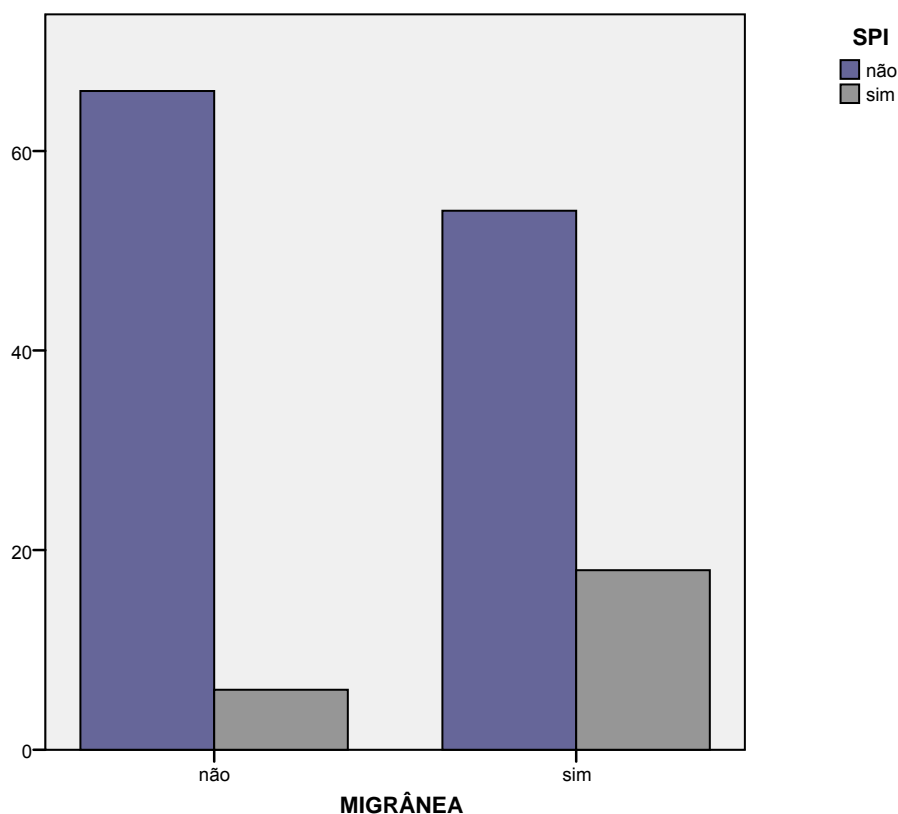


Gráfico 2 - Migrânea e Síndrome das Pernas Inquietas

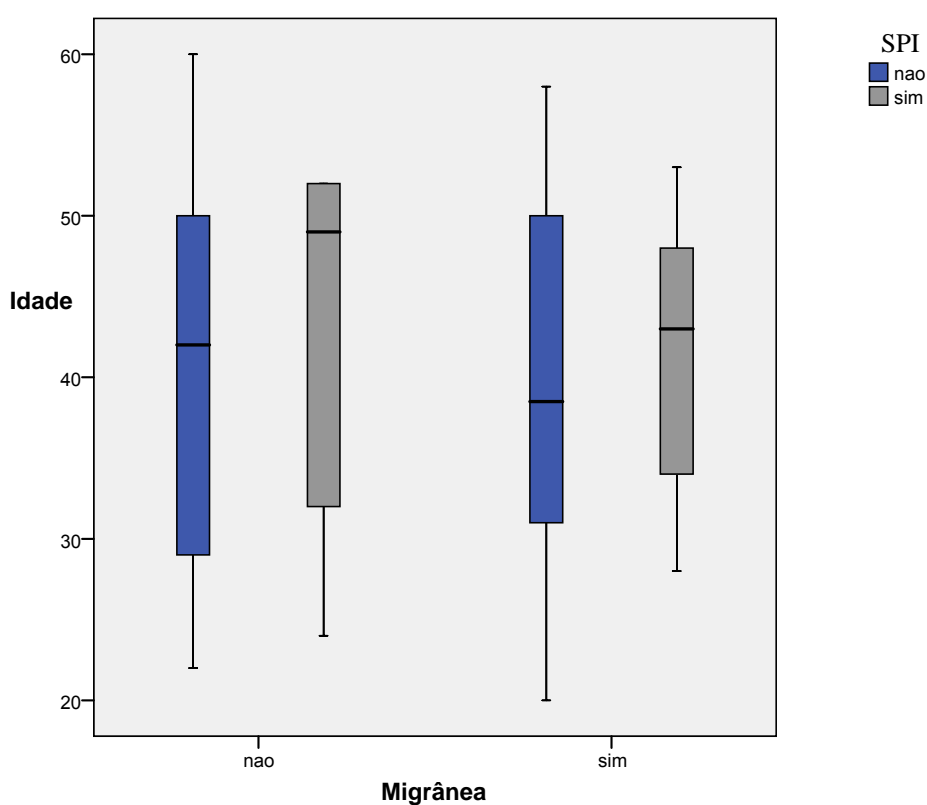
4.2 CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS E EPIDEMIOLÓGICAS GERAIS

Os grupos Migrânea e Controle, com e sem SPI, se mostraram semelhantes em todos os aspectos abordados.

Entre os migranosos, a idade média foi de 43 anos para o grupo sem SPI e 42 anos para o grupo com SPI. Entre os controles, a média de idade foi de 40 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os migranosos e controles, com e sem a presença da Síndrome das Pernas Inquietas, para a variável idade ($p = 0,4$ e $0,5$, respectivamente - vide tabela 2).

Tabela 2 – Migranosos e Controles, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas, com relação à idade

	Pernas Inquietas	N	Média	Mín	Mediana	Máx	p
Controles	Não	66	40	22	42	60	0,50
	Sim	6	40	24	49	52	
Migranosos	Não	54	43	20	38,5	58	0,40
	Sim	18	42	28	43	53	

**Gráfico 3** - Idade nos grupos Migrânea e Controle, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas

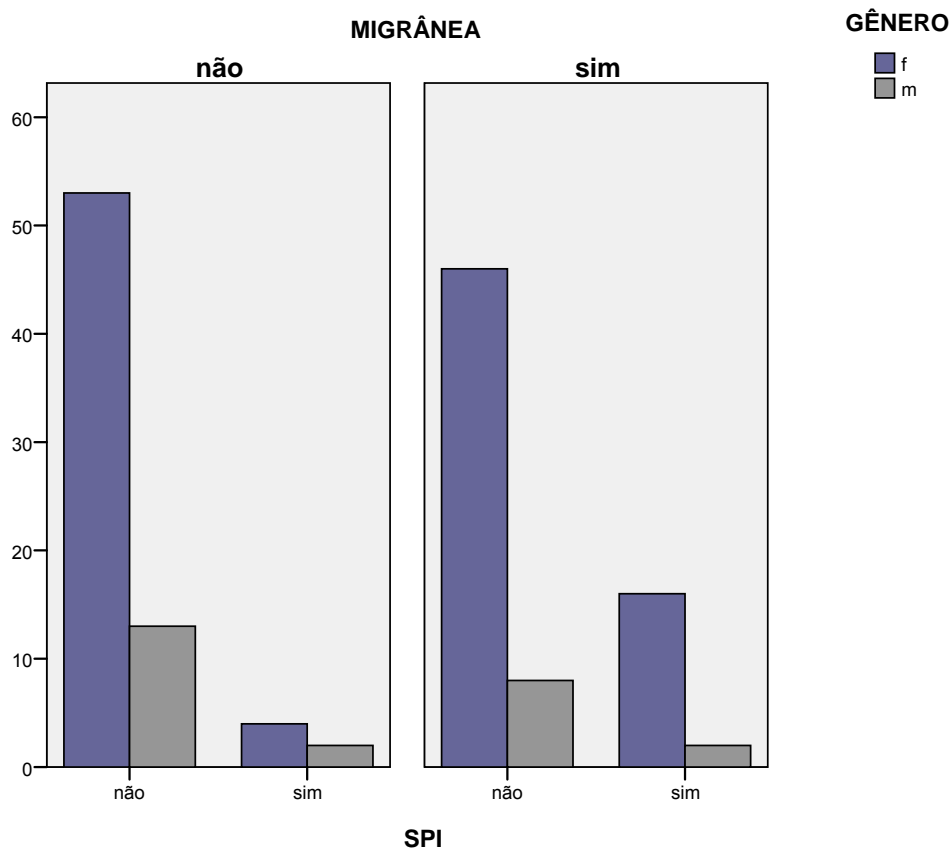
Não houve diferença entre os grupos Migrânea e Controle, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas, com relação à idade.

Quanto ao gênero (vide tabela 3), entre os migranosos, 62 eram mulheres (86%) e 10 eram homens (14%). Entre os controles, 57 eram mulheres (79 %) e 15 eram homens (21%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os migranosos e controles, com e sem a presença da Síndrome das Pernas Inquietas ($p = 0,99$ e $0,59$, respectivamente; odds ratio $0,72 [0,14; 3,74]$ e $2,04 [0,34; 12,36]$).

Tabela 3 – Migranosos e Controles, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas, com relação ao gênero

	Gênero	Pernas Inquietas		Total	p	Odds ratio
		Não	Sim			
Controles	F	53	4	57	0,59 *	2,04(0,34;12,36)
		73 %	6 %	79%		
	M	13	2	15		
		18%	3%	21%		
Total		66	6	72		
Migranosos	F	46	16	62	0,99 *	0,72(0,14; 3,74)
		63%	23%	86%		
	M	8	2	10		
		11%	3%	14%		
Total		54	18	72		

F= feminino; M= masculino

**Gráfico 4** – Gênero nos grupos Migrânea e Controles, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas

Não houve diferença entre os grupos Migrânea e Controle com e sem Síndrome das Pernas Inquietas, com relação ao gênero.

Quanto ao estado civil (vide tabela 4), entre os migranosos, 63% (46) eram casados e 37% (26) viviam sozinhos (solteiros, viúvos e divorciados). Entre os controles, 50% (36) eram casados e 50% (36) viviam sozinhos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os migranosos e controles, com e sem a presença da Síndrome das Pernas Inquietas ($p = 0,15$ e $0,50$, respectivamente).

Tabela 4 – Migranosos e controles, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas, com relação ao estado civil

	Estado Civil	Pernas Inquietas		Total	p	Odds ratio	
		Não	Sim				
Controles	Casado	34	2	36	0,50	*	
		47%	3%	50%			
	Divorciado	6	1	7			2,83(0,22;36,38)
		9%	1%	10%			
	Solteiro	20	3	23			2,55(0,39;16,59)
		28%	4%	31%			
Viúvo	6	0	6				
	9%	0	9%				
	Total	66	6	72			
Migranosos	Casado	35	11	46	0,15	*	
		48%	15%	63%			
	Divorciado	2	3	5			4,77(0,70;32,33)
		3%	4%	7%			
	Solteiro	16	3	19			0,59 (0,15; 2,44)
		23%	4%	27%			
Viúvo	1	1	2	3,18(0,18;55,19)			
	1,5%	1,5%	3%				
	Total	54	18	72			

Quanto à escolaridade (vide tabela 5), entre os migranosos, 35% (25) tinham nível superior, 54% (39) nível médio, 8% (6) nível fundamental e 3% (2) não tinham 1º grau completo. Entre os controles, 37% (27) tinham curso superior, 49% (35) 2º grau, 11% (8) 1º grau e 3%(2) não tinham 1º grau. Não houve diferença

estatisticamente significativa entre os migranosos e controles, com e sem a presença da Síndrome das Pernas Inquietas ($p = 0,37$ e $0,01$, respectivamente).

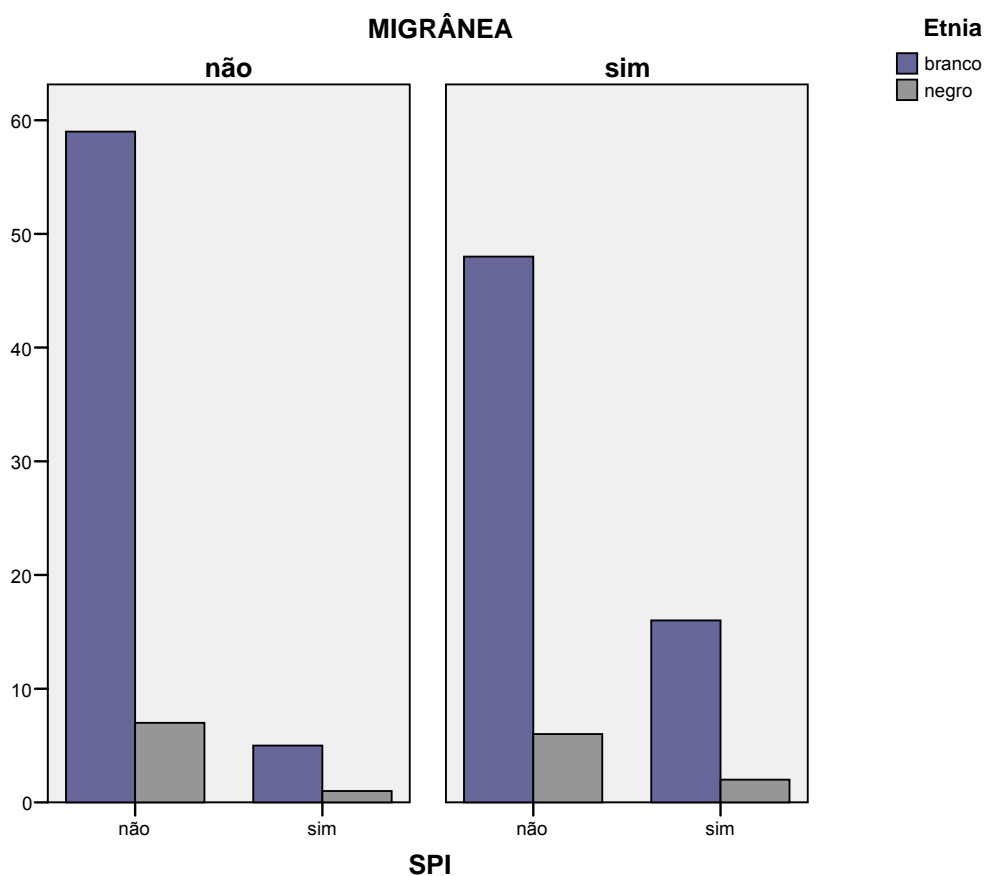
Tabela 5 – Migranosos e Controles, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas, com relação à escolaridade

	Escolaridade	Pernas Inquietas		Total	p	Odds ratio	
		Não	Sim				
Controles	<1º grau	0	2	2	<0,01	*	
		0	3%	3%			
	1º grau	7	1	8			
		10%	1%	11%			
	2o grau	34	1	35			0,21 (0,01;3,70)
		48%	1%	49%			
Superior	25	2	27	0,56 (0,04; 7,12)			
	34%	3%	37%				
	Total	66	6	72			
Migranosos	< 1o grau	1	1	2	0,37	-	
		1,5%	1,5%	3%			
	1o grau	6	0	6			
		8%	0	8%			
	2o grau	28	11	39			-
		39%	15%	54%			
Superior	19	6	25	-			
	27%	8%	35%				
	Total	54	18	72			

Quanto à etnia (vide tabela 6), entre os migranosos, 89% (64) eram brancos e 11% (8) negros. Entre os controles, 89% (64) eram brancos e 11% (8) negros. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os migranosos e controles, com e sem a presença da Síndrome das Pernas Inquietas ($p = 0,99$ e $0,52$, respectivamente).

Tabela 6 – Migranosos e Controles, com e sem Síndrome das Pernas inquietas, com relação à etnia

	Etnia	Pernas Inquietas		Total	p	Odds ratio
		Não	Sim			
Controles	Branco	59	5	64	0,52	*
		82%	7%	89%		
	Negro	7	1	8		
		10%	1%	11%		1,69(0,17;16,57)
	Total	66	6	72		
Migranosos	Branco	48	16	64	0,99	*
		67%	22%	89%		
	Negro	6	2	8		
		8%	3%	11%		1,00 (0,18; 5,46)
	Total	54	18	72		

**Gráfico 5** - Etnia nos grupos Migrânea e Controle, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação à etnia.

Quanto ao índice de massa corporal (vide tabela 7), entre os migranosos, 65% (47) tinham sobrepeso (IMC > 25). Entre os controles, 49% (35) tinham sobrepeso. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os migranosos e controles, com e sem a presença da Síndrome das Pernas Inquietas ($p = 0,99$ e $0,42$, respectivamente).

Tabela 7 – Migranosos e Controles , com e sem a Síndrome das Pernas Inquietas, com relação ao IMC >25

	IMC >25	Pernas Inquietas		Total	p	Odds ratio
		Não	Sim			
Controles	Não	35	2	37	0,42	*
		48%	3%	51%		
	Sim	31	4	35		
		43%	6%	49%		
	Total	66	6	72		
Migranosos	Não	19	6	25	0,99	*
		27%	8%	35%		
	Sim	35	12	47		
		48%	17%	65%		
	Total	54	18	72		

IMC= índice de massa corporal

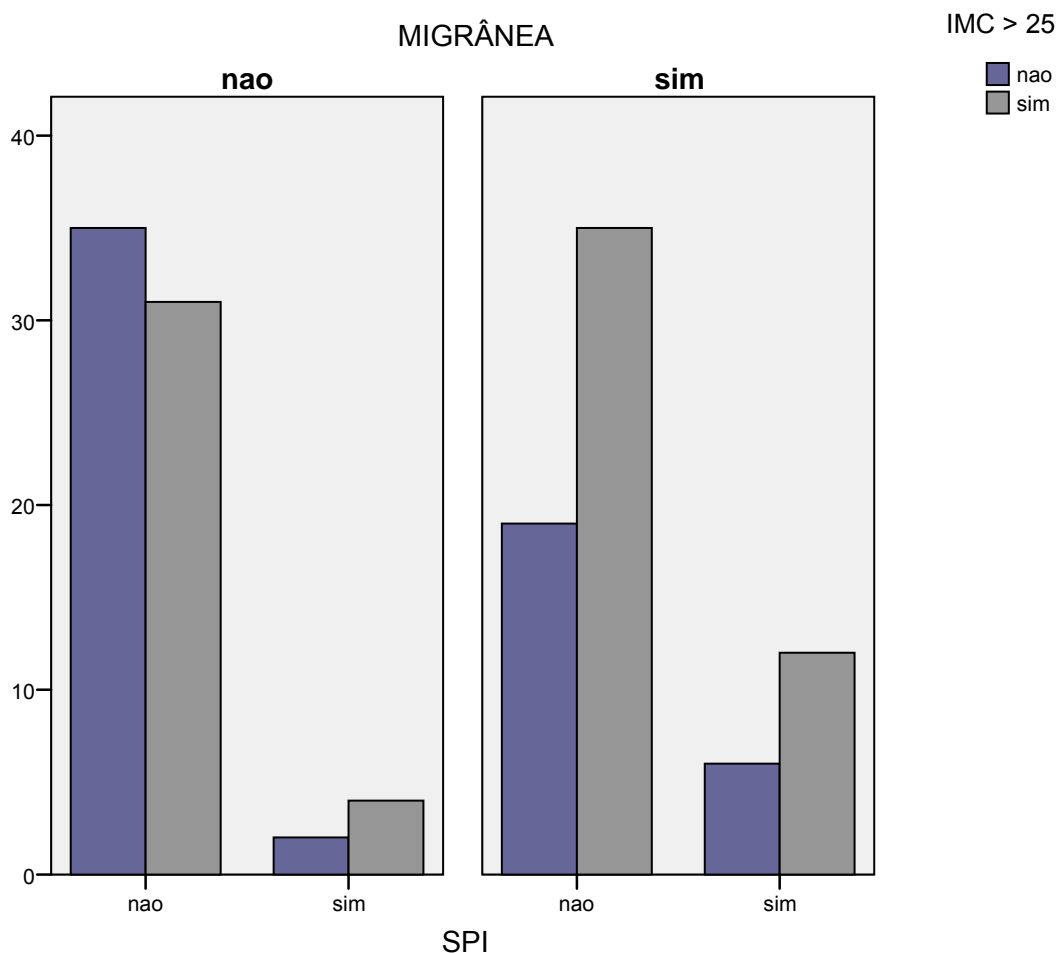


Gráfico 6 - IMC nos grupos Migrânea e Controle, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas

4.3 CARACTERÍSTICAS DA MIGRÂNEA

Os participantes com migrânea, classificados pelos critérios da International Headache Society, apresentaram idade média de 42,5 (20-58) anos, com 86% de mulheres (vide tabela 8).

Quanto às características da dor, 77,8% (56) apresentavam início da dor há mais de 10 anos. A maioria dos migranosos iniciou sua dor na idade adulta 52,8% (38).

Quanto ao local de dor, 40,3% (29) apresentavam dor unilateral, enquanto 56,9% (41) apresentaram dor bilateral. A dor latejante estava presente em 79,2%

(54) dos pacientes e em 75% (54) levava até 2 horas para chegar ao pico de dor máxima.

A média de graduação da dor pela Escala Visual Analógica de Dor (VAS) foi de 7,97.

Falta ao trabalho por motivo de dor foi relatada em 36,1% (26) dos participantes. Quanto aos sintomas associados, 66,7% (48) apresentaram náuseas, 83,3% (60) fotofobia, 81,9% (59) fonofobia e 20,8% (15) lacrimejamento.

Quanto aos fatores desencadeantes, 55,6% (40) desencadeavam dor por “nervosismo”, 38,9% (28) por fatores alimentares, 16,7% (12) por bebida alcoólica, 22,2% (16) por odores, 58,3% (42) pela menstruação e 22,2% (16) por privação de sono.

Sintomas premonitórios, como bocejos e vertigem, foram percebidos por 63,9% (46) dos migranosos. A presença de aura ocorreu em 33,3% (24), caracterizando-se principalmente por sintomas visuais (escotomas cintilantes e escuros ou hemianopsias).

Apenas 9,7% (7) usavam algum tratamento profilático na época da entrevista. Entre as medicações utilizadas estavam fluoxetina, topiramato e propranolol. O analgésico mais utilizado foi dipirona em 63,9% (46), seguido por anti-inflamatórios, triptanos e ergotamínicos.

História familiar para migrânea esteve presente em 70,8% (51) dos participantes.

A média de pontuação no Inventário de Beck foi de 10 pontos (vide tabela 9)

Tabela 8 - Características da Migrânea (n= 72)

Migrânea	N	%
Tempo dor > 10 anos	56	77,8%
Tipo dor latejante	57	79,2%
Frequência (média dias / mês)	4,64 (dias)	Dp 2,9
Duração	23,53 horas	Dp 22,5
VAS	7,97	Dp 1,4
Náuseas	48	66,7%
Premonitórios	46	63,9%
Aura	24	33,3%
Visual	24	33,3%
Vertigem	6	8,3%
Historia familiar	51	70,8%
Profilaxia	7	9,7%
Analgésico: Dipirona	46	63,9%
Bruxismo	29	40,6%
Depressão (Beck/ média)	10	Dp 8
IMC	27,81	Dp 6,2
Falta ao trabalho	26	36,10%

Dp= desvio padrão VAS= escala visual analógica IMC= índice de massa corporal

Tabela 9 – Pontuação no Inventário de Beck nos indivíduos migranosos e controles

	n	Média	Mín	Mediana	Máx	
Controles	72	7	0	5	27	
Migranosos	72	10	0	8	32	P=0,07

4.3.1 CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DA MIGRÂNEA NOS INDIVÍDUOS COM E SEM SPI

Quanto à presença de aura (vide tabela 10), não houve diferença entre os migranosos com e sem SPI ($p = 0,26$; odds ratio 1,88).

Tabela 10 – Presença de Aura nos indivíduos com Migrânea, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas

	Aura	Pernas Inquietas		Total	p	Odds ratio
		Não	Sim			
Migranosos	Não	38	10	48	0,26	*
		53%	14%	67%		
	Sim	16	8	24		
		22%	11%	33%		
Total		54	18	72		1,88(0,54; 6,48)

Não encontramos diferenças estatisticamente significantes quando se comparou duração, frequência e intensidade das crises de migrânea, nos grupos com e sem SPI (tabela 11).

Tabela 11 - Duração, frequência e intensidade da dor da migrânea, nos grupos com e sem Síndrome das Pernas Inquietas

	Pernas Inquietas	N	Média	Mín	Mediana	Max	p
	Sim	18	24	4	24	72	
Frequência (dias/ mês)	Não	54	5	2	4	10	0,45
	Sim	18	4	2	3	10	
Intensidade VAS	Não	54	8	5	8	10	0,11
	Sim	18	8	5	8,5	10	

VAS=escala analógica de dor

Não encontramos diferenças estatisticamente significantes quando se comparou presença de pródromo, náuseas e bruxismo, nos migranosos com e sem SPI (apêndice D).

4.4 CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS

Os participantes com SPI, migranosos e controles, (n=24), apresentaram idade média de início da síndrome aos 31 anos, com frequência dos sintomas de semanal a diária em 41,6% (vide tabela 13). Presença de sintomas em membros inferiores ocorreu em 100% dos casos e em membros superiores em 12,5%. Sintomas em tronco e cabeça não ocorreram. O início dos sintomas após as 21 horas ocorreu em 62,5%, com duração de pelo menos 1 hora em 54,2 %. Nenhum dos pacientes fazia tratamento medicamentoso para SPI, apesar de 29,1% já terem relatado seus sintomas a algum médico.

História familiar para SPI foi positiva em 20,8%.

Na gestação, 7 mulheres apresentaram sintomas.

Entre os participantes avaliados, 20,8% acreditam que sua doença está em progressão e 12,5% se sentem gravemente limitados em suas atividades diárias. A intensidade dos sintomas medidos pela Escala Internacional de Graduação da SPI foi de 17 (média de pontuação).

A média do Inventário de Beck para os pacientes com SPI foi de 11 com desvio padrão de 6,0 (vide tabela 13).

A média do IMC destes pacientes foi de 28,52 com desvio padrão de 6,53 (vide tabela 12).

Tabela 12 - Características da Síndrome das Pernas Inquietas (n=24)

SPI	N	%
Frequência sintomas semanal	10	41,6%
Idade início (média)	31	Dp 7,0
Sintomas em membros inferiores	24	100%
Sintomas em membros superiores	3	12,5%
Tratamento farmacológico	0	0
História familiar	5	20,8%
Presença na gestação	7	29,1%
Evolução em progressão	5	20,8%
Início gestação	1	4,1%
Média escala gravidade	17	Dp 6,0
Depressão (Beck)	11	Dp 6,0
IMC	28,52	Dp 6,53

Dp= desvio padrão

A escala de gravidade da SPI é composta por dez questões, cada uma com um conjunto de cinco opções de respostas, que variam de nenhum (escore zero), leve (escore 1), moderado (escore 2), grave (escore 3) e muito grave (escore 4). O escore total varia de 0 a 40. As médias de escores por item avaliado foram descritas na tabela 13 e representadas no gráfico 7.

Tabela 13 - Escala de gravidade da Síndrome das Pernas Inquietas (n=24)

Escala de gravidade SPI	Média (0-4)	Desvio padrão
Grau de desconforto	1,88	0,85
Necessidade de se mexer	2,75	0,84
Alívio ao andar	1,54	0,77
Distúrbio do sono	1,92	1,01
Cansaço, sonolência	1,38	1,2
Gravidade como um todo	1,71	0,69
Frequência	1,92	1,17
Duração	1,58	0,54
Impacto nas atividades diárias	1,17	1,12
Distúrbio de humor	1,67	1
Total (somatório médias)	17	6,0

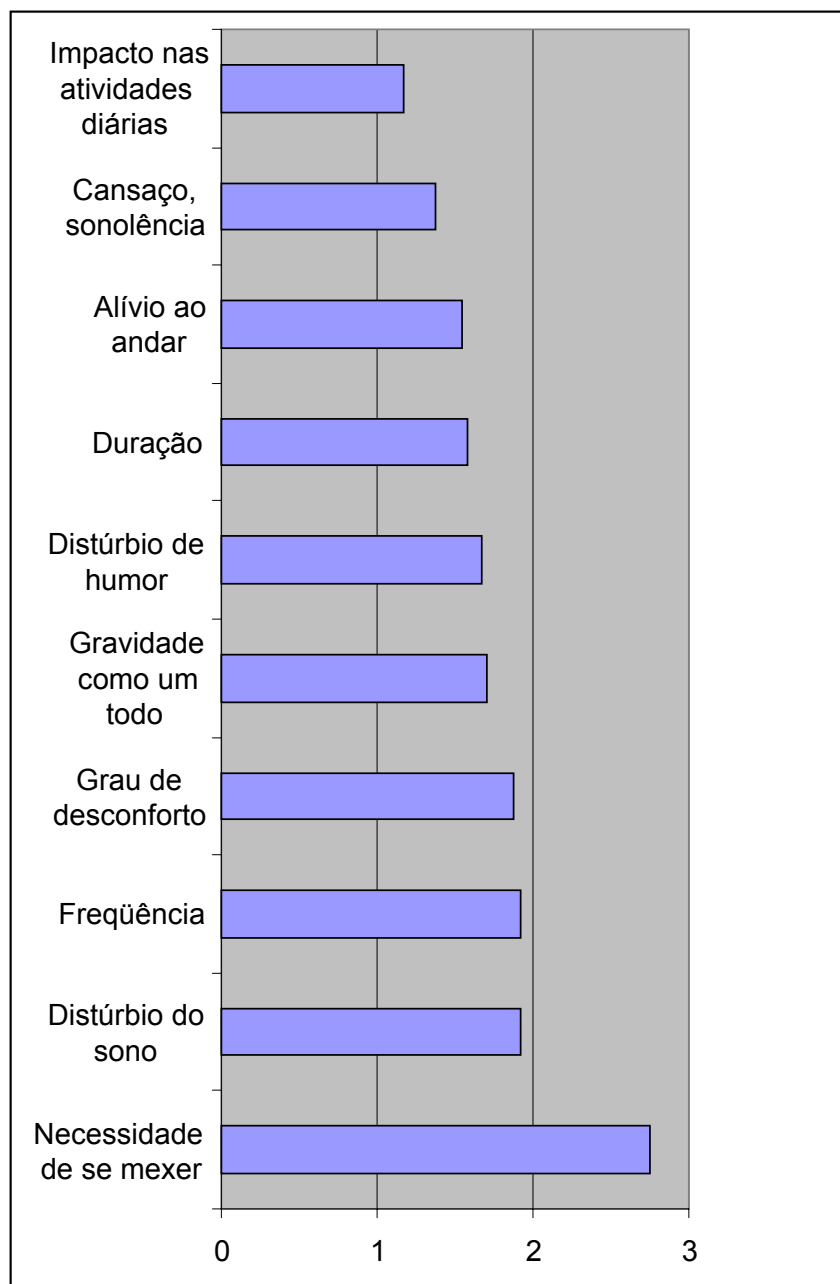


Gráfico 7 - Escala de gravidade da Síndrome das Pernas Inquietas

Necessidade de se mexer e distúrbio do sono foram as variáveis com maior pontuação em nossa amostra.

4.4.1 CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS NOS INDIVÍDUOS COM MIGRÂNEA E CONTROLES

Quanto à história familiar para SPI, 4 participantes com migrânea apresentaram história familiar positiva e apenas 1 participante do grupo controle ($p = 0,99$; odds ratio 1,43).

Tabela 14 - História familiar na Síndrome das Pernas Inquietas, nos grupos com e sem Migrânea

História familiar SPI	Controles	Migranosos	Total	p	Odds ratio
Não	5 20%	14 59%	19 79%	0,99	* 1,43 (0,13;16,02)
Sim	1 4%	4 17%	5 21%		
Total	6	18	24		

Não houve diferença entre os participantes com SPI, migranosos e controles, com relação à escala de gravidade da SPI e Inventário de Beck (vide tabela 15).

Tabela 15 – Pontuação na Escala de gravidade da SPI e Inventário de Beck nos grupos Migrânea e Controle

Variável		n	Média	Mín	Mediana	Max	p
Escala gravidade SPI	Controles	6	15	10	12	21	0,20
	Migranosos	18	18	7	18	27	
Beck	Controles	6	8	5	7	12	0,13
	Migranosos	18	12	0	11	25	

4.5 COMORBIDADES E HÁBITOS NOS PARTICIPANTES COM MIGRÂNEA E CONTROLES, COM E SEM SPI

Quanto às comorbidades e aos hábitos dos participantes do estudo, encontraram-se baixas prevalências, sendo elas semelhantes nos grupos estudados (vide tabela 16).

Entre os migranosos, 16,7% (12) eram tabagistas (média de 9,17 cigarros/dia), 86,1% (62) utilizavam café (média de 3,6 xícaras/dia), 27,8% (20) utilizavam bebida alcoólica (média de 1,4 doses semanais).

Entre os controles, 9,7% (7) eram tabagistas (média de 9 cigarros/dia), 81,9% (59) utilizavam café (média de 3 xícaras/dia), 26,4% (19) utilizavam bebida alcoólica (média de 2 doses semanais).

Anemia foi relatada em 16,7% (12) dos migranosos e em 20,8% (15) dos controles.

Entre os migranosos, hipertensão esteve presente em 16,7% (12), doença respiratória (asma) em 5,6% (4), doença gástrica (gastrite, úlcera, refluxo) em 26,4% (19), insuficiência venosa em 20,8% (15), diabetes em 5,65% (4) e hipotireoidismo em 6,9% (5). Não houve casos com insuficiência renal.

Entre os controles, hipertensão esteve presente em 12,5% (9), asma em 11,1% (8), doença gástrica (gastrite, úlcera, refluxo) em 26,4% (19), insuficiência venosa em 19,4% (14) e diabetes em 4,2% (3). Não houve casos com insuficiência renal.

As medicações mais utilizadas foram os anti-depressivos (fluoxetina, bupropiona) e anti-hipertensivos (anlodipina, losartan) (Vide tabela em Apêndice D).

Tabela 16 – Comorbidades e hábitos nos migrânicos e controles, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas

		p	Odds ratio
Café	Migrânea x SPI	0,43	3,35(0,41; 157,65)
	Controle x SPI	0,29	0,41 (0,05; 5,01)
Tabagismo	Migrânea x SPI	0,06	3,90(0,88; 17,69)
	Controle x SPI	0,47	1,97(0,04; 22,81)
Etilismo	Migrânea x SPI	0,76	0,68(0,14;2,64)
	Controle x SPI	0,33	
Exercício físico	Migrânea x SPI	0,2	2,17(0,54; 8,34)
	Controle x SPI	0,23	0,24(0,01;2,35)
Doença cardíaca	Migrânea x SPI	0,36	
	Controle x SPI	0,99	2,46(0,32;16,41)
Hipertensão	Migrânea x SPI	0,72	0,55 (0,05; 3,04)
	Controle x SPI	0,56	1,44(0,03;15,62)
Doença respiratória	Migrânea x SPI	0,99	1,00(0,02;13,44)
	Controle x SPI	0,99	1,00(0,02;10,32)
Doença gástrica	Migrânea x SPI	0,76	0,74 (0,15; 2,92)
	Controle x SPI	0,04	6,57(0,85;79,36)
Insuficiência venosa	Migrânea x SPI	0,18	2,46(0,59; 9,71)
	Controle x SPI	0,99	0,82(0,02; 8,28)
Diabetes	Migrânea x SPI	0,99	1,00 (0,02;13,44)
	Controle x SPI	0,23	6,09(0,09;137,61)
Doença da tireóide	Migrânea x SPI	0,99	1,15(0,17; 5,62)
	Controle x SPI	0,36	3,03(0,05;40,24)
Anemia	Migrânea x SPI	0,48	1,63(0,31; 7,28)
	Controle x SPI	0,59	2,01(0,16;15,92)

Os sintomas psiquiátricos gerais (ansiedade e/ou depressão) foram mais prevalentes nos participantes com migrânea e SPI ($p=0,03$; odds ratio [3,98 (1,07; 18,79)]). Estes dados estão demonstrados na tabela 17.

Tabela 17 – Sintomas psiquiátricos relatados pelos migranosos e controles, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas

	Sintomas psiquiátricos	Pernas Inquietas		Total	p	Odds ratio
		Não	Sim			
Controles	Não	33	2	35	0,67	*
		45%	3%	48%		
	Sim	33	4	37		
		46%	6%	52%		1,98 (0,26; 23,32)
	Total	66	6	72		
Migranosos	Não	29	4	33	0,03	*
		40%	6%	46%		
	Sim	25	14	39		
		35%	19%	54%		3,98 (1,07; 18,79)
	Total	54	18	72		

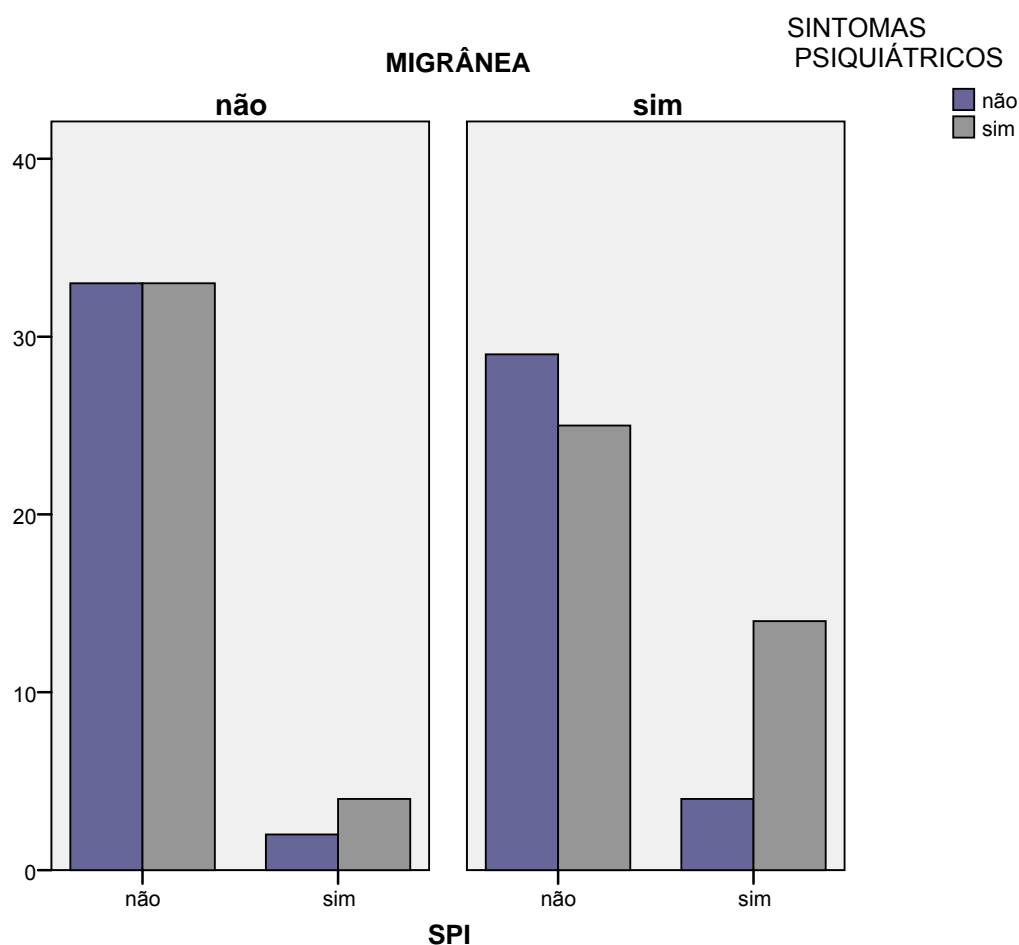


Gráfico 8 - Sintomas psiquiátricos nos grupos Migrânea e Controle, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas

Os sintomas psiquiátricos depressivos relatados pelos migranosos e controles, com e sem SPI, foram semelhantes em frequência (vide tabela 18).

Tabela 18 – Sintomas depressivos relatados pelos migranosos e controles, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas, com relação a sintomas depressivos

	Depressão	Pernas Inquietas		Total	p	Odds ratio
		Não	Sim			
Controles	Não	62	4	66	0,07	*
		86%	6%	92%		
	Sim	4	2	6		
		5%	3%	8%		
	Total	66	6	72		
Migranosos	Não	47	14	61	0,45	*
		65%	19%	84%		
	Sim	7	4	11		
		10%	6%	16%		
	Total	54	18	72		

Os sintomas psiquiátricos ansiosos relatados pelos migranosos e controles, com e sem SPI, foram semelhantes em frequência (vide tabela 20).

Tabela 19 – Sintomas ansiosos relatados pelos migranosos e controles, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas

	Ansiedade	Pernas Inquietas		Total	P	Odds ratio
		Não	Sim			
Controles	Não	38	5	43	0,39	*
		53%	7%	60%		
	Sim	28	1	29		
		38,5%	1,5%	40%		
	Total	66	6	72		
Migranosos	Não	33	7	40	0,11	*
		46%	10%	56%		
	Sim	21	11	32		
		29%	15%	44%		
	Total	54	18	72		

Entre os grupos Migrânea e Controle, com e sem SPI, a pontuação no Inventário de Beck foi mais alta para os participantes com Migrânea e SPI ($p = 0,04$) (tabela 20).

Tabela 20 – Pontuação no Inventário de Beck, nos grupos Migrânea e Controle, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas

	SPI	n	Pontuação Mínima	Mediana	Pontuação Máxima	P
Controles	Não	54	0	6	32	0,04
	Sim	18	0	11	25	
Migranosos	Não	66	0	5	27	
	Sim	6	2	7,5	10	

Inventario Beck

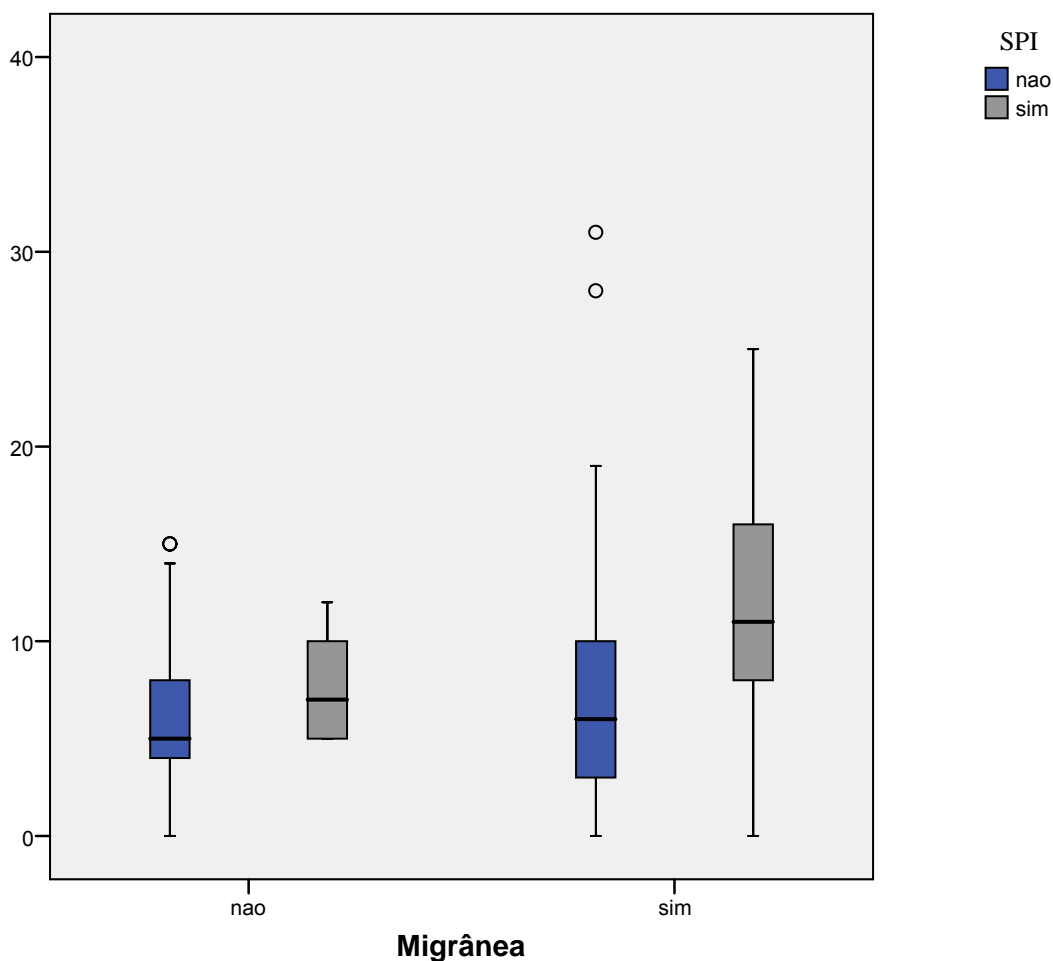


Gráfico 9 - Boxplot da pontuação no Inventário de Beck, nos grupos Migrânea e Controle, com e sem Síndrome das Pernas Inquietas.

5 DISCUSSÃO

Apesar de seu interesse pelo estudo da dor em geral e da migrânea, Karl Ekbom, a princípio, não tentou correlacionar este tipo de cefaléia com a síndrome parestésica descrita em membros inferiores. Nesta época, ainda não estavam elucidados alguns mecanismos envolvendo vias dopaminérgicas relativos às duas doenças.^{2,72}

O primeiro artigo relacionando Migrânea e Síndrome das Pernas Inquietas foi publicado em 2007 por Rhode e colaboradores.⁵³ Desde então, no Serviço de Neurologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo – os grupos responsáveis pelo estudo da Migrânea e da Síndrome das Pernas Inquietas pensaram em se unir para produzir um estudo relacionando estas comorbidades.

Encontramos algumas dificuldades iniciais, principalmente na seleção dos sujeitos. O estudo publicado por Rhode et al não excluiu de sua amostra os sujeitos com migrânea crônica, ou em uso de medicações para migrânea que pudessem influenciar as vias dopaminérgicas e facilitar a presença da SPI. Logo, optamos por trabalhar com funcionários do próprio hospital, ao invés de pacientes do ambulatório, além de excluir os pacientes com cefaléia crônica. Isto objetivou caracterizar uma população com menor uso de medicações e diminuir os possíveis vieses da pesquisa. Entretanto, também dificultou encontrarmos um número maior de sujeitos. Encontramos dificuldade na abordagem dos funcionários, uma vez que precisávamos localizá-los durante seu horário de trabalho e, muitas vezes, estes não se dispunham a retornar ao Hospital para entrevista posterior, fora de seu turno. O questionário longo também foi um obstáculo à entrevista.

Quanto aos resultados, nosso estudo mostrou maior prevalência da Síndrome das Pernas Inquietas nos pacientes com Migrânea (25% versus 8 % nos controles, $p = 0,01$; odds ratio 3,67 [1,36-9,88]) Esta relação já havia sido demonstrada em algumas poucas publicações.^{53,74,75} Acredita-se que esta relação se justifique por causa do envolvimento de vias dopaminérgicas nas duas doenças.

Rhode et al encontraram em 411 pacientes com migrânea, 17,3% de prevalência da SPI, enquanto 441 controles apresentaram 5,6% de prevalência da

SPI. Não houve significância estatística na relação com depressão pelo Inventário de Beck ⁵³

Onofrio et al encontraram em 114 pacientes com migrânea, 22,4% de prevalência da SPI, enquanto esta prevalência foi de 8,3% nos controles. Houve maior pontuação em escalas de ansiedade e depressão. Não houve relação com obesidade ou características específicas da migrânea ⁷⁴

Chen et al encontraram em 772 pacientes com migrânea, 11,4 % de prevalência da SPI, além de maior prevalência de náuseas, fotofobia, fonofobia, vertigem, maiores pontuações em escalas de ansiedade e depressão (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) e no Migraine Disability Assessment - MIDAS. ⁷⁵

Cologno et al demonstraram que os pacientes com comorbidade Migrânea x SPI, tinham mais sintomas dopaminérgicos relacionados à migrânea (náuseas, vertigem) em comparação com os controles. ⁷³

A literatura indica que os pacientes migranosos parecem ter uma hipersensibilidade aos agonistas dopaminérgicos. Por outro lado, os sintomas de pródromo relacionados à Migrânea também estariam relacionados a outras substâncias não dopaminérgicas, tais como metabólitos da tirosina (tiramina, octopamina e sinefrina). ⁷³ Estes estariam relacionados a receptores TAARs (trace amines associated receptors) expressos no epitélio olfatório, amígdala, hipotálamo e substância cinzenta periaquedutal. ^{59, 73,78}

Migrânea também se relaciona com outros distúrbios do movimento mediados por vias dopaminérgicas, tais como tremor essencial, tiques e coréia de Sydenham. ^{54, 55, 57,58, 74,76}

Os possíveis fatores relacionando Migrânea e SPI serão enumerados:

- 1) Ambas são doenças envolvendo o Sistema Nervoso Central
- 2) A Síndrome das Pernas Inquietas parece se relacionar com áreas corticais e subcorticais, levando à diminuição de mecanismos inibitórios, assim como a migrânea. ^{42, 60,61}
- 3) O envolvimento dopaminérgico na SPI é qualitativo, relacionado à função do receptor D2, podendo inclusive estar aumentado o “pull” total de dopamina. ⁶ Na patogênese da migrânea o envolvimento dopaminérgico é caracterizado por uma hipersensibilidade dos receptores D2 like. Existe também uma disfunção dos receptores D2 ao nível do tronco encefálico. ^{41,59}

- 4) Parece haver envolvimento entre as células dopaminérgicas A11, no hipotálamo, e a fisiopatologia da SPI. Estas células sofrem influência da melatonina, justificando a distribuição circadiana dos sintomas.⁷ A melatonina se relaciona também com diversos tipos de cefaléias.³⁸ Estudos em animais demonstraram que lesões em células A11 poderiam facilitar a nocicepção no sistema trigêmino-vascular.^{74,80}
- 5) Um dos pontos de relação entre as doenças diz respeito ao metabolismo do ferro. O ferro é um importante co-fator na síntese de dopamina. Baixas taxas de ferritina podem estar relacionadas com SPI.¹³ Por outro lado, sabe-se que na migrânea crônica há depósito de ferro em substância cinzenta periaquedutal, indicando metabolismo alterado deste elemento no cérebro migranoso.⁷⁸ Estaria o ferro aumentado em depósito na substância cinzenta periaquedutal, mas diminuído como co-fator da tirosina no receptor D2 facilitando a SPI?
- 6) Finalmente, a sensibilização central na migrânea crônica (via núcleo trigêmino-cervical no tronco encefálico) poderia ser um facilitador dos sintomas sensitivos relativos à SPI. Assim, estes pacientes com migrânea freqüente teriam uma maior percepção do desconforto presente em membros inferiores gerado pela SPI com relação aos pacientes-controle, não migranosos. Sabe-se que os migranosos, de um modo geral, possuem mais dor crônica.^{66,67}

Não houve relação estatisticamente significativa entre gênero, idade, estado civil, escolaridade entre os pacientes com migrânea e o grupo controle. Estes fatores também não pareceram influenciar a SPI em nosso estudo. Estes dados são compatíveis com literatura previamente publicada.⁷⁴ Por outro lado, Rhode et al encontraram idades maiores entre os pacientes com migrânea e SPI, com relação ao grupo controle.⁵³ Chen et al compararam migranosos com SPI com pacientes com outras cefaléias (e SPI), encontrando mais mulheres e idade mais jovem, entre os migranosos com SPI.⁷⁵

Houve uma tendência ao sobrepeso no pacientes com migrânea e SPI, a qual não foi significativa na análise estatística ($p = 0,42$; odds ratio 2,23 [0,29; 26,29]).

A obesidade, quantificada pelo índice de massa corporal, tem forte influência na prevalência da migrânea. Corresponde a um estado pró-inflamatório e pró-trombótico já que os adipócitos secretam citocinas e fator de necrose tumoral, além de peptídeo relacionado ao gen da calcitonina plasmática. Macrófagos presentes em

maior quantidade no tecido adiposo contribuem para o aumento da inflamação neurovascular. Assim, pacientes obesos possuem ataques de migrânea mais freqüentes e intensos além de maior grau de sensibilização central.^{70,71}

Quanto às características da Migrânea, não houve diferença significativa entre os pacientes com e sem SPI, com relação à aura, pródromo, náuseas, fotofobia, fonofobia, duração da dor, freqüência da dor e intensidade da dor (pela escala analógica de dor- VAS), embora houvesse uma tendência a maiores valores na VAS para os pacientes com Migrânea e SPI. Estes dados não confirmaram estudos anteriores, os quais evidenciaram mais sintomas relacionados a vias dopaminérgicas em pacientes com a comorbidade SPI e Migrânea.⁷³ Por outro lado, nossa pesquisa excluiu pacientes com migrânea crônica, os quais poderiam utilizar medicações que interferissem nas vias dopaminérgicas, como já dissemos anteriormente. De fato, a freqüência do uso de medicações em geral e de ação no sistema nervoso central, em especial, foi muito baixa em nossa amostra (vide anexo 8). Outro fator previamente proposto, o qual não se confirmou em nossa pesquisa, foi a relação entre história familiar na migrânea e na SPI. Qual será a real relevância do “link” genético entre estas doenças?^{61,76}

Não encontramos maior prevalência de bruxismo nos participantes com migrânea e SPI ($p = 0,99$). Isto vem contra estudos anteriores os quais relacionaram SPI com bruxismo. Como este não foi o foco principal de nossa pesquisa, não foram utilizados instrumentos específicos para avaliação do bruxismo, apenas o simples questionamento do paciente quanto ao hábito de “ranger dentes”. Talvez um estudo mais apurado demonstraria esta relação.

Quanto às características da Síndrome das Pernas Inquietas, também não houve diferenças relevantes entre os participantes com Migrânea e o grupo controle. Variáveis tais como idade de início da doença, história familiar, locais de acometimento, freqüência de sintomas, horário de início dos sintomas, intensidade e Escala de Gravidade da SPI não pareceram ser influenciados pela Migrânea. Contudo, as variáveis relacionadas à qualidade de vida presentes na Escala de Gravidade da SPI apresentaram valores absolutos mais altos nos pacientes com Migrânea. Estes resultados não se mostraram relevantes na análise estatística. Fica aqui um questionamento: seria o número pequeno de sujeitos responsável pela não significância na análise estatística? Uma amostra maior faria esta relação se mostrar?

Ao se relacionar Migrânea e Síndrome das Pernas Inquietas com hábitos de vida e outras comorbidades, não encontramos uma relação significativa. Entre as variáveis estudadas foram incluídos etilismo, tabagismo, uso de cafeína, atividade física, gestação prévia, anemia, hipertensão e outras doenças cardiológicas, doenças respiratórias, gastrointestinais, renais, insuficiência venosa crônica, diabetes e uso de medicações. Algumas destas comorbidades haviam sido demonstradas em estudos anteriores, com relação à SPI. Fica uma crítica com relação à anemia que foi analisada apenas como dado de entrevista, sem realização de exames hematológicos nesta pesquisa.

Acreditamos que a baixa prevalência destas comorbidades em nossa amostra seja a explicação para não encontrarmos diferença em nossas análises. Por outro lado, o fato de não encontrarmos fatores que pareçam influenciar a relação entre Migrânea e Síndrome das Pernas Inquietas em nossos dados indica que a relação demonstrada entre as duas comorbidades foi de fato genuína, não havendo um viés que pudesse influenciar esta relação. Isto fortalece a teoria de que SPI e Migrânea estejam relacionadas, de maneira não completamente esclarecida, porém verdadeira.

Por fim, iremos abordar a questão das comorbidades psiquiátricas na relação entre Migrânea e SPI. Sabe-se de antemão que depressão e ansiedade estão intimamente relacionadas com doenças que causam dor crônica. A relação temporal entre as comorbidades pode variar, a depressão pode preceder o quadro de dor crônica, ser concomitante a ela ou sua consequência.^{63,64, 69,77}

No caso da Migrânea e também da Síndrome de Pernas Inquietas, já foram publicados estudos os quais demonstraram uma maior prevalência de sintomas depressivos e ansiosos em ambas as doenças.^{74,75} Todavia, não se sabe ao certo a direção desta relação. Seria a presença de uma doença crônica, que gera desconforto físico e piora na qualidade de vida, a causa de sintomas depressivos? Ou seria a fisiopatologia da Depressão um fator facilitador para desenvolver Migrânea e SPI? A Depressão poderia ser um link entre Migrânea e SPI?⁶¹

Sabe-se que existe uma conexão entre células A11 localizadas no hipotálamo, as quais estão envolvidas na patogênese da SPI, que enviam axônios dopaminérgicos diretamente ao Sistema Límbico. Estaria esta via envolvida na relação entre SPI e Depressão?

Avaliamos subjetivamente e objetivamente sintomas depressivos e ansiosos nos sujeitos entrevistados. Outras doenças psiquiátricas não estavam presentes em nossa casuística. Quando analisamos os dados objetivos pela pontuação no Inventário de Beck para depressão e os relacionamos com Migrânea e SPI encontramos maiores pontuações entre os pacientes com migrânea e SPI ($p = 0,04$). Não utilizamos critérios DSM IV para depressão neste estudo. Ao questionarmos subjetivamente os pacientes sobre ansiedade e depressão, (14 em 18) 77,7% dos pacientes com Migrânea e SPI se diziam ansiosos e/ou deprimidos, enquanto (29 em 54) 53,7% dos pacientes com apenas Migrânea, sem SPI afirmavam este fato ($p = 0,03$; odds ratio: 3,98 [1,07- 18,79]). Apesar de ser um critério muito subjetivo não nos pareceu sensato desprezar estes achados.

Depressão e ansiedade interagem na percepção da dor via mecanismos inibitórios e facilitatórios. Unidades noradrenérgicas e serotoninérgicas estão envolvidas no mecanismo da ansiedade e da depressão, condições habitualmente associadas a dor crônica. Poucos são os dados existentes a respeito dos mecanismos de supressão de dor e das modificações do padrão da atividade dos neurotransmissores nessa eventualidade. Sabe-se que pelo menos 20 % dos doentes com depressão maior apresentam queixas dolorosas. Por outro lado, os transtornos depressivos são, após a insônia, a segunda comorbidade mais freqüente em pacientes com dor crônica. Depressão é também mais comum nos portadores de dor que em controles sadios. Muitos deprimidos apresentam redução do limiar de percepção da dor.^{63, 64, 69,77}

A ansiedade está freqüentemente associada à depressão, sendo que 35% da população com dor crônica preenchem critérios para transtorno de ansiedade. Geralmente estes doentes apresentam transtornos mistos de depressão e ansiedade, se beneficiando do tratamento com antidepressivos, com melhora da dor e também melhora funcional.^{69,77}

Estas questões ainda precisam ser melhor esclarecidas para se definir a real implicação da Depressão e Ansiedade na relação entre Migrânea e SPI.

6 CONCLUSÕES

1. A prevalência da Síndrome das Pernas Inquietas em migranosos avaliados foi maior que em controles não migranosos. Há uma relação real entre as duas doenças, uma vez que não encontramos fatores ou variáveis que pudessem influenciar esta relação, conforme análise dos dados.

2. A população de migranosos com SPI não tem características especiais, pois não houve diferença significativa entre os pacientes com e sem SPI, com relação à aura, pródromo, náuseas, fotofobia, fonofobia, duração da dor, frequência da dor e intensidade da dor (pela escala analógica de dor - VAS).

3. Não houve diferenças relevantes quanto à gravidade dos sintomas em pacientes com SPI, com e sem migrânea, contudo, a pontuação na Escala de Gravidade da SPI apresentou valores absolutos mais altos nos pacientes com Migrânea (sem significado estatístico).

4. Há uma relação entre migrânea e SPI com sintomas psiquiátricos (depressivos e/ou ansiosos).

5. As pontuações no Inventário de Beck são maiores nos migranosos com SPI em comparação aos outros grupos.

REFERÊNCIAS

1. Willis T. The London Practice of Physice, 1.Ed. London: Thomas Bassett and William Crooke, 1685:404.
2. Ekbom KA. Asthenia crurum paraesthetica ('Irritable Legs'). A new syndrome consisting of weakness, sensation of cold and nocturnal paraesthesia in the legs, responding to a certain extent to treatment with Priscol and Doryl—A note on paresthesia in general. *Acta Med Scand* 1944;118:197–209.
3. Karroum E, Konofal E, Arnulf I. Karl-Axel Ekbom (1907–1977) *J Neurol*; 2009 256:683–684.
4. Aloe F, Alves RSC, Andrade LAF, et al. Síndrome das Pernas Inquietas: diagnóstico e tratamento. Opinião de especialistas brasileiros. *Arq Neuropsiquiatr*; 2007. 65(3A): p. 721-727.
5. Mazuko AH, Prado LBF, Prado GF. Síndrome das Pernas Inquietas. *Revista Neurociências*; 2004. vol12 (1): p. 18-20.
6. Allen RP, Pichietti D, Hening WA, Trenkwaldera C, Walters AS, 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 Med*; 2003. 4(2): p. 101-19.
7. Trenkwalder C, W Paulus, Walters AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol*; 2005. 4(8): p. 465-75.
8. Merlino G, Valente M, Serafini A, Gigli GL. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurol Sci*; 2007. 28 Suppl 1: p. S37-46.
9. Tan EK, Seah A, See SJ, Lim E, Wong MC, Koh KK. Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord*; 2001. 16(3): p. 577-9.
10. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, Aral M, Helvaci I. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology*; 2003. 61(11): p. 1562-9.

11. Nichols DA, Allen RP, Grauke JH, et al. Restless legs syndrome symptoms in primary care: a prevalence study. *Arch Intern Med*; 2003. 163(19): p. 2323-9.
12. Eckeli AL, Gitaí LG, Dach F, Sander HH, Passos AD, Prado GF, Fernandes RM. Restless Legs Syndrome: a community-based study of prevalence in Brazil. *SLEEP* 2008; 31(Suppl 4):A272.
13. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep*; 1998. 21(4): p. 371-7.
14. Gemignani F, Brindani F, Negrotti A, Vitetta F, Alfieri S, Marbini A. Restless legs syndrome and polyneuropathy. *Mov Disord*; 2006. 21(8): p. 1254-7.
15. Miranda M, Araya F, Castillo JL, Durán C, González F, Arís L. Restless legs syndrome: a clinical study in adult general population and in uremic patients. *Rev Med Chil*; 2001. 129(2): p. 179-86.
16. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med*; 2007. 357(7): p. 639-47.
17. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome: confirmation of linkage to chromosome 12q, genetic heterogeneity, and evidence of complexity. *Arch Neurol*; 2005. 62(4): p. 591-6.
18. Pichler I, Hicks AA, Pramstaller PP. Restless legs syndrome: an update on genetics and future perspectives. *Clin Genet*; 2008. 73(4): p. 297-305.
19. Cervenka S, Palhagen SE, Comley RA, et al. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain*; 2006. 129(Pt 8): p. 2017-28.
20. Mrowka M, Jöbges M, Berding G, Schimke N, Shing M, Odin P. Computerized movement analysis and beta-CIT-SPECT in patients with restless legs syndrome. *J Neural Transm*; 2005. 112(5): p. 693-701.
21. Earley CJ, Barker P, Horská A, Allen RP, et al. MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome. *Sleep Med*; 2006. 7(5): p. 458-61.
22. Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's disease and Movement Disorders*. 5th ed. 2007. 409-20.

-
23. Manconi M, Fabbrini M, Bonanni E, et al. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*; 2007. 14(5): p. 534-9.
24. O'Keeffe ST. Secondary causes of restless legs syndrome in older people. *Age Ageing*; 2005. 34(4): p. 349-52.
25. Von Spiczak S, Whone AL, Hammers A, et al. The role of opioids in restless legs syndrome: an [¹¹C] diprenorphine PET study. *Brain*; 2005. 128(Pt 4): p. 906-17.
26. Gemignani F, Brindani F, Vitetta F, Marbini A, Calzetti S. Restless legs syndrome in diabetic neuropathy: a frequent manifestation of small fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*; 2007. 12(1): p. 50-3.
27. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord*; 1998. 13(2): p. 324-9.
28. Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol*; 2005. 58(4): p. 630-4.
29. Godau J, Schweitzer KJ, Liepelt I, Gerloff C, Berg D. Substantia nigra hypoechogenicity: definition and findings in restless legs syndrome. *Mov Disord*; 2007. 22(2): p. 187-92.
30. Hornyak M, Ahrendts JC, Spiegelhalder K, et al. Voxel-based morphometry in unmedicated patients with restless legs syndrome. *Sleep Med*, 2007. 9(1): p. 22-6.
31. García-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R, et al. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med*; 2007. 8(5): p. 520-30.
32. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia*; 1995. 15(1): p. 45-68.
33. Becker WJ, JP Gladstone, Aubé M. Migraine prevalence, diagnosis, and disability. *Can J Neurol Sci*; 2007. 34(4): p. S3-9.
34. Stewart WF, A Shechter, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology*; 1994. 44(6 Suppl 4): p. S17-23.
35. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia*; 2001. 21(7): p. 774-7.

36. Speciali JG, Silva WF. Cefaléias; 2002, São Paulo: Lemos editorial. 493.
37. Speciali JG. Cefaléias. Rev Bras Med; 2006. 63: p. 6-18.
38. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. N Engl J Med; 2002. 346(4): p. 257-70.
39. AAP Leao. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. Journal of Neurophysiology 1944; 7:359-390
40. Silberstein S. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Neurology; 2000. 55: p. 754.
41. Akerman S, Goadsby PJ. The role of dopamine in a model of trigeminovascular nociception. J Pharmacol Exp Ther; 2005. 314(1): p. 162-9.
42. Aurora SK, Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. Cephalalgia; 2007. 27(12): p. 1442-53.
43. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. Cephalalgia; 2007. 27(5): p. 394-402.
44. Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: clinical implications. Headache; 2006. 46 Suppl 4: p. S182-91.
45. International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia; 2004. 24 Suppl 1: p. 9-160.
46. Silberstein S, Rosenberg J. Multispecialty consensus on diagnosis and treatment of headache. Neurology; 2000. 54: p. 1553.
47. Lopes LA, Lins CM, Adeodato VG, et al. Restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetes. Diabetes Care; 2005. 28(11): p. 2633-6.
48. Nineb A, Rosso C, Dumurgier J, Nordine T, Lefaucheur JP, Créange A. Restless legs syndrome is frequently overlooked in patients being evaluated for polyneuropathies. Eur J Neurol; 2007. 14(7): p. 788-92.
49. Walters AS, Wagner M, Hening WA. Periodic limb movements as the initial manifestation of restless legs syndrome triggered by lumbosacral radiculopathy. Sleep; 1996. 19(10): p. 825-6.

50. Iannaccone S, Quattrini A, Sferrazza B, Ferini-Strambi L. Charcot-Marie-Tooth disease type 2 with restless legs syndrome. *Neurology*; 2000. 54(4): p. 1013-4.
51. Gitai LG, Eckeli A L, Ferruzzi EH, et al. Prevalência da Síndrome das Pernas Inquietas em pacientes com Ataxia Espinocerebelar tipo 3 (SCA3). In: Anais X Congresso Brasileiro de Medicina de Sono, 2005, Curitiba.
52. Yunus MB, Aldag JC. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *Bmj*; 1996. 312(7042): p. 1339.
53. Rhode AM, Hösing VG, Happe S, Biehl K, Young P, Evers S. Comorbidity of migraine and restless legs syndrome--a case-control study. *Cephalalgia*; 2007. 27(11): p. 1255-60.
54. Dahmen N, Kasten M, Wieczorek S, Gencik M, Epplen JT, Ullrich B. Increased frequency of migraine in narcoleptic patients: a confirmatory study. *Cephalalgia*; 2003. 23(1): p. 14-9.
55. Paiva T, Batista A, Martins P, Martins A. The relationship between headaches and sleep disturbances. *Headache*, 1995. 35(10): p. 590-6.
56. Walters, A.S. 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): p. 93-8.
57. Cubo E, Kompolti K, Leurgans SE, Raman R. Dopaminergic hypersensitivity in patients with Parkinson disease and migraine. *Clin Neuropharmacol*; 2004. 27(1): p. 30-2.
58. Duval C, Norton L. Tremor in patients with migraine. *Headache*; 2006. 46(6): p. 1005-10.
59. Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*; 2007. 27(11): p. 1308-14.
60. Leutgeb U, Schmelz M, Koppert W. Altered central excitability and analgesic treatment in patients with restless legs syndrome. *Brain*; 2005. 128(Pt 6): p. E34.
61. Sabayan B, Bagheri M, Haghghi AB. Possible joint origin of restless leg syndrome (RLS) and migraine. *Med Hypotheses*; 2007. 69(1): p. 64-6.

62. Ifergane G, Buskila D, Simishesvely N, Zeev K, Cohen H. Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients. *Cephalalgia*; 2006. 26(4): p. 451-6.
63. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*; 2003. 60(8): p. 1308-12.
64. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton RB, Lucia VC, Welch KM. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology*; 2000. 54(2): p. 308-13.
65. Picchiatti D, Winkelman JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep*; 2005. 28(7): p. 891-8.
66. Cuadrado ML, Young WB, Fernández-de-las-Peñas C, Arias JA, Pareja JA.. Migrainous corpalgia: body pain and allodynia associated with migraine attacks. *Cephalalgia*; 2008. 28(1): p. 87-91.
67. Stiasny-Kolster K, Magerl W, Oertel WH, Möller JC, Treede RD. Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. *Brain*; 2004. 127(Pt 4): p. 773-82.
68. Walters AS, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med*, 2003. 4(2): p. 121-32.
69. Simon GE, VonKorff M , Piccinelli M , Fullerton C, Ormel J. An International Study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med*; 1999. 341(18), p1329-1344 .
70. Peres MFP, Lerário DDG, Garrido AB, Zukerman E. Primary headaches in obese patients. *ArqNeuropsiquiatr*; 2005. 63(4): 931-933.
71. Bigal ME , Lipton RB . Obesity as a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology*; 2006; 67:252-257.
72. Letters to the Editor Related to Published Articles. Karl-Axel Ekbom and Iron Deficiency in Restless Legs Syndrome *Movement Disorders*; 2009 Vol. 24, No. 7, 1098–1100.
73. Cologno D, Ciccarelli G, Petretta V, Onofrio F, Bussone G. High prevalence of Dopaminergic Premonitory Symptoms in migraine patients with Restless Legs Syndrome: a pathogenetic link? *Neurol Sci*;2008 29:S166–S168.

-
74. Onofrio F, Bussone G, Cologno D, et al. Restless legs syndrome and primary headaches: a clinical study. *Neurol Sci* (2008) 29:S169–S172.
75. Chen PK, Fuh JL, Chen SP, Wang SJ. Association between Restless Legs Syndrome and Migraine *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 2009. 1-14.
76. Tartarotti S, Kallweit U, Bassetti CL. Association of restless legs syndrome, chronic motor tic disorder and migraine with aura: a case of a single family *J Neurol*;2010. 1.
77. Radat F, Swendsen J. Psychiatric comorbidity in migraine: a review. *Cephalalgia*; 2005; 25:165–178.
78. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache*; 2001 Jul-Aug;41(7):629-37
79. Funaro VMBO, et al. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP : documento eletrônico e impresso Parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP São Paulo. 2009
80. Charbit A, Holland PR, Goadsby PJ. Stimulation or lesioning of dopaminergic A11cell group affects neuronal firing in the trigeminal nucleus caudalis. *Cephalalgia* 2007;27:605.

ANEXOS

ANEXO A - COMITÊ DE ÉTICA



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

www.hcrp.fmrp.usp.br



Ribeirão Preto, 27 de outubro de 2008

Ofício nº 3872/2008
CEP/SPC

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS E MIGRÂNEA”**, foi analisado **“AD REFERENDUM”** pelo Comitê de Ética em Pesquisa e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 9712/2008.

Lembramos que devem ser encaminhados a este CEP relatórios parciais e relatório final da pesquisa.

Atenciosamente.


PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
KAREN DOS SANTOS FERREIRA
PROF. DR. JOSÉ GERALDO SPECIALI (Orientador)
Depto. de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica

ANEXO B - CRITÉRIOS PARA MIGRÂNEA

A) ao menos 5 ataques (crises de dor) que preencham os critérios b–d

B) crises de cefaléia que duram 4–72 horas (se não tratadas ou sem tratamento efetivo)

C) a cefaléia deve ter pelo menos duas das seguintes características:

1. localização unilateral
2. qualidade pulsátil
3. dor de intensidade moderada a severa
4. agravamento com ou indução de atividade física cotidiana (ex. caminhar ou subir escadas)

D) durante a cefaléia pelo menos um dos seguintes:

1. náusea e/ou vômitos
 2. fotofobia e fonofobia
- e. não atribuível a outro distúrbio

ANEXO C - ESCALA DE GRADUAÇÃO DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS DO GRUPO DE ESTUDO INTERNACIONAL DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS

INSTRUÇÕES

Responder as 10 questões que se seguem, leve em consideração os seus sintomas nas duas últimas semanas.

1) Em geral, como você considera o desconforto da síndrome das pernas inquietas nas suas pernas ou braços?

- (4) muito intenso
- (3) intenso
- (2) moderada
- (1) leve
- (0) nenhum

2) Em geral, como você considera a necessidade de se mexer ou andar por causa dos seus sintomas da síndrome das pernas inquietas?

- (4) muito grande
- (3) grande
- (2) moderada
- (1) pequena
- (0) nenhuma

3) Em geral, quanto de alívio no desconforto das pernas ou braços você consegue ao andar?

- (4) nenhum alívio
- (3) pouco alívio
- (2) alívio moderado
- (1) alívio total ou quase total
- (0) sem sintomas de síndrome das pernas inquietas, portanto

4) Em geral, qual a intensidade do seu distúrbio de sono por causa dos sintomas da síndrome das pernas inquietas?

- (4) muito intenso
- (3) intenso
- (2) moderado
- (1) leve
- (0) nenhum

5) Qual a intensidade do seu cansaço ou sonolência por causa dos sintomas da síndrome das pernas inquietas?

- (4) muito intenso (a)
- (3) intenso (a)
- (2) moderado (a)
- (1) leve
- (0) nenhum (a)

6) Em geral, qual a gravidade da sua síndrome das pernas inquietas como um todo?

- (4) muito grave
- (3) grave
- (2) moderada
- (1) leve
- (0) nenhuma

7) Com que frequência você tem sintomas da síndrome das pernas inquietas?

- (4) de 6 a 7 dias por semana
- (3) de 4 a 5 dias por semana
- (2) de 2 a 3 dias por semana
- (1) 1 dia ou menos por semana
- (0) nunca

8) Quando você tem sintomas da síndrome das pernas inquietas, qual a duração dos sintomas num dia corriqueiro?

- (4) dura 8hs ou mais nas 24hs do dia
- (3) dura 3 a 8 hs nas 24hs do dia
- (2) dura 1 a 3hs nas 24hs do dia
- (1) dura 1 hora ou menos nas 24hs do dia
- (0) nenhuma duração

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

- (4) muito grande
- (3) grande
- (2) moderada
- (1) pequena
- (0) nenhuma

10) Qual a intensidade do seu distúrbio de humor por causa dos sintomas da síndrome das pernas inquietas, por exemplo, raiva, depressão, tristeza, ansiedade, irritação?

- (4) muito grande
- (3) grande
- (2) moderada
- (1) pequena
- (0) nenhuma

ANEXO D - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

-
1. 0- Não me sinto triste.
1- Eu me sinto triste.
2- Estou sempre triste e não consigo sair disso.
3- Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
-
2. 0- Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
1- Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
2- Acho que nada tenho a esperar.
3- Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
-
3. 0- Não me sinto um fracasso.
1- Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
2- Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
3- Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
-
4. 0- Tenho tanto prazer em tudo como antes.
1- Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
2- Não encontro um prazer real em mais nada.
3- Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
-
5. 0- Não me sinto especialmente culpado.
1- Eu me sinto culpado às vezes.
2- Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
3- Eu me sinto sempre culpado.
-
6. 0- Não acho que esteja sendo punido.
1- Acho que posso ser punido.
2- Creio que vou ser punido.
3- Acho que estou sendo punido.
-
7. 0- Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1- Estou decepcionado comigo mesmo.
2- Estou enojado de mim.
3- Eu me odeio.
-
8. 0- Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
1- Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
2- Eu me culpo sempre por minhas falhas.
3- Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
-
9. 0- Não tenho quaisquer idéias de me matar.
1- Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
2- Gostaria de me matar.
3- Eu me mataria se tivesse oportunidade.
-
10. 0- Não choro mais que o habitual.
1- Choro mais agora do que costumava.
2- Agora, choro o tempo todo.
3- Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
-

-
11. 0- Não sou mais irritado agora do que já fui.
1- Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
2- Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
3- Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
-
12. 0- Não perdi o interesse nas outras pessoas.
1- Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
2- Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
3- Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
-
13. 0- Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
1- Adio minhas decisões mais do que costumava.
2- Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
3- Não consigo mais tomar decisões.
-
14. 0- Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
1- Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
2- Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3- Considero-me feio.
-
15. 0- Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
1- Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
2- Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
3- Não consigo fazer nenhum trabalho.
-
- 16.0- Durmo tão bem quanto de hábito.
1- Não durmo tão bem quanto costumava.
2- Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
3- Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
-
- 17.0- Não fico mais cansado que de hábito.
1- Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
2- Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
3- Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
-
18. 0- Meu apetite não está pior do que de hábito.
1- Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
2- Meu apetite está muito pior agora.
3- Não tenho mais nenhum apetite.
-
19. 0- Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
1- Perdi mais de 2,5 Kg.
2- Perdi mais de 5,0 Kg.
3- Perdi mais de 7,5 Kg.
- Estou propositalmente tentando perder peso, comendo menos: SIM () NÃO ()
-
20. 0- Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.
1- Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
2- Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
3- Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
-
21. 0- Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
1- Estou menos interessado por sexo que costumava.
2- Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
3- Perdi completamente o interesse por sexo.
-

APÊNDICES**APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO APLICADO**

Nome: _____

Data: _____

Estado civil= _____ Idade= _____

Nascido em _____

RG/HC _____ Altura: _____

Peso: _____ escolaridade _____

POPULAÇÃO COM SPI**ANTECEDENTES PESSOAIS****Fumo** () 0=não; 1=sim; 3=ex-fumante () quantos cigarros/dia

() há quantos anos fuma

Álcool () 0=não; 1=sim () quantos dias na semana

() quantas doses/semana

Café () 0=não; 1=sim () quantas xícaras/dia**Exercício físico** () 0=não; 1=sim () quantos dias/semana**Doação de sangue** () 0=não; 1=sim quantas**Gestação prévia** () 0=não; 1=sim quantas**Aumento do fluxo/dias da menstruação** () 0=não; 1=sim;**DIAGNÓSTICO PRÉVIO DE:**

Hipertensão arterial sistêmica () 0=não; 1=sim

Insuficiência renal crônica () 0=não; 1=sim

Anemia () 0=não; 1=sim

Doenças reumáticas () 0=não; 1=sim qual _____

Doenças respiratórias () 0=não; 1=sim

qual _____

Doenças cardíacas () 0=não; 1=sim

qual _____

Doenças do trato gastrointestinal () 0=não; 1=sim,

qual _____

Doença vascular periférica () 0=não; 1=sim

qual _____

Doença endócrinas () 0=não; 1=sim; 3=diabetes; 4=doenças da tireóide

5=outras _____

Doença neurológica () 0=não; 1=sim; 3=polineuropatia; 4=cefaléia;

5=outras _____

Sintomas psiquiátricos () 0=não; 1=sim; 3=humor; 4=ansiedade;

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

DROGAS

USO DE FERRO SUPLEMENTAR RECENTEMENTE () 0=não; 1=sim

PERÍODO _____

SPI _____

CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS À RLS

FREQUÊNCIA 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

JÁ RELATOU OS SINTOMAS DE SPI PARA ALGUM MÉDICO ()

0=não; 1=sim

TRATAMENTOS NÃO FARMACOLÓGICOS: () 0=não; 1=sim

quais _____

IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS () anos

FORMA DE EVOLUÇÃO DA SPI ()

1=estável; 2=progressão lenta; 3=períodos de exacerbação e melhora;

4= relacionados a eventos desencadeantes específicos
quais _____

HISTÓRIA FAMILIAR PARA SPI () 0=não; 1=sim

TEMPO MÁXIMO DE REMISSÃO () meses/semanas

MULHERES COM SPI

apresentou spi durante a gestação () 0=não; 1=sim

Início da spi na gestação () 0=não; 1=sim

Durante a gestação () 1=melhora; 2=piora; 3=estável

Resolução após o parto (3 meses) () 1=sim, total; 2=sim, parcial; 3=não

O paciente deseja fazer acompanhamento/tratamento () 0=não; 1=sim

APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO DE CEFALÉIA

1. Você costuma ter dor de cabeça? () sim () não
2. Há quanto tempo você tem dor de cabeça?
() menos de 3 meses () menos de 2 anos () de 2 a 5 anos () de 6 a 10 anos () mais de 10 anos
3. Você relaciona o início da sua dor com algum período/fato/acontecimento citado abaixo?
() não () sim
() infância () gravidez () adolescência () menopausa
() idade adulta
() outro. qual? _____
4. Qual é a frequência da sua dor de cabeça?
() dias/ mês
5. Quanto tempo dura, em média, a sua dor de cabeça, se você não tomar analgésico?
() horas
6. Você já foi acordado durante a noite pela dor de cabeça?
() não () sim
7. Em que lugar a cabeça costuma doer ? (você pode assinalar mais de uma resposta)
() só de um lado da cabeça
() dos dois lados da cabeça
() a cabeça toda
() na nuca
8. Como é o tipo da sua dor de cabeça ?
() latejante, pulsátil, como um coração batendo
() em pontadas, agulhadas
() como um peso em cima da cabeça
() em queimação, ardente
() como um choque
() pressão, como um aperto na cabeça
9. De 0 a 10, sendo zero a ausência de dor e 10 a dor mais forte que você pudesse sentir, qual é a intensidade da sua dor de cabeça?
sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 dor máxima
10. quanto tempo leva para sua dor chegar na intensidade máxima?
() menos de um minuto () menos de 2 horas
() mais de 2 horas
11. O quanto essa dor atrapalha as suas atividades do dia a dia?
() não atrapalha
() atrapalha um pouco mas não impede as atividades
() atrapalha muito, impede que faça as atividades

12. você chega a faltar no trabalho por causa de dor de cabeça? () não () sim.
quantos dias por ano? _____

13. Quando você está com dor, o esforço físico (subir escada ,pegar peso, andar depressa, fazer tarefa doméstica):

() agrava a dor () não agrava a dor

14. Quando você tem dor de cabeça, você prefere:

() ficar quieto em um lugar sem barulho

() mudar a atividade que está fazendo (ir tomar banho, conversar, por exemplo)

() fica agitado, andando de um lado para o outro

15. Quando você tem dor de cabeça:

() seu estômago enjoa

() você vomita

() a luz incomoda

() o barulho incomoda

() o nariz entope

() o nariz escorre

() o olho fica vermelho

() o olho fica inchado

() o olho lacrimeja

() a pálpebra cai

16. O que costuma provocar a sua dor de cabeça? (você pode assinalar mais de uma resposta)

() nervosismo, preocupação

() odores

() alimentos

() bebidas

() menstruação

() tosse, esforço físico ou atividade sexual

() outro. qual? _____

17. Você percebe que vai ter dor de cabeça antes que a dor comece?

() não () sim.

quanto tempo antes? () menos que 1 hora

() até 24 horas antes

() outro. qual? _____

18. Por quais sintomas você sabe que vai ter dor de cabeça ? (você pode assinalar mais de uma resposta)

() alterações visuais

() formigamento no corpo ou envolta da boca

() dificuldade para falar

() tontura e/ou zumbido

() fica nervoso, inquieto, aflito

() fica triste, quieto, deprimido

() tem desejos por certos alimentos

() tem bocejos repetidos

() fraqueza em um dos lados do corpo

() outro. qual? _____

20. Você faz uso de remédios diariamente para evitar o aparecimento da dor de cabeça (tratamento profilático)?

() não () sim.

qual(is) remédio(s)?

21. Na hora em que você está com dor de cabeça, você faz uso de remédios para aliviar a sua dor?

() não () sim

qual(is)

com que frequência? () 3 dias ou menos por semana

() mais que 3 dias por semana

23. Algum parente seu tem dor de cabeça?

() não () sim.

quem? () pai ou mãe () filho/filha () irmão/irmã

APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa: ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO SOBRE SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS E MIGRÂNEA.

A Síndrome das Pernas Inquietas é um distúrbio de causa desconhecida que pode estar presente em pessoas saudáveis e com algumas doenças. Causa desconforto e pode prejudicar a qualidade do sono. A Migrânea ou Enxaqueca é uma das dores de cabeça mais comuns na população, caracterizada por dor latejante, também piorando a qualidade de vida dos pacientes.

O objetivo desse estudo é determinar a presença, gravidade, características da Síndrome das Pernas Inquietas em pacientes com enxaqueca.

O procedimento será realizado através de uma entrevista com um questionário.

Não existe desconforto ou risco para você. Não há despesas pessoais para o participante. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Você será esclarecido (a) sobre o trabalho 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 desse estudo.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Assinatura do voluntário

Assinatura do pesquisador
Em caso de dúvida contatar Dra Karen S. Ferreira – Neurologia-
Telefone 16 92213735

APÊNDICE D - OUTRAS TABELAS

Migrânea	prodromo	perna inquieta		Total	P	Odds ratio bruto
		nao	sim			
Sim	nao	21 80,77	5 19,23	26	0,57	*
	sim	33 71,74	13 28,26	46		1,64 (0,68; 6,77)
	Total	54	18	72		

Migrânea	bruxismo	perna inquieta		Total	P	Odds ratio bruto
		nao	sim			
Sim	nao	33 76,74	10 23,26	43	0,78	*
	sim	21 72,41	8 27,59	29		1,25 (0,36; 4,20)
	Total	54	18	72		

Migrânea	nauseas	perna inquieta		Total	P	Odds ratio bruto
		nao	sim			
Sim	nao	21 87,5	3 12,5	24	0,15	*
	sim	33 68,75	15 31,25	48		3,14 (0,75; 18,92)
	Total	54	18	72		

Medicações uso	Migrânea/casos		Total	P
	Não	sim		
anfepramona	0 0%	1 100%	1	0,66
anlodipino	0 0%	1 100%	1	
bupropiona	1 100%	0 0%	1	
ezetimibe	0 0%	1 100%	1	
fluoxetina	0 0%	2 100%	2	
hoemopatia	0 0%	1 100%	1	
losartan	0 0%	1 100%	1	
metotrexate	0 0%	1 100%	1	
nasonex	0 0%	1 100%	1	
olanzapina	1 100%	0 0%	1	
omeprazol	0 0%	1 100%	1	
pasalix	1 100%	0 0%	1	
synthroid	0 0%	1 100%	1	
topiramato	0 0%	1 100%	1	
Total	3	12	15	

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](#)