

SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS COM HERANÇA AUTOSSÔMICA DOMINANTE PIORADA PELO USO DE MIRTAZAPINA

Relato de caso

Hélio A.G. Teive¹, Aníbal de Quadros², Felipe Cabral Barros³, Lineu César Werneck⁴

RESUMO - Relatamos o caso de uma paciente de 78 anos, com diagnóstico estabelecido de síndrome das pernas inquietas (SPI), de etiologia primária com herança autossômica dominante. A paciente apresentava quadro depressivo associado. Enfatiza-se a piora do quadro clínico da SPI após o uso de anti-depressivo com ação inibidora seletiva da recaptção de serotonina (mirtazapina), com atenuação dos sintomas após a retirada da droga, e a excelente resposta terapêutica com o uso de agonista dopaminérgico (pramipexol) em baixa dose.

PALAVRAS-CHAVE: síndrome das pernas inquietas, mirtazapina.

Worsening of autosomal dominant restless legs syndrome after use of mirtazapine: case report

ABSTRACT - We report the case of a 78 years old female patient with primary restless legs syndrome (RLS) with an autosomal dominant pattern of inheritance. In addition, the patient also had depression. We emphasize the worsening of symptoms of RLS after the use of a selective serotonin uptake inhibitor (mirtazapine), with improvement after the drug was discontinued, and an excellent recovery with the use of low dose dopaminergic agonist (pramipexol).

KEY WORDS: restless legs syndrome, mirtazapine.

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é entidade clínica conhecida há séculos (Willis, 1685), mas foi descrita por completo pela primeira vez por Ekbom em 1945^{1,2}. Recentemente, o International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) definiu os critérios essenciais para o correto diagnóstico da síndrome³. Um grande interesse nesta enfermidade vem sendo observado recentemente, talvez pela sua alta incidência, de até 5%, na população em geral segundo alguns estudos^{1,2,4}. A falta de informação dirigida aos médicos e também o fato da sua fisiopatologia ser ainda pouco compreendida contribuem para que seja uma doença sub-diagnosticada. É caracterizada, sumariamente, pela sensação de inquietude, noturna e ao descanso, dos membros inferiores, associados a queixas de parestesias e disestesias. A insônia é uma consequência comum destes sintomas. Trata-se de doença crônica, com maior prevalência acima dos 30 anos de idade¹⁻⁴. Porém, pode

ocorrer em todas as faixas etárias. A classificação da SPI ainda é motivo de controvérsia, sendo basicamente dividida em duas categorias: idiopática (primária) e sintomática (secundária). Nas formas primárias pode-se encontrar formas familiares com herança autossômica dominante^{1,3,4}.

Neste artigo relatamos um caso da SPI com herança autossômica dominante, bem como peculiaridades do tratamento, em particular a piora do quadro clínico após o uso de droga inibidora seletiva de captação de serotonina (mirtazapina) e a excelente melhora clínica após tratamento com droga agonista dopaminérgico (pramipexol).

CASO

Mulher, branca, com 78 anos de idade, viúva. Há 2 meses começou apresentar sensação de desconforto e parestesias nos pés, pernas e coxas, semelhantes a "formigamento", "queimação". Esses sintomas pioravam com a

Serviço de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Paraná (UFPR), Curitiba PR, Brasil: ¹Professor Assistente de Neurologia; ²Residente de Neurologia; ³Médico; ⁴Professor Titular de Neurologia.

Recebido 14 Março 2002, recebido na forma final 24 Junho 2002. Aceito 12 Julho 2002.

Dr. Hélio A. G. Teive - Rua General Carneiro 1103 / 102 - 80060-150 Curitiba PR - Brasil. FAX: 41 244 5060. E-mail: hagteive@mps.com.br

mudança de temperatura ambiente (calor/frio) e ocorriam sempre no período da noite, somente quando a paciente estava deitada. A paciente referia melhora parcial dos sintomas quando se levantava da cama e caminhava. Diversos diagnósticos foram feitos e diversos tratamentos foram realizados, inclusive com clonazepam, que não proporcionaram melhora do quadro. A paciente também referia quadro de insônia e apresentava queixas de depressão. Durante a adolescência a paciente apresentou o mesmo quadro, porém com menor intensidade e, durante a alguns períodos da vida, teve exacerbação dos sintomas, bem como melhora espontânea. A paciente também estava em acompanhamento médico por quadro de osteoporoze e osteoartrose. Na família da paciente havia diversos parentes com quadro semelhante (heredograma: Fig 1). Ao exame físico, a paciente apresentava-se em bom estado geral, lúcida, orientada, com os dados vitais normais e sem alterações ao exame físico geral. Ao exame neurológico, apresentava fácies depressiva, com bradifrenia e bradicinesia. O exame dos nervos cranianos, do sistema motor, coordenação, equilíbrio, marcha, sensibilidade superficial e profunda e os reflexos superficiais e profundos eram todos normais.

Os exames laboratoriais realizados, hemograma, VHS, glicemia, creatinina, VDRL, Na, K, cálcio, lipídios totais e frações, transaminases, ferritina e TSH eram normais. A paciente já tinha investigação com tomografia computadorizada e ressonância magnética de crânio, que foram normais, e ressonância magnética de coluna lombo-sacra também normal.

Ao utilizar o medicamento antidepressivo mirtazapina na dose de 30 mg ao dia por período de 30 dias, a paciente observou acentuada piora das queixas de disestesias, parestesias, com intenso desconforto nos pés. Após a suspensão da droga ocorreu atenuação dos sintomas disestésicos.

Já com a utilização de amineptina (na dose de 200 mg ao dia) não foi observada alteração do quadro clínico da SPI.

A paciente apresentou excelente resposta do quadro da SPI com o uso de agonista dopaminérgico, pramipexol, na dose de 0,125 mg em duas tomadas diárias.

DISCUSSÃO

A SPI pode ser dividida em duas categorias básicas: idiopática (primária) e sintomática (secundária); e ainda em familiar e não-familiar^{1,2,4,5}. Ondo e Jankovic publicaram, em 1996, um estudo de correlação clínico-etiológica da SPI e sugeriram classificar a síndrome em formas neuropática e familiar, pois os resultados do estudo demonstraram que SPI a idiopática apresenta cerca 92% de positividade na história familiar e as formas apresentando lesão neural (neuropática) tinham apenas 13,3% com história familiar⁵. Em 1995, o IRLSSG estabeleceu um consenso acerca de critérios diagnósticos essenciais para a SPI, quais sejam: 1-desejo de mover os membros, usualmente associado com parestesias e disestesias; 2-inquietude motora; 3-piora ou presença exclusiva dos sintomas ao repouso (em decúbito ou sentado), com alívio parcial, temporário, pela atividade; 4-piora da sintomatologia a noite e durante a madrugada. Todas as quatro características tem que estar presentes para o diagnóstico ser estabelecido corretamente³.

A SPI também costuma acompanhar-se das seguintes características clínicas: 1-distúrbios do sono e suas consequências; 2-movimentos involuntários (movimentos periódicos dos membros durante o sono, movimentos involuntários dos membros em vigília e

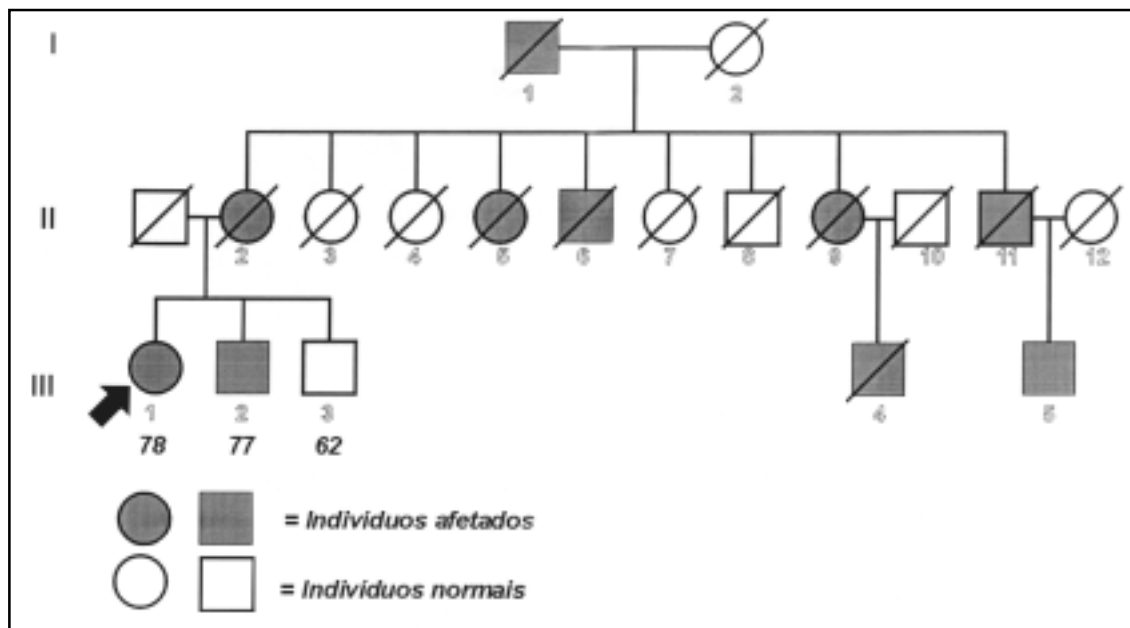


Fig 1. Heredograma mostrando herança autossômica dominante.

ao repouso); 3- exame neurológico normal; 4- curso clínico apresentando início em qualquer idade, com acometimento mais intenso em pacientes de meia idade e de idade avançada, podendo ter quadro estático ou ainda progressivo; 5- história familiar, sugestiva de herança autossômica dominante^{3,6}.

Os distúrbios do sono, presentes na maioria dos pacientes com SPI, também são responsáveis pela procura do atendimento médico. Estes distúrbios podem ser intensos a ponto de o paciente não conseguir se manter num emprego ou levar uma vida produtiva por severa sonolência diurna^{2,3,6}. Os pacientes apresentam dificuldade em adormecer ou acordam frequentemente durante a noite devido as parestesias e a agitação motora das pernas (há também associação com movimentos periódicos dos membros durante o sono)^{2,3}. Acredita-se também que a piora da sintomatologia a noite não é somente devida ao fato dos pacientes estarem mais deitados nesse horário, mas que há um fator independente, talvez circadiano contribuindo para a piora noturna dos sintomas². As parestesias costumam ser bilaterais e simétricas, mas também podem ser unilaterais e sua distribuição pode flutuar muito num período de 24 horas^{2,3}. É consenso que a inquietude motora é parcialmente involuntária, pois os pacientes sentem-se compelidos a mover, mas parcialmente voluntária no sentido em que os pacientes escolhem quais movimentos realizar para aliviar o desconforto nas suas pernas^{2,3}.

Os movimentos involuntários podem ocorrer somente durante o sono, chamados então de movimentos periódicos dos membros durante o sono, ou movimentos involuntários dos membros que ocorrem com os pacientes em vigília. No primeiro caso os movimentos costumam ocorrer nos estágios I e II do sono, e caracterizam-se por movimentos estereotipados do tipo dorsiflexão do hálux com abertura em leque dos demais artelhos (semelhante ao sinal de Babinski), com duração de 0,5 a 5 segundos, que recorrem em intervalos de 5-90 segundos^{2,3,6}. O exame neurológico é sempre normal nos casos de SPI de etiologia primária, exceção apenas aos casos secundários, em que exista neuropatia periférica ou radiculopatia espinhal¹⁻⁵. Acredita-se que a SPI seja uma doença de meia idade e da senilidade, mas estudos recentes mostram que os sintomas frequentemente iniciam na infância e adolescência^{2,4}. A SPI na adolescência e infância poderia ser confundida com o transtorno de atenção, com hiperatividade⁷.

A paciente aqui relatada apresentou os quatro critérios diagnósticos essenciais para a SPI, bem como distúrbio do sono e clara herança autossômica domi-

nante. Montplaisir et al. estudaram 133 pacientes com SPI, através de avaliação clínica, polissonográfica e genética e concluíram que 63% dos pacientes tinham história familiar positiva para SPI, sugerindo uma herança autossômica dominante².

Trenkwalder et al. avaliaram uma grande família com SPI, com o estudo de 20 indivíduos, pertencentes a quatro gerações⁸. A expressão clínica da síndrome nos diferentes indivíduos desta família foi bem variável e o padrão de herança encontrado foi o autossômico dominante, com alta penetrância. Além disso, foram encontrados indícios de antecipação, baseados na idade média de aparecimento dos sintomas que decaiu da II à IV geração. No caso aqui relatado há uma clara evidência de herança autossômica dominante e chama a atenção o fato de muitos acometidos não terem o correto diagnóstico e tratamento apesar de terem idades avançadas⁸.

A SPI pode ter origem secundária, dentre as causas relacionadas estão: deficiência de ferro, folato e vitamina B12 (com ou sem anemia); gravidez; polineuropatia (uremia, diabetes mellitus, artrite reumatóide, doença de Charcot-Marie-Tooth, abuso de álcool, avitaminoses, amiloidose, síndrome de Sjögren, crioglobulinemia, lesões de plexo lombossacral, polineuropatia crônica idiopática); mielopatia crônica; doença de Parkinson; doença pulmonar obstrutiva crônica; gastrectomia parcial; carcinoma; hipotireoidismo; medicações (neurolépticos, lítio, beta-bloqueadores, antidepressivos tricíclicos, anti-convulsivantes, bloqueadores de histamina, cafeína e álcool)^{1,4,9}. Há que se ressaltar que a SPI ocorre em 15-20 % dos pacientes com insuficiência renal³. De outra forma, muitas das associações acima descritas são baseadas em pequenas séries ou relatos de caso, e tendo em vista a alta prevalência de sintomas de SPI na população em geral, estes dados devem ser interpretados com muita cautela.

Observam-se, associações da SPI com outras doenças com a síndrome de Gilles de la Tourette e acatisia induzida por neurolépticos, sugerindo um distúrbio no sistema dopaminérgico e opióide¹⁰. A acatisia, definida como inquietude motora, que é induzida por medicações anti-psicóticas bloqueadoras de dopamina pode ser um diagnóstico diferencial difícil. A necessidade de movimentar os membros na acatisia traduz uma sensação de desconforto interno ou de inquietude, não necessariamente referida nas extremidades (frequentemente sem os sintomas disestésicos). A acatisia também não costuma piorar a noite, ou quando o paciente deita, pelo contrário pode ocorrer melhora dos sintomas com o decúbito³.

Não há ainda uma explicação neurofisiológica plausível para a SPI, contudo interroga-se a existência de um distúrbio cíclico do trato retículo espinhal inibitório. Estudos eletrofisiológicos sugerem que a anormalidade possa básica ser localizada ao nível do tronco encefálico, na ponte ou rostral a ela ou mesmo ao nível do tálamo e do cerebelo^{11,12}. Haveria desta forma um fenômeno de desinibição do tronco encefálico, de natureza ainda não definida, levando a ativação de geradores de movimentos involuntários ao nível da medula espinhal¹¹. Questiona-se a origem da SPI a uma disfunção do sistema dopaminérgico diencefalo-espinhal, ou ainda serotoninérgico e opióide¹¹⁻¹³.

Avanços recentes em neuroimagem funcional, como tomografia com a utilização de tomografia com emissão de pósitrons e ressonância magnética funcional de alta resolução, apontam para alterações à nível de sistema nervoso central, principalmente no sistema dopaminérgico descendente. Porém nenhuma alteração anatômica é observada com as atuais técnicas de neuroimagem e nenhum estudo anátomo-patológico ou de necropsia relevante foi realizado até o presente momento¹³⁻¹⁵.

As principais medidas gerais no tratamento da SPI incluem diminuição ou parada de ingestão de bebidas com cafeína, parar de fumar, redução na ingestão de álcool. Estas substâncias podem precipitar ou exacerbar a condição clínica. Um banho quente antes de deitar tem ajudado alguns pacientes¹.

O tratamento da causa básica ou afastamento do fator exacerbante, quando identificados, frequentemente é efetivo no alívio da sintomatologia. Assim, pacientes com deficiência de ferro respondem muito bem à terapia com reposição de ferro. Suplementos de folato também são benéficos em pacientes com essa deficiência, como no caso das mulheres grávidas. Transplante renal e tratamento com eritropoietina para anemia podem aliviar a SPI associada à uremia ou diálise^{1,4}.

Há tratamentos farmacológicos para pacientes com quadro clínico mais intenso. As drogas que têm mostrado benefício no tratamento de pacientes com SPI, em estudos randomizados controlados, são: levodopa (50 a 600 mg /d, usualmente 100 a 200 mg /d, mais um inibidor da decarboxilase periférico), o uso de agonistas dopaminérgicos, como o mesilato de bromocriptina e mais recentemente o pramipexol (em doses de 0,125, 0,25, 2 a 3 X ao dia) e a utilização de cloridrato de oxicodona (0,1 a 0,9 mg /d, usualmente 0,1 a 0,3 mg /d)^{1,4,16}. Estudos

randomizados controlados têm demonstrado a eficácia de levodopa com um inibidor periférico da decarboxilase em pacientes com SPI idiopática ou urêmica. Estudos de longa data com levodopa demonstram que a droga permanece efetiva por até cinco anos e sem o desenvolvimento de discinesias severas. Preparações de levodopa de liberação regular, tomadas ao deitar nem sempre controlam os sintomas durante toda a noite e alguns pacientes desenvolvem parestesias e inquietude motora durante o dia, requerendo medicação neste período¹. Mais recentemente, tem sido descrito com frequência a ocorrência de fenômeno de rebote matinal, com piora dos sintomas da SPI, após o uso noturno de levodopa/inibidor de decarboxilase. Por este motivo, na atualidade tem-se preferido o uso de agonistas dopaminérgicos⁴. Os opióides têm sido uma opção para segunda linha de tratamento^{1,4}. O cloridrato de oxicodona é eficaz no controle do desconforto nas pernas, inquietude motora e distúrbios do sono, com efeitos colaterais mínimos, porém já existem relatos de dependência em uso de opióides potentes de curta ação em pacientes vulneráveis, o que restringe o seu uso^{1,4}. Clonazepam também tem sido usado com sucesso em alguns pacientes que não responderam a tratamento inclusive com outras drogas. A sonolência durante o dia, efeito indesejado comum aos benzodiazepínicos, pode ser um inconveniente em alguns pacientes¹.

O presente relato quer focalizar a excelente resposta da paciente à terapia com pramipexol (0,125 mg 2x /d), agonista dopaminérgico não ergolínico, com a utilização de baixas doses.

Montplaisir et al., em 1999, realizaram estudo duplo cego, randomizado, controlado por placebo, com 10 pacientes com SPI, com tratamento com pramipexol. Os autores concluíram que o pramipexol é o mais potente agente terapêutico testado para a SPI¹⁷. Resultados semelhantes foram publicados pelo mesmo grupo de Montplaisir et al. em 2000, com análise de 7 pacientes com SPI, com tratamento com pramipexol por um período de 7,8 meses¹⁸. A introdução do antidepressivo mirtazapina, um inibidor seletivo da captação de serotonina, acarretou piora acentuada do quadro da SPI, e a retirada da mirtazapina resultou em melhora dos sintomas. Existem vários relatos de SPI induzida por medicações antidepressivas, como a mianserina^{19,20}, paroxetina²¹, fluoxetina²², sertralina²³ e mirtazapina²⁴.

O aumento da atividade serotoninérgica cerebral induzida pelo uso de drogas inibidoras seletivas de captação de serotonina pode inibir a liberação de

dopamina pelos neurônios dopaminérgicos, desta forma pacientes com doenças neuronais que apresentam redução da atividade dopaminérgica, tais como a SPI e a doença de Parkinson, apresentam grande risco de piora do quadro clínico²⁵.

A evolução clínica em resposta à medicação, da paciente em questão, vem reforçar a opinião que a SPI guarda estreita relação etiológica tanto com sistemas dopaminérgicos como serotoninérgicos.

REFERÊNCIAS

- O'Keefe ST. Restless legs syndrome: a review. *Arch Intern Med* 1996; 156:243-248.
- Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standart criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-65.
- Walters AS. International Restless Legs Syndrome Study Group. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995; 10: 634-642.
- Danek A, Trenkwalder C, Logigian EL. Restless legs syndrome. In *Neurological disorders, course and treatment*. Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diener HC, Kennard C. (Eds.) San Diego: Academic Press 1996:819-823.
- Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinioetiologic correlates. *Neurology* 1996;47:1435-1441.
- Montplaisir J, Godbout MA, Boghen D, DeChamplain J, Young SN, Ing LM. Familial restless legs with periodic movements in sleep: eletrophysiologic, biochemical, and pharmacologic study. *Neurology* 1985;35:130-134.
- Walters AS, Picchetti DL, Ehrenberg BL, Wagner ML. Restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol* 1994;11:241-245.
- Trenkwalder C, Siedel VC, Gasser T, Oertel WH. Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs syndrome. *Mov Disord* 1996;11:389-394.
- Aul EA, Davis BJ, Rodnitzky RL. The importance of formal serum ion studies in the assessment of restless legs syndrome. *Neurology* 1998;51:912.
- Muller N, Voderholzer U, Kurtz G, Straube A. Tourette's syndrome associated with restless legs syndrome and akathisia in a family. *Acta Neurol Scand* 1994;89:429-432.
- Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH. Electrophysiological pattern of involuntary limb movements in the restless legs syndrome. *Muscle Nerve* 1996;19:155-162.
- Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:639-645.
- Turjanski N, Lees AJ, Brooks AJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: F-dopa and C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999;52:932-937.
- Bucher SF, Trenkwalder C, Oertel WH. Reflex studies and MRI in the restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1996;94:145-150.
- Trenkwalder C, Walters AS, Hening WA. Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999; 14:141-145.
- Walters AS, Hening WA, Kavey N, Chorkroverty S, Gidro-Frank S. A double-blind randomized cross-over trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1988;24:455-458.
- Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole : a doublé-blind randomized trial. *Neurology* 1999;53:938-943.
- Montplaisir J, Denesle R, Petit D. Pramipexole in the treatment of restless legs syndrome : a follow-up study. *Eur J Neurol* 2000;1:27-31.
- Paik I, Lee C, Choi B, et al. Mianserin-induced restless legs syndrome. *Br J Psychiatry* 1989;155:415-417.
- Markkula J, Lauerma H. Mianserin and restless legs. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:53-58.
- Sanz-Fuentenebro FJ, Huidobro A, Tejasdas-Rivas A. Restless legs syndrome and paroxetine. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:482-484.
- Balshi R. Fluoxetine and restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 1996;142: 151-152.
- Hargrave R, Beckley DJ. Restless leg syndrome exacerbated by sertraline. *Psychosomatics* 1998;39:177-178.
- Bonin B, Vandell P, Kantelip JP. Mirtazapine and restless leg syndrome: a case report. *Therapie* 2000;55:655-656.
- Lane RM. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. *J Psychopharmacol* 1998;12:192-214.