

Síndrome das Pernas Inquietas: Abordagem nos Cuidados de Saúde Primários

Restless Legs Syndrome: Management in Primary Care

Patrícia Pimentel Borges^{1*}, Daniela Silva Lopes¹

*Autor Correspondente/Corresponding Author:

Patrícia Pimentel Borges [patriciapimentelborges@gmail.com]
Rua Miguel Bombarda, 125, 2785-669 São Domingos de Rana, Portugal
ORCID iD: 0000-0001-9557-9358

RESUMO

A síndrome das pernas inquietas é uma patologia com um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes, nomeadamente por estar associada a uma interrupção do sono. Felizmente, após o diagnóstico, a maior parte dos doentes apresenta uma boa resposta à terapêutica. O objetivo deste artigo é sistematizar o diagnóstico e a terapêutica desta patologia, focando-se particularmente na sua abordagem nos cuidados de saúde primários. A terapêutica da síndrome das pernas inquietas passa pela implementação de medidas comportamentais e pela correção da ferro-pénia, se existente. Em alguns casos é necessária a utilização contínua ou intermitente de fármacos, consoante a gravidade dos sintomas. O correto acompanhamento destes doentes, nos quais muitas vezes coexistem alterações do padrão do sono, ansiedade e depressão, é de extrema importância.

PALAVRAS-CHAVE: Perturbações da Transição Sono-Vigília; Qualidade de Vida; Síndrome das Pernas Inquietas/complicações

ABSTRACT

Restless leg syndrome is a pathology with a negative impact on people's quality of life, particularly because of its association with sleep disturbances. Fortunately, once the diagnosis is made most patients have a good response to treatment. The aim of this article is to systematize the diagnosis and the treatment of this disease, focusing on its management in primary care. The treatment of restless leg syndrome includes the implementation of behavioral changes and the correction of iron deficiency if it is present. In some cases the use of specific drugs is required, daily or as needed according to the severity of symptoms. It is crucial that these patients, who often suffer from anxiety, depression and other sleep disorders, are followed correctly.

KEYWORDS: Quality of Life; Restless Legs Syndrome/complications; Sleep Wake Disorders

1. Unidade de Saúde Familiar D. Sancho I, Pontével, Cartaxo, Portugal.

Recebido/Received: 13/10/2021 - Aceite/Accepted: 21/02/2022 - Publicado Online/Published Online: 15/03/2022 - Publicado/Published: 31/03/2022
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Gazeta Médica 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Gazeta Médica 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

INTRODUÇÃO

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é uma doença do movimento que se caracteriza pela necessidade imperiosa de mover os membros, mais frequentemente os inferiores, ou outras partes do corpo, em resposta a disestesias. Normalmente apresenta agravamento durante a noite e em repouso e alívio momentâneo com o movimento.¹

Embora seja uma patologia subdiagnosticada, a literatura refere uma prevalência estimada de 5%-15%, com maior predomínio nos idosos e no sexo feminino.¹⁻³

A fisiopatologia da SPI é ainda desconhecida, no entanto têm sido identificadas, nestes doentes, anomalias no sistema nervoso central (défice nas reservas de ferro e alteração no sistema dopaminérgico, no ritmo circadiano ou na função talâmica) e/ou periférico.⁴

Embora haja história familiar da doença em 40%-60% dos doentes com SPI, na maioria dos casos não é possível identificar um padrão genético característico. Nos doentes sem história familiar positiva, a SPI é classificada como primária (sem causa conhecida) ou secundária (se existirem comorbidades que se associem a SPI). A SPI secundária pode ocorrer por anomalias na neurotransmissão (diabetes, neuropatia periférica, doença de Parkinson) ou por alterações no metabolismo do ferro (gravidez, défice de ferro, insuficiência renal).⁵

O objetivo deste trabalho foi rever as manifestações clínicas, o diagnóstico, os fatores de agravamento e terapêutica desta síndrome.

Metodologia: Realizou-se, assim, uma revisão clássica da literatura com pesquisa de artigos de revisão nas principais bases de dados médicas (MEDLINE, Cochrane Library e National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Evidence Search), utilizando o termo MeSH (*Medical Subject Headings*) "Restless Legs Syndrome".

RESULTADOS

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O sintoma mais típico da SPI é uma necessidade imperiosa de movimento dos membros inferiores. Esta ocorre mais frequentemente nos períodos de inatividade, principalmente à noite, e alivia temporariamente com o movimento. Embora seja menos frequente, os membros superiores podem estar envolvidos, o que indica uma forma mais grave da doença. Raramente, as regiões perineal ou abdominal inferior também podem ser afetadas.⁶⁻⁷

Cerca de 80% dos casos de SPI estão associados a movimentos periódicos dos membros durante o sono, que tendem a ocorrer a cada 20-30 segundos, podendo cau-

sar insónia inicial, despertares noturnos, depressão, ansiedade e, conseqüentemente, diminuição do rendimento profissional e escolar e perda de qualidade de vida.

A SPI moderada ou de início precoce tende a remitir em 30%-60%.⁸⁻¹⁰ Os fatores que aumentam a probabilidade de se tornar persistente são a existência de história familiar e o diagnóstico em idade tardia.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SPI é clínico sendo necessário que os sintomas ocorram pelo menos 3 vezes por semana, durante um período de 3 ou mais meses, não sendo melhor explicados por outras patologias médicas ou psiquiátricas, ou pelo uso de fármacos ou substâncias psicoativas (Tabela 1).¹¹

TABELA 1. Critérios de diagnóstico da síndrome das pernas inquietas segundo a quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V).

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

- A.** Necessidade imperiosa de mover as pernas usualmente acompanhada por, ou em resposta a sensações desconfortáveis ou desagradáveis nas pernas, que se caracterizam pelo seguinte:
1. A necessidade de mover as pernas inicia-se ou agrava-se em períodos de descanso ou inatividade.
 2. A necessidade de mover as pernas é parcial ou totalmente aliviada pelo movimento.
 3. A necessidade de mover as pernas é pior ao final do dia e durante a noite do que durante o dia, ou ocorre exclusivamente ao final do dia ou à noite.
- B.** Os sintomas do critério A ocorrem pelo menos 3 vezes por semana e persistem há pelo menos 3 meses.
- C.** Os sintomas do critério A são acompanhados por desconforto significativo ou impacto negativo a nível social, ocupacional, educacional, académico, comportamental ou noutras áreas do funcionamento.
- D.** Os sintomas do critério A não são atribuíveis a outro distúrbio mental ou condição médica (exemplo: artrite, edema das pernas, isquémia periférica, câibras) e não são melhor explicados por uma condição comportamental (exemplo: desconforto posicional, bater habitual dos pés).
- E.** Os sintomas não são atribuíveis aos efeitos fisiológicos de drogas de abuso ou medicação.

FATORES DE AGRAVAMENTO E ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A SPI apresenta, geralmente, uma boa resposta à terapêutica. A opção terapêutica depende de vários fatores como a gravidade da doença, a idade do doente, a existência de comorbidades, os potenciais efeitos adversos e a preferência do doente. O objetivo da terapêutica é a

redução ou eliminação dos sintomas da SPI com melhoria do sono e da qualidade de vida.

1. Correção da ferropénia

Uma vez que o défice de ferro está frequentemente associado à SPI, recomenda-se que a ferritina seja avaliada em todos os doentes com SPI antes de se iniciar terapêutica dirigida. Assim, para valores de ferritina iguais ou inferiores a 75 mcg/L (ou saturação da transferrina inferior a 20%) recomenda-se a administração de ferro. A via preferencial é a oral. A administração de ferro por via endovenosa, por ser menos cómoda e apresentar risco de anafilaxia, deve ser reservada para situações em que exista má absorção, intolerância ao ferro oral, persistência de sintomas mesmo após terapêutica com ferro oral ou necessidade de correção rápida devido à gravidade dos sintomas.¹² A resposta à terapêutica oral é geralmente lenta, sendo necessários vários meses até ocorrer melhoria clínica. Por sua vez, a terapêutica endovenosa apresenta efeitos clínicos mais rápidos, podendo verificar-se melhoria sintomática após poucas semanas.¹³⁻¹⁴

Cerca de 3 meses após iniciar a terapêutica com ferro deve ser feito controlo analítico com hemograma e estudo do ferro. Caso não se obtenham os valores pretendidos, a avaliação analítica deve ser repetida a cada 3 a 6 meses até que a ferritina seja superior a 75 mcg/L e a saturação de transferrina seja superior a 20%.

Nos doentes em que não se verifique melhoria clínica, após normalização dos valores de ferro, deve ser considerada a realização de terapêutica dirigida para a SPI.

2. Terapêutica não farmacológica

A terapêutica não farmacológica deve ser aconselhada em todos os casos de SPI, podendo mesmo ser suficiente para a resolução dos sintomas em formas ligeiras a moderadas. As abordagens não farmacológicas incluem psicoeducação, a prática de exercício moderado, o alívio sintomático através de massagens ou aplicação de calor e evicção de terapêutica ou outros fatores de agravamento como o consumo de cafeína ou alguns fármacos.¹⁵⁻¹⁷ Existem vários fatores de agravamento da SPI que devem ser investigados, entre os quais se destaca a privação de sono, a síndrome de apneia obstrutiva do sono¹⁸ e a utilização de certos fármacos, nomeadamente os anti-histamínicos de primeira geração, os antagonistas dos recetores da dopamina (metoclopramida, clor-

promazina) e antidepressivos (mirtazapina, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção da serotonina e inibidores da recaptção da serotonina-norepinefrina).¹⁹⁻²⁰ Nos doentes a fazer antidepressivos das classes referidas, caso se considere pertinente um ajuste terapêutico, recomenda-se a troca para bupropiom, por ter menor probabilidade de agravar a SPI.²¹ Outra opção é manter a terapêutica antidepressiva e introduzir fármacos utilizados na terapêutica dirigida da SPI.

3. Terapêutica dirigida

Quanto à terapêutica dirigida, deve optar-se por atuar de acordo com a gravidade da SPI.

SPI INTERMITENTE

A SPI intermitente caracteriza-se por sintomas pouco frequentes e imprevisíveis que não justificam uma terapêutica diária. No entanto, o facto de estes sintomas serem extremamente debilitantes e redutores de qualidade de vida, justificam a realização de terapêutica de forma pontual. O objetivo, neste caso, é uma terapêutica intermitente, principalmente se os sintomas surgem menos de uma a duas vezes por semana, ou preventiva, antes de condições previstas de imobilidade como procedimentos médicos ou viagens de carro ou avião.

Nesta síndrome intermitente usam-se frequentemente precursores da dopamina ou benzodiazepinas (Tabela 2).¹⁵ A escolha do fármaco deverá ter em conta o perfil de cada doente. O uso esporádico de levodopa é geralmente bem tolerado. Inclui efeitos adversos como náuseas, vertigens e sonolência que geralmente são moderados, mas que melhoram ao longo do tempo.^{15,22} As benzodiazepinas também podem ser utilizadas nos casos moderados de SPI intermitente, sendo o clonazepam a benzodiazepina mais estudada para esta situação clínica.²³⁻²⁵

SPI CRÓNICA PERSISTENTE

A SPI crónica persistente está associada a sintomas moderados a graves que ocorrem pelo menos duas vezes por semana, sendo necessária a realização de medicação diária.

A terapêutica de primeira linha são os moduladores dos canais de cálcio alfa-2-delta (gabapentina e pregabalin).¹⁵ Estes fármacos apresentam alguns efeitos adver-

TABELA 2. Terapêutica dirigida para a síndrome das pernas inquietas intermitente.

Fármacos		Dose	
Precursor da dopamina	Carbidopa-levodopa	25/100 mg	Evitar levodopa acima de 200 mg por dia
Benzodiazepinas	Clonazepam	0,5-2 mg por dia	

TABELA 3. Terapêutica dirigida para a síndrome das pernas inquietas crónica persistente.

Fármacos		Dose	Posologia	Efeitos adversos
Moduladores dos canais de cálcio alfa-2-delta	Gabapentina enacarbil*	600 mg	Dose única por volta das 17h	Sonolência e vertigem
	Pregabalina	Iniciar com 50-75 mg e titular até 150-450 mg por dia		Sonolência, vertigem, fadiga, cefaleias, edemas periféricos e aumento de peso
	Gabapentina	Iniciar com 100-300 mg e titular até 900-2400 mg por dia	Dose única 2h antes de deitar ou 1/3 da dose a meio do dia e 2/3 da dose ao deitar	Sonolência
Agonistas de Dopamina	Pramipexole	0,125 mg por dia Aumentar a cada 2-3 dias 0,125 mg (máximo 0,75 mg) até obter alívio sintomático	Dose única 2h antes do início dos sintomas de SPI	Náusea e fadiga
	Ropinirol	0,25 mg por dia Aumentar a cada 2-3 dias 0,25 mg (máximo 4 mg) até obter alívio sintomático	Dose única 2h antes do início dos sintomas de SPI	Náusea e fadiga
	Rotigotina	Iniciar com 1 mg até ao máximo de 3 mg	1 penso transdérmico por dia	Reação na pele no local da colocação do penso transdérmico

*Terapêutica não disponível em Portugal

sos, principalmente nos idosos, como vertigens, ganho de peso e edema dos membros inferiores. Estão ainda associados a aumento de risco de suicídio, pelo que os doentes medicados com estes fármacos deverão ser monitorizados ao longo do tempo.

Os agonistas da dopamina (rotigotina, pramipexol e ropinirol) são uma opção terapêutica de segunda linha devido ao possível efeito de aumentação. Este efeito secundário dos fármacos dopaminérgicos leva ao agravamento dos sintomas de SPI à medida que se aumentam as doses da medicação, com intensificação e aparecimento mais precoce dos sintomas (cerca de 2 horas antes do que era habitual), assim como extensão dos sintomas aos membros superiores ou outras partes do corpo.²² Isto implica que haja uma monitorização dos doentes medicados com estes fármacos a cada 6-12 meses para avaliar efeitos adversos ou complicações.^{15,23,24}

Contudo, em alguns casos, os agonistas da dopamina devem ser privilegiados em alguns doentes, nomeadamente quando existe história atual ou passada de perturbação depressiva moderada a grave, síndrome metabólica, patologia que induza instabilidade da marcha ou insuficiência respiratória (Tabela 4).^{15,23,24}

SPI REFRACTÁRIA

Na SPI refratária, na qual não há resposta ao uso de moduladores dos canais de cálcio alfa-2-delta nem de agonistas da dopamina,¹⁵ os opioides podem ser eficazes (Tabela 5). Embora se possam utilizar opioides mais fracos como o tramadol e a codeína, a maior parte destes

doentes irão precisar de opioides mais potentes como a oxicodona e a metadona.²⁶

Os casos refratários devem ser referenciados para um especialista do sono.²⁷

TABELA 4. Seleção do grupo terapêutico na síndrome das pernas inquietas.

Fatores que afetam a seleção da terapêutica	Terapêutica a escolher
Sintomas diurnos	Fármaco de longa ação
Insónia	Moduladores dos canais de cálcio alfa-2-delta
Gravidez	Evitar moduladores dos canais de cálcio alfa-2-delta e agonistas de dopamina; considerar uso de ferro
Risco aumentado de quedas	Agonistas de dopamina
Comorbilidade: Dor	Moduladores dos canais de cálcio alfa-2-delta
História de abuso de álcool ou substâncias	Moduladores dos canais de cálcio alfa-2-delta
História de perturbação de controlo de impulsos	Moduladores dos canais de cálcio alfa-2-delta
Sintomas severos de SPI	Agonistas de dopamina
Síndrome metabólica/ /Excesso de peso	Agonistas de dopamina
Menor custo do fármaco	Agonistas de dopamina
Comorbilidade: Depressão	Agonistas de dopamina
Comorbilidade: Ansiedade generalizada	Moduladores dos canais de cálcio alfa-2-delta

TABELA 5. Terapêutica dirigida para a síndrome das pernas inquietas refratária.

Fármacos	Dose	
Opioides de baixa potência	Codeína 30 mg	60-180 mg
	Tramadol 50 mg	50-100 mg
	Tramadol 100 mg (libertação prolongada)	100-200 mg
Opioides de alta potência	Morfina 15 mg	15-45 mg
	Oxicodona 5 mg	10-30 mg
	Hidrocodona* 10 mg	20-45 mg
	Metadona 2,5 mg	5-20 mg

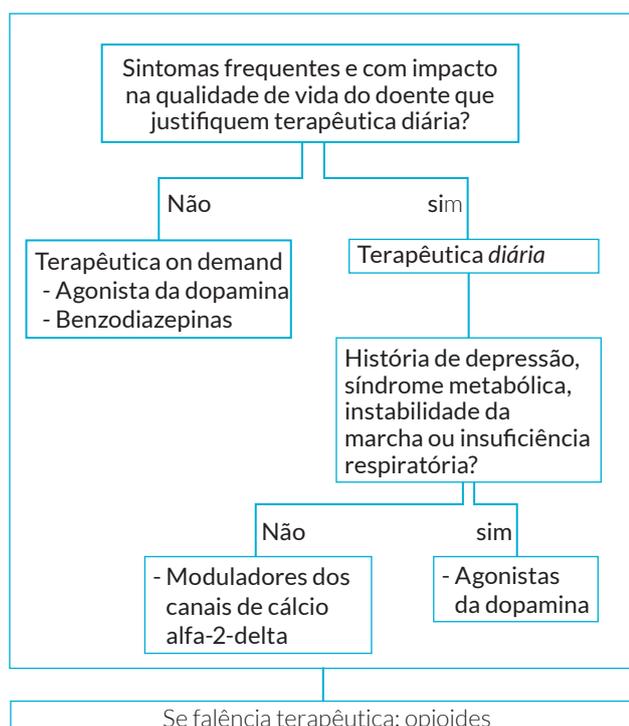
*Terapêutica não disponível em Portugal

ALGORITMO TERAPÊUTICO DA SPI

A síndrome das pernas inquietas é uma doença facilmente tratável e controlada, desde que se institua a terapêutica adequada ao doente. A seleção terapêutica deve seguir critérios que podem ser decididos de acordo com o algoritmo terapêutico da SPI (Tabela 6, Fig. 1).

TABELA 6. Algoritmo terapêutico na síndrome das pernas inquietas.

Algoritmo terapêutico da SPI
1. Instituir, em todos os doentes, medidas não farmacológicas que melhorem os sintomas
2. Avaliar os níveis de ferritina em todos os doentes e iniciar suplementação com ferro oral ou endovenoso se indicado
3. Realizar terapêutica dirigida consoante a gravidade das queixas

**FIGURA 1.** Algoritmo terapêutico na síndrome das pernas inquietas.

CONCLUSÃO

A SPI é uma perturbação neuromotora com significativo impacto na qualidade de vida dos doentes, mas que se mantém infelizmente subdiagnosticada. Uma vez que o médico de família é frequentemente o primeiro contacto do doente é importante que esteja alerta para os sinais e sintomas que apontem para o diagnóstico desta patologia.

A ação do médico de família não se esgota no diagnóstico, sendo também essencial na introdução de uma terapêutica correta e no acompanhamento do doente. Tendo em conta a relação entre a SPI e alterações do padrão do sono, ansiedade e depressão, o acompanhamento destes doentes é de extrema importância. Salienta-se que melhorar e encorajar o apoio familiar promove melhor adesão aos planos de tratamento, cria um espaço terapêutico com comunicação e cooperação e permite ultrapassar os obstáculos e limites impostos pela nova doença diagnosticada.

Com este trabalho os autores pretendem alertar para esta patologia que, apesar do seu impacto negativo na qualidade de vida dos doentes, apresenta boa resposta à terapêutica, não devendo, por isso, ser uma entidade a descurar pelo médico de família.

CONTRIBUIÇÃO AUTORMAL/ AUTHOR'S CONTRIBUTION

PB: Primeiro autor, análise de dados, redação e revisão do manuscrito

DL: Análise de dados, redação e revisão do manuscrito

PB: Main author, data analysis, writing and reviewing

DL: Data analysis, writing and reviewing

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

SUORTE FINANCEIRO: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCIAL SUPPORT: This work has not received any contribution grant or scholarship.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERÊNCIAS

- Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev*. 2012;16:283-95. doi: 10.1016/j.smrv.2011.05.002.
- Yeh P, Walters AS, Tsuang JW. Restless legs syndrome: a comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment. *Sleep Breath*. 2012;16:987-1007. doi: 10.1007/s11325-011-0606-x.
- Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med*. 2004;164:196-202. doi: 10.1001/archinte.164.2.196.
- Pittock SJ, Parrett T, Adler CH, Parisi JE, Dickinson DW, Ahlskog JE. Neuropathology of primary restless leg syndrome: absence of specific tau- and alpha-synuclein pathology. *Mov Disord*. 2004;19:695-99. doi: https://doi.org/10.1002/mds.20042.
- Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology*. 1996;47:1435-41. doi: 10.1212/wnl.47.6.1435.
- Suzuki K, Miyamoto M, Uchiyama T, Miyamoto T, Matsubara T, Hirata K. Restless bladder in an elderly woman: an unusual feature or a variant of restless legs syndrome? *Intern Med*. 2016;55:2713-6. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6815.
- Turrini A, Raggi A, Calandra-Buonaura G, Martinelli P, Ferri R, Provini F. Not only limbs in atypical restless legs syndrome. *Sleep Med Rev*. 2018;38:50-5. doi: 10.1016/j.smrv.2017.03.007.
- Lee CS, Kim T, Lee S, Jeon H, Bang Y, Yoon I. Symptom severity of restless legs syndrome predicts its clinical course. *Am J Med*. 2016;129:438-45. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.12.020.
- Kagimura T, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K, Inoue Y. Prospective survey on the natural course of restless legs syndrome over two years in a closed cohort. *Sleep Med*. 2011;12:821-6. doi: 10.1016/j.sleep.2011.04.012.
- Juuti AK, Hiltunen L, Rajala U, Laakso M, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Ten-year natural course of habitual snoring and restless legs syndrome in a population aged 61-63 years at the baseline. *Sleep Breath*. 2012;16:639-48. doi: 10.1007/s11325-011-0551-8.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Washington: APA; 2013.
- Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, Cho Y, Connor JR, Earley CJ, et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med*. 2018;41:27-44. doi: 10.1016/j.sleep.2017.11.1126.
- Trenkwalder C, Winkelmann J, Oertel W, Virgin G, Roubert B, Mezzacasa A. Ferric carboxymaltose in patients with restless legs syndrome and nonanemic iron deficiency: A randomized trial. *Mov Disord*. 2017;32:1478-82. doi: 10.1002/mds.27040.
- Cho YW, Allen RP, Earley CJ. Efficacy of ferric carboxymaltose (FCM) 500 mg dose for the treatment of Restless Legs Syndrome. *Sleep Med*. 2018;42:7-12. doi: 10.1016/j.sleep.2017.11.1134.
- Silber MH, Becker PM, Earley C, Garcia-Borreguero D, Ondo WG. Willis-Ekbom Disease Foundation revised consensus statement on the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:977-86. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.06.016.
- Mitchell UH. Nondrug-related aspect of treating Ekbom disease, formerly known as restless legs syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:251-57. doi: 10.2147/NDTS19177.
- Aukerman MM, Aukerman D, Bayard M, Tudiver F, Thorp L, Bailey B. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med*. 2006;19:487-93. doi: 10.3122/jabfm.19.5.487.
- Silva C, Peralta AR, Bentes C. The urge to move and breathe - the impact of obstructive sleep apnea syndrome treatment in patients with previously diagnosed, clinically significant restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2017;38:17-20. doi: 10.1016/j.sleep.2017.06.023.
- Hoque R, Chesson AL Jr. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010;6:79-83.
- Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH, Zivotofsky AZ, Teufel LM, Gallwitz T, et al. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res*. 2008;43:70-5. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.02.006.
- Nofzinger EA, Fasiczka A, Berman S, Thase ME. Bupropion SR reduces periodic limb movements associated with arousals from sleep in depressed patients with periodic limb movement disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:858-62. doi: 10.4088/jcp.v61n1108.
- Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Zak RS, Casey KR, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults-an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep*. 2012;35:1039-62. doi: 10.5665/sleep.1988.
- Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W, Trenkwalder C, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;87:2585-93. doi: 10.1212/WNL.0000000000003388.
- Montplaisir J, Godbout R, Boghen D, DeChamplain J, Young SN, Lapierre G. Familial restless legs with periodic movements in sleep: electrophysiologic, biochemical, and pharmacologic study. *Neurology*. 1985;35:130-34. doi: 10.1212/wnl.35.1.130.
- Montagna P, Sassoli de Bianchi L, Zucconi M, Cirignotta F, Lugaresi E. Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand*. 1984;69:428-30. doi: 10.1111/j.1600-0404.1984.tb07826.x.
- Silber MH, Becker PM, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Ondo WG, Walters AS, et al. The Appropriate Use of Opioids in the Treatment of Refractory Restless Legs Syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:59-67. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.11.007.
- Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Hening WA, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:916-22. doi: 10.4065/79.7.916.