



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**CURSO DE MEDICINA**

**ANTÔNIO VÍTOR DE CASTRO GUERREIRO**

**FREQUÊNCIA DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS EM PACIENTES COM  
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SALVADOR - BAHIA**

**2022**

**ANTÔNIO VÍTOR DE CASTRO GUERREIRO**

**FREQUÊNCIA DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS EM PACIENTES COM  
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Cursos,  
apresentado ao curso de graduação em  
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e  
Saúde Pública, para aprovação parcial do 4<sup>o</sup>  
ano de medicina.

Orientador: Dr. Saul Velloso Schnitman

**SALVADOR - BAHIA**

**2022**

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente gostaria de expressar minha felicidade pelo resultado de um trabalho de dois anos. Sem dúvidas foi um caminho longo, com avanços e retrocessos, mas definitivamente muito enriquecedor. Sou muito grato a minha professora de Metodologia da Pesquisa, Milena Bastos, que sempre foi muito prestativa. Gostaria de agradecer também, ao meu orientador Dr. Saul Velloso Schnitman que desde nosso primeiro debate acerca do TCC sempre instigou meu papel ativo, procurando levantar minha visibilidade acerca do trabalho e da pesquisa como um todo. Gostaria também de agradecer a todos os meus familiares e amigos, principalmente, os colegas de revisão sistemática Jorge Tadeu e Louise Lordello, que foram fundamentais nos momentos mais difíceis do projeto. Por fim, agradeço a minha namorada Laís Galvão que no momento mais crítico do meu TCC me apoiou e permitiu o resultado do projeto que apresento hoje.

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) é uma síndrome clínica idiopática caracterizada por uma sensação desagradável, levando a uma necessidade de mover os membros, sendo piorada ou desencadeada em repouso, com predominância noturna consistente, sendo aliviada ao movimento. É comumente observado em pacientes com comorbidades e doenças neurodegenerativas. A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva que compromete o sistema nervoso central e periférico. Atualmente não há cura para a ELA, sua terapêutica visa principalmente a qualidade de vida e qualidade funcional dos pacientes, sendo a qualidade do sono um dos pilares de seu tratamento. Estudos levantam que a SPI é mais frequente em pacientes com ELA do que na população em geral. Contudo, mecanismos fisiopatológicos ainda não são descritos para justificar o achado. Ademais, as repercussões clínicas e funcionais nesses pacientes seguem desconhecidos e pouco avaliados na prática médica. **Objetivo:** comparar a frequência da Síndrome das Pernas Inquietas em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica em relação a população em geral. **Metodologia:** é uma revisão sistemática da literatura guiada pelo protocolo PRISMA. As buscas foram realizadas nas bases de dados *PubMed*, *Cochrane Library*, *Scielo*, *LILACS*, *Science Direct*, *EMBASE* e *Clinical Trials*. Foram incluídos estudos observacionais que citam a frequência da SPI em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA), apenas estudos originais sem restrição de idioma ou ano de publicação. A qualidade dos estudos selecionados foi realizada por meio *STROBE*, para o risco de viés dos estudos foi utilizado a *Newcastle-Ottawa Scale*. **Resultados:** foram identificados 178 artigos e, após a aplicação dos critérios de elegibilidade e exclusão, foram incluídos 7 estudos na presente revisão. Foram avaliados no total 1248 indivíduos. Em todos os estudos foram levantadas maiores frequências de SPI no grupo ELA do que no grupo controle. O percentual de mal dormidores também era maior nos pacientes do grupo ELA que cursavam com SPI. **Conclusão:** os estudos avaliados foram somente capazes de levantar indícios de uma maior frequência de SPI em pacientes com ELA. Ademais, observou-se maiores comprometimentos do sono e da qualidade funcional em pacientes que cursavam com SPI. A fisiopatologia envolvida para relação entre ELA e a SPI ainda precisa ser descrita para que condutas surjam, a fim de que esse distúrbio do sono deixe de passar despercebido na prática médica.

**Palavras-chave:** Síndrome das Pernas Inquietas. Esclerose Lateral Amiotrófica. Distúrbios do Sono. Mal dormidores.

## ABSTRACT

**Introduction:** Restless Legs Syndrome (RLS) is a idiopathic clinical syndrome, characterized by a unpleasant sensation, leading to a need to move limbs, being worsened or triggered at rest, with consistent nocturnal predominance; being relieved with moviment. It is commonly observed in patients with comorbid diseases and neurodegenerative diseases. The Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative pathology compromising the central and peripheral nervous system. Currently, there is no cure for ALS, it's therapy mainly aims at the patient's quality of life and functional quality, being the sleep quality one of the pillars of it's treatment. Studies raise that RLS is more frequent in ALS patients than in the general population. However, pathophysiological mechanisms are not yet described to justify the finding. Furthermore, the clinical and functional repercussions in these patients remain unknown and poorly evaluated in medical practice. **Objective:** to compare the frequency of Restless Legs Syndrome in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis in relation to the general population. **Methodology:** it is a systematic review of literature guided by the PRISMA protocol. The searches were performed in the databases PubMed, Cochrane Library, Scielo, LILACS, Science Direct, EMBASE and Clinical Trials. Were included observational studies that cite the frequency of RLS in ALS patients; Only original studies without language restrictions or year of publication. The quality of the selected studies was performed using STROBE, for the risk of bias in the studies, the Newcastle-Ottawa Scale was used. **Results:** A total of 178 articles were identified and, after applying the eligibility and exclusion criteria, 7 studies were included in the present review. A total of 1248 individuals were evaluated. In all studies, higher frequencies of RLS were found in the ALS group than in the control group. The percentage of poor sleepers was also higher in patients in the ALS group who had RLS. **Conclusion:** The studies evaluated were only able to raise evidence of a higher frequency of RLS in patients with ALS. Furthermore, greater impairment of sleep and functional quality was observed in patients with RLS. The pathophysiology involved in the relationship between ALS and RLS still needs to be described so that conducts arise, so that this sleep disorder does not go unnoticed in medical practice.

**Keywords:** Restless Leg Syndrome. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Sleep Disorders. Poor Sleepers.

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - Características gerais dos estudos selecionados .....                  | 21 |
| Tabela 2 - Características demográficas dos pacientes dos estudos selecionados... | 22 |
| Tabela 3 - Seleção dos controles .....                                            | 23 |
| Tabela 4 - Frequência de SPI nos estudos .....                                    | 24 |
| Tabela 5 - Pontuação nos questionários de distúrbios do sono .....                | 25 |
| Tabela 6 - Percentual de mal dormidores conforme o PSQI .....                     | 26 |
| Tabela 7 - Comparativo entre a população com ELA e SPI presente ou ausente.....   | 28 |

## SUMÁRIO

|                                                                                                |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b>                                                                            | <b>7</b>  |
| <b>2 OBJETIVOS</b>                                                                             | <b>9</b>  |
| 2.1 - Principal:                                                                               | 9         |
| 2.2 - Secundários:                                                                             | 9         |
| <b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b>                                                                 | <b>10</b> |
| <b>4 METODOLOGIA</b>                                                                           | <b>14</b> |
| 4.1 Desenho do estudo                                                                          | 14        |
| 4.2 População do estudo                                                                        | 14        |
| 4.3 Instrumento de coleta de dados                                                             | 14        |
| 4.4 Variáveis                                                                                  | 15        |
| 4.5 Estratégia de busca                                                                        | 15        |
| 4.6 Processo de seleção                                                                        | 16        |
| 4.7 Análise da qualidade metodológica dos artigos e risco de viés                              | 17        |
| 4.8 Extração e análise de dados                                                                | 17        |
| 4.9 Avaliação estatística                                                                      | 17        |
| 4.10 Considerações éticas                                                                      | 18        |
| <b>5 RESULTADOS</b>                                                                            | <b>19</b> |
| 5.1 Extração e análise de dados                                                                | 19        |
| 5.2 Características gerais dos estudos selecionados                                            | 21        |
| 5.3 Características dos pacientes dos estudos                                                  | 22        |
| 5.4 Frequência da síndrome das pernas inquietas                                                | 24        |
| 5.5 Pontuação nos questionários clínicos de distúrbios do sono                                 | 25        |
| 5.6 Percentual de mal dormidores conforme o PSQI                                               | 26        |
| 5.7 Diferenças do grupo ELA entre pacientes com SPI presente ou ausente                        | 27        |
| <b>6 DISCUSSÃO</b>                                                                             | <b>29</b> |
| <b>7 CONCLUSÃO</b>                                                                             | <b>32</b> |
| <b>REFERÊNCIAS</b>                                                                             | <b>33</b> |
| <b>ANEXO A - Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)</b> | <b>36</b> |
| <b>APÊNDICE A – Qualidade metodológica dos estudos avaliados (STROBE)</b>                      | <b>38</b> |
| <b>APÊNDICE B – Análise do risco de viés dos estudos observacionais (NEWCASTLE-OTTAWA)</b>     | <b>39</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

O sono é fundamental para a vida e qualquer condição que o prejudique impacta definitivamente na saúde e na qualidade de vida dos indivíduos. Entre os principais transtornos do sono vistos na prática médica temos: insônia, distúrbios do sono do ritmo circadiano, distúrbios respiratórios do sono (apneia obstrutiva do sono e apneia central do sono), hipersonia (narcolepsia e hipersonia idiopática), parassonias (parassonias do sono não REM e parassonias do sono REM) e síndrome das pernas inquietas e movimento periódico dos membros<sup>1,2</sup>.

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é relativamente comum na população geral, estudos indicam que 5-10% da população cursa com SPI<sup>3</sup>. É caracterizada por uma sensação desconfortável, que leva a uma necessidade de mover os membros, piorada ou desencadeada em repouso, com predominância noturna consistente, associada à disestesia, sendo aliviada ao movimento e atividade física<sup>4,1</sup>.

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que compromete o sistema nervoso central e periférico. A ELA cursa com uma ampla gama de quadros clínicos a depender da origem a ser afetada: culmina na degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores<sup>5</sup>. A ELA se apresenta em um contexto de raridade, a prevalência é de 3 - 8 casos por 100.000 habitantes, e tem uma incidência por ano de 2/100.000, contudo aos seus pacientes geralmente fornece um grande prejuízo na qualidade de vida e na funcionalidade do indivíduo. Em geral, leva a morte devido às complicações respiratórias em um período de 3 a 5 anos após o início dos sinais e sintomas<sup>6</sup>.

É sabido que pacientes com a esclerose lateral amiotrófica possuem uma qualidade do sono prejudicada devido a história natural da doença. Ademais, estudos recentes levantam uma maior frequência de SPI em pacientes com ELA quando comparado a população geral. A gravidade clínica da SPI pode ser diversa, desde sintomatologias leves ou raras, que não comprometem a qualidade do sono, até o comprometimento intenso e usual do sono e da qualidade de vida<sup>1,7,8</sup>.

A literatura é mais abrangente em evidências de relações entre a ELA e os transtornos do sono, principalmente, os distúrbios respiratórios seja na ocorrência de

hipoventilação ou apneia do sono. Ambos propiciam o comprometimento da capacidade respiratória do indivíduo principalmente durante a noite, favorecendo impactos significativos na qualidade do sono e na qualidade de vida dos indivíduos<sup>6</sup>.

Nessa perspectiva, a literatura atual carece em informações sobre a relação, o impacto e a maior frequência da SPI em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica<sup>4</sup>. Portanto, justifica-se a relevância em ampliar a investigação nas relações da SPI na ELA enriquecendo o conhecimento e as repercussões dos impactos na qualidade de vida dos pacientes com a ELA, para que se possa direcionar as condutas adequadas e resolutivas ao contexto clínico do paciente.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 - Principal:**

- Estabelecer a frequência da síndrome das pernas inquietas (SPI) em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA).

### **2.2 - Secundários:**

- Avaliar o comprometimento do sono nessa população.
- Levantar os impactos da SPI na população com ELA.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma patologia neuromuscular progressiva e fatal, caracterizada pela destruição dos neurônios motores superiores e inferiores, contribuindo conseqüentemente com a disfunção de músculos somáticos. O termo "Esclerose lateral amiotrófica" foi pensada pelo neurologista francês Jean-Martin Charcot: o "amiotrófico" refere-se à atrofia muscular e "esclerose lateral" refere-se a fibrose tecidual na medula vertebral lateral<sup>6</sup>.

A esclerose lateral amiotrófica é a doença de neurônio motor mais comum, possui uma incidência média de 2,8/100.000 na Europa e 1,8 / 100.000 na América do Norte, e uma prevalência média de 5,40 /100.000 na Europa e 3,40 / 100.000 na América do Norte. Homens são discretamente mais afetados do que mulheres, com um razão da taxa de incidência masculina: feminina de 1,4<sup>6,9</sup>.

Em relação ao contexto brasileiro, as taxas de incidência e prevalência (0,4 casos/100.000 pessoas/ano e 0,9-1,5 casos/100.000 pessoas, respectivamente) são dados referentes a um estudo realizado na cidade de São Paulo<sup>10</sup>.

A apresentação inicial da ELA pode ser diversificada entre os pacientes. Alguns cursam com a doença espinhal, sendo o início da fraqueza nos membros, mas outros pacientes cursam com o início bulbar, caracterizada por disartria e disfagia. O quadro clínico da ELA é bastante heterogêneo, sendo os sintomas mais comuns: fraqueza muscular; espasticidade; atrofia e fasciculações<sup>5</sup>.

Existem 3 características neuropatológicas fundamentais na ELA: significativa perda de neurônios motores inferiores no corno anterior da medula e no tronco cerebral; degeneração e perda de células Betz no córtex motor primário e degeneração dos tratos corticoespinhais laterais, que possuem neurônios que se projetam do córtex motor primário para os neurônios motores; gliose reativa, que corresponde à hipertrofia das células gliais no córtex motor e medula espinhal nas áreas de degeneração<sup>6</sup>.

A etiologia da ELA ainda não é muito bem esclarecida, mas a literatura direciona para uma possibilidade de uma doença multifatorial, com carga ambiental e genética

influenciando. Na maioria dos casos, os pacientes morrem de 3-5 anos após o início dos sintomas<sup>5</sup>.

A doença atualmente não possui exames laboratoriais e de imagem para o diagnóstico. Este é realizado, principalmente, pelas manifestações clínicas e complementado por testes como a eletroneuromiografia (ENMG)<sup>11</sup>.

Não existe clareza que ELA favorece a SPI, ainda não é caracterizada como um fator causal. Contudo, com o avanço de estudos levantou-se que, embora a caracterização fundamental da ELA seja a degeneração dos neurônios motores, a literatura vigente, aceita que a ELA é uma patologia neurológica mais ampla. Apesar da sintomatologia predominante seja via sintomas motores, sintomas não motores, como distúrbios do sono e vigília também podem ocorrer<sup>1,7</sup>.

Atualmente não há cura para a ELA. O "Riluzole" é o único medicamento consolidado para ser utilizado nessa população. No entanto, prolonga apenas a sobrevivência dos pacientes em 3 meses<sup>12</sup>.

Nessa perspectiva, a terapêutica moderna visa não a cura, mas a sobrevida. Logo, a melhora da qualidade de vida torna-se fundamental e, entre os diversos aspectos a serem visados, temos a qualidade do sono que em grande parte já é prejudicada.

O sono é uma ação universal das espécies vivas. Um sono ruim ou insuficiente garante uma maior susceptibilidade a disfunções endócrinas, metabólicas, corticais superiores e distúrbios neurológicos<sup>1</sup>. As queixas mais comuns de manifestação dos distúrbios do sono são: sono insuficiente e quantidade excessiva de sono ou movimentos anormais durante o sono<sup>1</sup>.

O diagnóstico de distúrbios do sono pode ser realizado com diferentes métodos sendo que a polissonografia é o padrão-ouro, contudo devido a indisponibilidade e elevado custo acaba sendo um exame indisponível para muitos pacientes<sup>13</sup>. Assim, a aplicação de questionários clínicos são mais custo-benefício e práticos, sendo utilizados comumente na prática médica e nas pesquisas. Existem diversos questionários clínicos, entre eles, o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI). O PSQI é um questionário amplo, objetivo e comumente utilizado para diagnósticos

de distúrbios do sono e pesquisas. O PSQI avalia a qualidade do sono e de possíveis distúrbios no último mês<sup>14</sup>. Foi desenvolvido por Buysse et al. (1989) e validado no Brasil, em população adulta, por Bertolazi et. al<sup>15,16</sup>. O questionário avalia sete componentes do sono: qualidade subjetiva, latência do sono, duração do sono, eficiência do sono, distúrbios do sono, uso de medicamentos e disfunção diária. Para cada um dos sete componentes o escore pode variar de 0 a 3 pontos, sendo que somando pode obter como máximo de escore 21 pontos. Durante a avaliação, caso obtenha-se mais de 5 pontos, é indicativo de má qualidade do sono no indivíduo<sup>17,14</sup>. Já o *Epworth Sleepiness Scale (ESS)* é uma escala utilizada para avaliar e diagnosticar a sonolência excessiva diurna, através de um questionário curto, podendo ser útil para compor o diagnóstico de distúrbios do sono<sup>18</sup>.

O cuidado dos transtornos do sono aparenta complexidade clínica, contudo o maior desafio permeia a acurácia diagnóstica conduzida por intervenções adequadas e efetivas. Entre os principais distúrbios do sono a literatura cita: a) Insônia; b) Transtornos do ritmo circadiano; c) Transtornos respiratórios do sono: apneia obstrutiva do sono e apneia central do sono; d) Hipersonia: narcolepsia e idiopática hipersonia; e) Parassonias: parassonias do sono não REM e parassonias do sono REM; f) Síndrome das pernas inquietas e movimentos periódicos dos membros<sup>1,7</sup>.

Entre os distúrbios do sono, a síndrome das pernas inquietas (SPI) é caracterizada por uma sensação desconfortável, que leva a uma necessidade de mover os membros, piorada ou desencadeada em repouso, com predominância noturna consistente, associada à disestesia, sendo aliviada ao movimento e atividade física. A literatura relata como sensação de formigamento, “algo rastejando na perna” ou simplesmente desconforto não descritivo. Entre as principais características está o seu agravamento sintomatológico à noite, resultando em comprometimento do sono, uma vez que os pacientes levantam e andam para aliviar o desconforto. Consequentemente, leva à fadiga e à sonolência diurna<sup>1,7,8</sup>.

A fisiopatologia da SPI ainda está por ser determinada. No entanto, é comumente observada em pacientes com anemia por deficiência de ferro, doença renal terminal, diabetes mellitus, neuropatias, artrite reumatoide e durante a gravidez. A frequência da SPI também é aumentada em pacientes com doenças neurodegenerativas, como: Parkinson, ataxias espinocerebelares e doença de Huntington<sup>3</sup>.

O diagnóstico da SPI é clínico e depende de 4 critérios fundamentais: (1) inexplicável sensação (ex.: dor, formigamento) acompanhada da urgência de movimento, normalmente, das pernas; (2) tipicamente ocorre nos períodos de repouso; (3) parcialmente ou totalmente aliada ao movimento; (4) ritmo circadiano com piora à noite, causando distúrbios do sono. Além disso, o sintoma não pode ser explicado por outra condição que não a SPI<sup>7</sup>.

Estudos atuais indicam que má qualidade do sono é observada em 50-63% dos pacientes com ELA<sup>19,6</sup>. Em 2011, houve um estudo com 100 pacientes com ELA e 100 pacientes controles e foi descoberto que indivíduos com ELA possuem um escore significativamente maior que os controle. Ademais, pacientes com ELA reportaram problemas em pelo menos em três dos sete componentes do PSQI: "latência do sono"; "eficiência do sono habitual"; "distúrbios do sono"<sup>20</sup>.

O sono dos pacientes com ELA também mostrou má qualidade quando foram utilizados critérios de polissonografia, com mais despertares por hora, mais estágio 1 de sono e menor tempo total de sono quando em comparação com controles. Em 2016, um estudo avaliou através da polissonografia que pacientes com ELA cursam com maior latência do sono quando comparado com controle, e possuem aumento do estágio 1, com redução do estágio 2 do sono. Outro estudo observou que pacientes com ELA possuem tempo total de sono reduzido, aumento da vigília após o início do sono, encurtamento do tempo no estágio com movimento rápido dos olhos (REM – do inglês *rapid eye movement*) e diminuição da eficiência do sono, em comparação aos controles<sup>2</sup>.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Desenho do estudo**

O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura, sem metanálise. É secundária quanto a originalidade dos artigos, cursando com análise observacional e individualizada. O protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) foi utilizado como guia para a realização desse estudo.

### **4.2 População do estudo**

Foram incluídos estudos observacionais que citam a frequência da síndrome das pernas inquietas (SPI) em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA), apenas estudos originais sem restrição de idioma ou ano de publicação. Foram excluídos estudos de relato de caso, revisões sistemáticas, duplicatas e estudos que só disponibilizam seus resumos apresentados em congressos.

### **4.3 Instrumento de coleta de dados**

A pergunta de pesquisa foi “Frequência da síndrome das pernas inquietas em pacientes com esclerose lateral amiotrófica: uma revisão sistemática”, com isso foi realizada uma revisão de literatura pelas plataformas PubMed, Cochrane Library, Scielo, LILACS, Science Direct, EMBASE e Clinical Trials entre os meses de julho e agosto de 2022.

#### 4.4 Variáveis

- Média de idade
- Sexo
- Critérios diagnósticos da SPI
- Seleção dos controles
- Frequência da SPI
- Pontuação nos questionários de sono
- Número de mal dormidores
- Sonolência excessiva diurna
- Capacidade funcional

#### 4.5 Estratégia de busca

Pela combinação dos descritores em saúde encontrados no Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e no Medical Subject Headings (MeSH), incluindo trabalhos em português e em inglês. Os termos pesquisados para essa revisão sistemática serão: ((Restless Legs or Willis Ekbohm Disease or Disease, Willis Ekbohm or Wittmaack-Ekbohm Syndrome or Syndrome, Wittmaack-Ekbohm or Willis-Ekbohm Disease or Disease, Willis-Ekbohm or Willis-Ekbohm Syndrome or Syndrome, Willis-Ekbohm or Wittmaack Ekbohm Syndrome or Syndrome, Wittmaack Ekbohm or Restless Leg Syndrome or Syndrome, Restless Leg or Willis Ekbohm Syndrome or Syndrome, Willis Ekbohm or Disease, Willis Ekbohm or Disease, Willis-Ekbohm or Restless Leg Syndrome or Restless Legs or Syndrome, Restless Leg or Syndrome, Willis Ekbohm or Syndrome, Willis-Ekbohm or Syndrome, Wittmaack Ekbohm or Syndrome, Wittmaack-Ekbohm or Willis Ekbohm Disease or Willis Ekbohm Syndrome or Willis-Ekbohm Disease or Willis-Ekbohm Syndrome or Wittmaack Ekbohm Syndrome or Wittmaack-Ekbohm Syndrome) AND (Sclerosis, Amyotrophic Lateral or Gehrig's Disease or Gehrig Disease or Gehrigs Disease or Charcot Disease or Motor Neuron Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis or Lou Gehrig's Disease or Lou-Gehrigs Disease or Disease, Lou-Gehrigs or ALS - Amyotrophic Lateral Sclerosis or ALS Amyotrophic Lateral Sclerosis or Lou Gehrig Disease or Amyotrophic Lateral Sclerosis, Guam Form or Amyotrophic Lateral Sclerosis-Parkinsonism-Dementia Complex 1 or Amyotrophic Lateral Sclerosis

Parkinsonism Dementia Complex 1 or Guam Form of Amyotrophic Lateral Sclerosis or Guam Disease or Disease, Guam or Amyotrophic Lateral Sclerosis, Parkinsonism-Dementia Complex of Guam or Amyotrophic Lateral Sclerosis, Parkinsonism Dementia Complex of Guam or Amyotrophic Lateral Sclerosis With Dementia or Dementia With Amyotrophic Lateral Sclerosis or ALS - Amyotrophic Lateral Sclerosis or ALS Amyotrophic Lateral Sclerosis or Amyotrophic Lateral Sclerosis Parkinsonism Dementia Complex 1 or Amyotrophic Lateral Sclerosis With Dementia or Amyotrophic Lateral Sclerosis, Guam Form or Amyotrophic Lateral Sclerosis, Parkinsonism Dementia Complex of Guam or Amyotrophic Lateral Sclerosis, Parkinsonism-Dementia Complex of Guam or Amyotrophic Lateral Sclerosis-Parkinsonism-Dementia Complex 1 or Charcot Disease or Dementia With Amyotrophic Lateral Sclerosis or Disease, Guam or Disease, Lou-Gehrigs or Gehrig Disease or Gehrig's Disease or Gehrigs Disease or Guam Disease or Guam Form of Amyotrophic Lateral Sclerosis or Lou Gehrig Disease or Lou Gehrig's Disease or Lou-Gehrigs Disease or Motor Neuron Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis or Sclerosis, Amyotrophic Lateral)). Por fim, foram incluídas manualmente as referências presentes nos artigos identificados pelos critérios de elegibilidade pela estratégia de busca, para comporem a revisão.

#### **4.6 Processo de seleção**

Dois revisores realizaram a captação dos artigos pela estratégia de busca realizando a leitura dos títulos e resumos dos estudos potencialmente relevantes. Os estudos que preenchem os critérios de elegibilidade foram lidos na íntegra. Isso foi realizado de forma simultânea pelos dois pesquisadores independentemente. Se ao menos um revisor considerou uma referência elegível, o artigo foi obtido na íntegra. Em caso de discordância, a decisão foi realizada por consenso dos autores, entre julho e agosto de 2022. Foi também realizado um rastreamento manual de citações nos artigos selecionados.

#### **4.7 Análise da qualidade metodológica dos artigos e risco de viés**

A qualidade dos estudos selecionados foi realizada por meio do Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE), no qual foi realizado um checklist de 22 itens, sendo concedido 1; 0,5 e 0 pontos respectivamente, aos itens cumpridos integralmente, parcialmente e não realizados (anexo A). Após isso, a nota de cada um foi somada e a porcentagem de desempenho calculada. Não foi realizado ponto de corte para inclusão dos trabalhos devido a literatura ainda escassa acerca do tema. Para o risco de viés nos estudos observacionais, foi utilizado a Newcastle-Ottawa Scale, que analisa a seleção dos pacientes, comparabilidade dos grupos, comprovação da exposição e seguimento.

#### **4.8 Extração e análise de dados**

Os dados foram extraídos após a leitura na íntegra dos estudos selecionados, incluindo autores, tipo de estudo, ano de publicação, país, e tamanho da amostra. Os desfechos selecionados são: frequência da síndrome das pernas inquietas; qualidade do sono (bom ou mal dormidor); qualidade de vida; prognóstico; mortalidade. Esses dados foram revisados e distribuídos em tabelas para análise estatística no software *Microsoft Office Excel®* 2016.

#### **4.9 Avaliação estatística**

A análise estatística será uma razão entre a população com esclerose lateral amiotrófica que possua síndrome das pernas inquietas dividido pela população que possui esclerose lateral amiotrófica. Portanto, será uma análise descritiva.

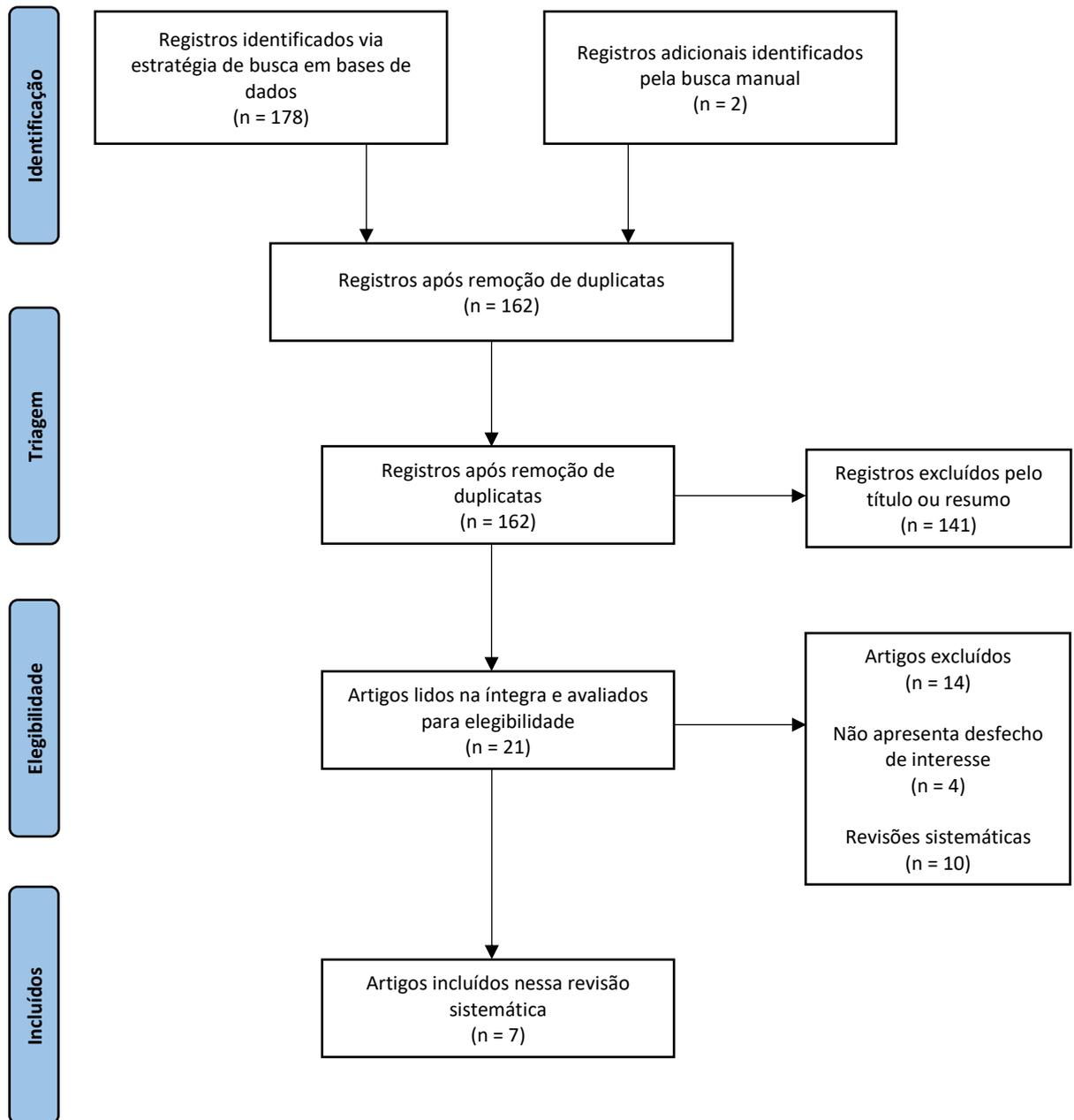
#### **4.10 Considerações éticas**

Por tratar-se de uma Revisão Sistemática, não foi necessário submeter o presente trabalho ao CEP/CONEP. Esse estudo foi submetido ao PROSPERO, no qual seu ID é CRD42022343299.

## **5 RESULTADOS**

### **5.1 Extração e análise de dados**

Inicialmente foi identificado um total de 178 artigos na busca através de dados no período de 06/2022 até 07/2022, em que 18 foram encontrados no PubMed, 26 na Cochrane Library, 2 no Scielo, 1 na LILACS, 131 no Science Direct, 0 na EMBASE e 0 no Clinical Trials. Além disso, foram identificados 2 estudos através de outros meios, olhando as referências dos estudos escolhidos pelos critérios de elegibilidade, totalizando 180 artigos encontrados. Desses, 141 foram excluídos após leitura do título e 18 foram excluídos por se tratar de duplicatas. Nesse processo, foram selecionados 21 para serem lidos na íntegra, de modo que, 12 foram excluídos, 10 por serem revisões sistemáticas e 2 por não apresentarem nenhum desfecho de interesse. Por fim, chega-se a um total de 7 estudos que atenderam os critérios de elegibilidade e foram adicionados à revisão (Figura 1).



**Figura 1** – Fluxograma do processo de seleção dos estudos  
Fonte: autoria própria.

## 5.2 Características gerais dos estudos selecionados

Os sete estudos incluídos na revisão são observacionais. Os estudos Lo Coco, et. al<sup>3</sup>; Limousin, et. al<sup>4</sup> e Liu, et. al<sup>21</sup> apresentam como objetivo primário avaliar a frequência da síndrome das pernas inquietas em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. Os desfechos analisados por essa revisão são frequência da SPI, pontuação nos questionários do sono, número de mal dormidores, capacidade funcional e sonolência excessiva diurna. Os sete estudos foram publicados entre os anos de 2010-2021 e o tamanho amostral variou de 40 a 410, totalizando uma soma de 1248 indivíduos analisados. Por fim, a qualidade metodológica foi realizada (apêndice A), assim como o risco de viés (apêndice B), não sendo realizado ponto de corte para inclusão nessa revisão. (Tabela 01).

**Tabela 01 - Características gerais dos estudos selecionados**

| AUTOR                         | ANO DE PUBLICAÇÃO | PAÍS    | TAMANHO AMOSTRAL          | TIPO DE ESTUDO | QUALIDADE METODOLÓGICA |
|-------------------------------|-------------------|---------|---------------------------|----------------|------------------------|
| Sun, et. al <sup>22</sup>     | 2021              | China   | 410 (ELA: 204 // CO: 206) | Observacional  | 59%                    |
| Liu, et. al <sup>23</sup>     | 2018              | China   | 242 (ELA: 121 // CO: 121) | Observacional  | 55%                    |
| Panda, et. al <sup>14</sup>   | 2018              | Índia   | ELA (40)                  | Observacional  | 68%                    |
| Lo Coco, et. al <sup>3</sup>  | 2010              | Itália  | 176 (ELA: 76 // CO: 100)  | Observacional  | 77%                    |
| Limousin, et. al <sup>4</sup> | 2011              | França  | ELA (69)                  | Observacional  | 77%                    |
| Liu, et. al <sup>21</sup>     | 2018              | China   | 218 (ELA: 109 // CO: 109) | Observacional  | 72%                    |
| Reyhani, et. al <sup>20</sup> | 2019              | Turquia | 93 (ELA: 73 // CO: 20)    | Observacional  | 68%                    |

**ELA (esclerose lateral amiotrófica); CO (controles)**

### 5.3 Características dos pacientes dos estudos

Conforme os critérios de elegibilidade todos os artigos incluem pacientes com esclerose lateral amiotrófica. A população foi descrita por sexo e idade média dos pacientes diagnosticados com ELA. O diagnóstico da SPI foi realizado através de critérios diagnósticos reconhecidos na literatura (Tabela 2).

**Tabela 02 - Características demográficas dos pacientes dos estudos selecionados**

| AUTOR                         | N ELA | N CO | SEXO ELA (H/M) | SEXO CO (H/M) | MÉDIA DE IDADE ELA (ANOS) | CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA SPI                                    |
|-------------------------------|-------|------|----------------|---------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Sun, et. al <sup>22</sup>     | 204   | 206  | 114/90         | 121/85        | 53.5±9.9                  | IRLSSG                                                             |
| Liu, et. al <sup>23</sup>     | 121   | 121  | 71/50          | N.R           | 53.01±9.51                | IRLSSG                                                             |
| Panda, et. al <sup>14</sup>   | 40    | N.R  | 23/17          | N.R           | 58.5                      | Case Western Health Reserve and the Sleep Disorders Questionnaires |
| Lo Coco, et. al <sup>3</sup>  | 76    | 100  | 32/44          | 47/53         | 58.7 ± 12.8               | IRLSSG                                                             |
| Limousin, et. al <sup>4</sup> | 69    | N.R  | 27/32          | N.R           | 67.1 ± 10                 | IRLSSG                                                             |
| Liu, et. al <sup>21</sup>     | 109   | 109  | 66/43          | 61/48         | 52.9 ± 10.1               | IRLSSG                                                             |
| Reyhani, et. al <sup>20</sup> | 73    | 20   | 36/37          | 11/09         | 58.0 ± 9.9                | The International Classification of Sleep Disorders                |

**IRLSSG (International Restless Leg Syndrome Study Group); N.R (não relatado); ELA (esclerose lateral amiotrófica); SPI (síndrome das pernas inquietas); CO (controles)**

A seleção dos controles variou conforme os estudos (Tabela 3).

**Tabela 03 - Seleção dos controles**

| <b>AUTOR</b>                  | <b>SELEÇÃO DOS CONTROLES</b>                                                                          |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sun, et. al <sup>22</sup>     | Indivíduos saudáveis pareados com o grupo ELA por idade, sexo e anos de educação                      |
| Liu, et. al <sup>23</sup>     | Indivíduos saudáveis pareados com o grupo ELA em termos de idade e sexo                               |
| Panda, et. al <sup>14</sup>   | Pareados por sexo e idade a um estudo anterior de um dos autores                                      |
| Lo Coco, et. al <sup>3</sup>  | Indivíduos saudáveis pareados por idade e sexo ao grupo ELA.                                          |
| Limousin, et. al <sup>4</sup> | População francesa no geral                                                                           |
| Liu, et. al <sup>21</sup>     | Familiares saudáveis dos pacientes com ELA foram recrutados pareados por idade e sexo com o grupo ELA |
| Reyhani, et. al <sup>20</sup> | Indivíduos saudáveis, pareados por idade, sexo e IMC com o grupo ELA                                  |

**ELA (esclerose lateral amiotrófica)**

#### 5.4 Frequência da síndrome das pernas inquietas

O principal resultado dos estudos selecionados é analisar a frequência da síndrome das pernas inquietas em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. Portanto, o valor esperado é uma razão entre os pacientes que possuem ELA e SPI dividido por aqueles que cursam apenas com ELA (Tabela 4).

No estudo Liu, et. al<sup>23</sup> a frequência de SPI foi em 14,9% de todos pacientes com ELA. Em Panda, et. al<sup>14</sup> a frequência de SPI foi de 5% dos pacientes com ELA. Em Limousin, et. al<sup>4</sup> a frequência de SPI no grupo ELA foi de 18,8% dos pacientes.

Nos estudos avaliados, a frequência foi considerada estatisticamente relevante quando  $p < 0.05$ . Em Sun, et. al<sup>22</sup>, foi observada uma frequência de SPI maior em pacientes com ELA em comparação à controles (ELA: 11,3% vs. Controle:1%,  $p < 0,001$ ). Em Lo Coco, et. al<sup>3</sup>, a frequência de SPI em pacientes com ELA também foi maior em comparação à controles (ELA: 25% vs. Controle: 8%,  $p = 0,002$ ). No estudo Liu, et. al<sup>21</sup> a frequência de SPI foi (ELA: 14,6% vs. Controle: 0,90%,  $p < 0,5$ ). Em Reyhani, et. al<sup>20</sup> a frequência de SPI foi (ELA: 26% vs. Controles 0%,  $p < 0,001$ ).

**Tabela 04 - Frequência da SPI nos estudos**

| AUTOR                         | FREQUÊNCIA DE SPI NO GRUPO CO | FREQUÊNCIA DE SPI NO GRUPO ELA | VALOR DE P |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------|
| Sun, et. al <sup>22</sup>     | 2 (1%)                        | 23 (11,3%)                     | < 0,001    |
| Liu, et. al <sup>23</sup>     | N.R.                          | 18 (14,9%)                     | N.R.       |
| Panda, et. al <sup>14</sup>   | N.R.                          | 2 (5%)                         | N.R.       |
| Lo Coco, et. al <sup>3</sup>  | 8 (8%)                        | 19 (25%)                       | 0.002      |
| Limousin, et. al <sup>4</sup> | N.R.                          | 13 (18,8%)                     | N.R.       |
| Liu, et. al <sup>21</sup>     | 1 (0,90%)                     | 16 (14,6%)                     | < 0.05     |
| Reyhani, et. al <sup>20</sup> | 0 (0%)                        | 19 (26%)                       | < 0.001    |

**CO (controles); ELA (esclerose lateral amiotrófica); SPI (síndrome das pernas inquietas); N.R (não relatado)**

## 5.5 Pontuação nos questionários clínicos de distúrbios do sono

O impacto e a frequência de distúrbios do sono foi confirmada através da aplicação de questionários reconhecidos na literatura. O estudo Lo coco, et. al<sup>3</sup> não avaliou a existência de distúrbios do sono e o estudo Limousin, et. al<sup>4</sup> utilizou a escala *Epworth Sleepiness Scale (ESS)*. Já os estudos<sup>22,23,14,23,20</sup> utilizaram o PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index*) para avaliar a qualidade e a presença dos distúrbios do sono. (Tabela 05)

Entre os estudos que avaliaram distúrbios do sono nos seus grupos apenas os artigos Sun, et. al<sup>22</sup>; Panda, et. al<sup>14</sup> e Reyhani, et. al<sup>20</sup> foram estatisticamente relevantes. Todos os estudos levantaram maiores pontuações nos questionários do grupo ELA de sua população. Em Sun, et. al<sup>22</sup> a média da pontuação no PSQI é (ELA: 6.0 (3.0-10.0) vs. Controles: 3.5 (2.0-5.0),  $p < 0,001$ ). Em Panda, et. al<sup>14</sup> a média da pontuação no PSQI é (ELA:  $6.28 \pm 3.72$  vs. Controles:  $2.18 \pm 2.04$ ,  $p < 0,001$ ). No estudo Reyhani, et. al<sup>20</sup> a média da pontuação no PSQI é (ELA:  $7.5 \pm 3.9$  vs. Controles:  $3.5 \pm 2.2$ ,  $p < 0,001$ ).

**Tabela 05 - Pontuação nos questionários de distúrbios do sono**

| AUTOR                         | QUESTIONÁRIO UTILIZADO | PONTUAÇÃO NO QUESTIONÁRIO |                 | VALOR DE P |
|-------------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------|------------|
|                               |                        | ELA                       | CO              |            |
| Sun, et. al <sup>22</sup>     | PSQI                   | 6.0 (3.0,10.0)            | 3.5 (2.0,5.0)   | < 0,001    |
| Liu, et. al <sup>23</sup>     | PSQI                   | $7.6 \pm 4.0$             | N.R             | N.R        |
| Panda, et. al <sup>14</sup>   | PSQI                   | $6.28 \pm 3.72$           | $2.18 \pm 2.04$ | < 0,001    |
| Liu, et. al <sup>21</sup>     | PSQI                   | $7.5 \pm 4.4$             | N.R             | N.R        |
| Reyhani, et. al <sup>20</sup> | PSQI                   | $7.5 \pm 3.9$             | $3.5 \pm 2.2$   | < 0,001    |

**PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index); N.R (não relatado); ELA (esclerose lateral amiotrófica); CO (controles)**

## 5.6 Percentual de mal dormidores conforme o PSQI

O percentual de mal dormidores foi obtida a partir do questionário clínico de distúrbios do sono, PSQI. Os artigos<sup>22,23,14,21</sup> levantaram os percentuais dos mal dormidores no grupo ELA ou Controles. Contudo, apenas Sun, et. al<sup>22</sup> forneceu percentuais para ambos os grupos. (Tabela 06)

Em Sun, et. al<sup>22</sup> o percentual de mal dormidores foi (ELA: 57,8% vs. Controles: 23,3%,  $p < 0,001$ ). Em Panda, et. al<sup>14</sup> o percentual de mal dormidores foi (ELA: 50%,  $p < 0,001$ ). No estudo Liu, et. al<sup>23</sup> o percentual foi 66,9% dos pacientes do grupo ELA. Por fim, em Liu, et. al<sup>21</sup> o percentual foi 62,3% dos pacientes do grupo ELA. Somente os estudos Sun, et. al<sup>22</sup> e Panda, et. al<sup>14</sup> foram estatisticamente relevantes.

**Tabela 06 – Percentual de mal dormidores conforme o PSQI**

| AUTOR                       | MAL DORMIDORES |            | VALOR DE P |
|-----------------------------|----------------|------------|------------|
|                             | ELA (N/%)      | CO (N/%)   |            |
| Sun, et. al <sup>22</sup>   | 118 (57.8%)    | 48 (23.3%) | < 0.001    |
| Liu, et. al <sup>23</sup>   | 81 (66.9%)     | N.R        | N.R        |
| Panda, et. al <sup>14</sup> | 20 (50%)       | N.R.       | < 0,001    |
| Liu, et. al <sup>21</sup>   | 68 (62.3%)     | N.R        | N.R        |

**ELA (esclerose lateral amiotrófica); CO (controles); N.R (não relatado)**

## 5.7 Diferenças do grupo ELA entre pacientes com SPI presente ou ausente

Apenas três estudos compararam pacientes com ELA que apresentavam ou não SPI, Liu, et. al<sup>21</sup>; Lo Coco, et. al<sup>3</sup> e Limousin, et. al<sup>4</sup>. Outra variável de interesse clínico foi a capacidade funcional, avaliada através do ALSFRS – *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale*. Diferenças na frequência de sexo e idade não foram estatisticamente relevantes entre os grupos em nenhum dos trabalhos, portanto não foram explicitados. (Tabela 07)

Os estudos demonstraram aumento nos números totais de sonolência excessiva diurna (SED), porém somente Liu, et. al<sup>21</sup> encontrou diferenças estatisticamente relevantes, a frequência da SED foi de 43,75% vs. 10,75% entre pacientes com SPI presente ou ausente respectivamente, ( $p < 0,01$ ). Em Lo Coco, et. al<sup>3</sup> foi observado uma frequência de 36,8% vs. 22,8% entre pacientes com SPI presente ou ausente respectivamente, ( $p =$  sem significância estatística). Por fim, em Limousin, et. al<sup>4</sup> foi levantado uma frequência de 15,38% vs. 3,57% entre pacientes com SPI presente ou ausente respectivamente, ( $p = 0,15$ ).

No que se refere a capacidade funcional, o único estudo que encontrou diferenças estatisticamente relevantes foi Lo Coco, et. al<sup>3</sup> (SPI presente:  $26.8 \pm 7.5$  vs. SPI ausente:  $33.5 \pm 8.3$ ,  $p = 0,003$ ). Em Liu, et. al foi encontrado pontuação menor não estatisticamente significativa (SPI presente:  $38.9 \pm 3.6$  vs. SPI ausente:  $40.4 \pm 4.3$ ,  $p = 0,18$ ). No estudo Limousin, et. al<sup>4</sup> a média da pontuação no questionário de capacidade funcional foi (SPI presente:  $29.54 \pm 8.33$  vs. SPI ausente  $33.74 \pm 6.53$ ,  $p = 0,09$ ), sugerindo diferença sem alcançar diferenças estatísticas.

**Tabela 07 - Comparativo entre a população com ELA e SPI presente ou ausente**

| AUTOR                         | SONOLÊNCIA EXCESSIVA DIURNA |                  | VALOR DE P | CAPACIDADE FUNCIONAL |                     | VALOR DE P |
|-------------------------------|-----------------------------|------------------|------------|----------------------|---------------------|------------|
|                               | SPI PRESENTE N(%)           | SPI AUSENTE N(%) |            | SPI PRESENTE M (±DP) | SPI AUSENTE M (±DP) |            |
| Liu, et. al <sup>21</sup>     | 7 (43,75%)                  | 10 (10,75%)      | < 0,01     | 38.9 ± 3.6           | 40.4 ± 4.3          | 0,18       |
| Lo Coco, et. al <sup>3</sup>  | 7 (36,8%)                   | 13 (22,8%)       | N.S        | 26.8 ± 7.5           | 33.5 ± 8.3          | 0,003      |
| Limousin, et. al <sup>4</sup> | 2 (15,38%)                  | 2 (3,57%)        | 0,15       | 29.54 ± 8.33         | 33.74 ± 6.53        | 0,09       |

**N.S (não estatisticamente relevante); SPI (síndrome das pernas inquietas); PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index); M (média); DP (desvio padrão)**

## 6 DISCUSSÃO

A síndrome das pernas inquietas é relativamente comum na população geral, e apesar de estudos levantarem uma maior frequência em pacientes com esclerose lateral amiotrófica, plausibilidades biológicas seguem desconhecidas<sup>3,4</sup>. Estudos modernos sugerem uma maior frequência de SPI em pacientes com doenças neurodegenerativas, contudo a literatura não está definida na relação da SPI nos pacientes com esclerose lateral amiotrófica. De forma geral, a SPI é uma condição negligenciada tanto em pacientes com ELA, como na população geral, ou seja, as repercussões funcionais e qualitativas proporcionadas por esse distúrbio do sono são pouco valorizados, principalmente, por não existir um consenso acerca da fisiopatologia envolvida. Portanto, essa revisão sistemática buscou verificar a frequência da SPI em pacientes com ELA, além de levantar a qualidade do sono e repercussões clínicas e funcionais.

Observou-se uma maior frequência de SPI na população com ELA quando comparada aos controles em todos os estudos coletados para análise<sup>22,23,14,3,4,21,20</sup>. A frequência da SPI variou de 5%-26% nas populações com ELA dos estudos avaliados. Em comparação, a frequência de SPI dos controles variou de 0%-8%. Houveram diferenças estatísticas relevantes em Lo Coco<sup>3</sup>; Reyhani, et. al<sup>20</sup>; Liu, et. al<sup>21</sup> e Sun, et. al<sup>22</sup>. É sabido que a síndrome das pernas inquietas é relativamente comum na população em geral, permeando 5-10%<sup>3</sup>. A SPI é um distúrbio idiopático, mas está frequentemente associada à anemia por deficiência de ferro, gravidez, doença renal terminal, diabetes mellitus, neuropatias e artrite reumatoide<sup>3</sup>. Os estudos avaliados observaram que a frequência da SPI é mais expressiva no grupo ELA do que no grupo controle. Contudo, como não foi claro que as amostras do grupo ELA ou controle cursavam concomitantemente com alguma das comorbidades habitualmente vistas em pacientes com SPI é possível que haja vieses de confusão na amostra.

O PSQI foi o questionário clínico utilizado para dar o diagnóstico de distúrbios do sono. Devido a sua praticidade e caráter amplo o PSQI é comumente utilizado tanto na prática médica quanto pesquisas<sup>14</sup>. Em todos os cinco estudos avaliados<sup>22,23,14,21,20</sup> a pontuação média no PSQI foi mais alta no grupo ELA quando comparada ao grupo controle, sendo que nos estudos Sun, et. al<sup>22</sup>; Panda, et. al<sup>14</sup> e Reyhani, et. al<sup>20</sup> a

diferença foi significativamente relevante. É descrito que 50-63% dos pacientes com ELA cursam com má qualidade do sono<sup>20</sup>. Portanto, era preciso uma melhor descrição das populações dos estudos, esclarecendo se haviam outros transtornos do sono envolvidos além da SPI, logo não é possível concluir que os resultados levantados sejam secundários especificamente a SPI e não há outro transtorno do sono ou a própria história natural da ELA<sup>19</sup>. Portanto, é possível que vieses de confusão estejam envolvidos.

A frequência de mal dormidores foi avaliada pelos estudos Sun, et. al<sup>22</sup>; Liu, et. al<sup>23</sup>; Panda, et. al<sup>14</sup> e Liu, et. al<sup>21</sup>. No grupo ELA a frequência de mal dormidores variou de 57,8% até 66,9% dos pacientes destes grupos. Apenas Sun, et. al<sup>22</sup> levantou o percentual de mal dormidores no grupo controle sendo 23,3% dos pacientes. Assim, análises comparativas entre os grupo ELA e controle foram limitadas. Os estudos relatam maiores percentuais de mal dormidores no grupo ELA, contudo não é possível atribuir o maior percentual de mal dormidores à algum distúrbio do sono ou a própria ELA. Seria preciso de uma avaliação pormenorizada da população, além do uso da polissonografia para identificar outros acometimentos do sono. Ademais, os trabalhos não explicitaram os pacientes que cursavam concomitantemente com distúrbios respiratórios do sono, estes que já são bem descritos pela literatura e frequentes nos pacientes com ELA. Possivelmente não se obteve o resultado do diagnóstico de distúrbios respiratórios do sono (AOS), entre os estudos selecionados para coleta, porque ele é realizado através da polissonografia, sendo este um exame de difícil disponibilidade<sup>13</sup>. Portanto, não se pode atribuir a SPI necessariamente a piora da qualidade do sono.

Ao comparar o grupo ELA entre os que cursavam concomitantemente com SPI ou não foram levantados a sonolência excessiva diurna (SED) e a capacidade funcional. Apenas Liu, et. al<sup>21</sup>, Lo Coco, et. al<sup>3</sup> e Limousin, et. al<sup>4</sup> trouxeram dados comparativos. A SED foi mais frequente no grupo ELA com SPI presente em todos os estudos, contudo apenas Liu, et. al<sup>21</sup> foi estatisticamente relevante. É possível que nos artigos Lo Coco, et. al<sup>3</sup> e Limousin, et. al<sup>4</sup> o comprometimento da qualidade do sono, que é habitual na ELA, já propicie a SED, sendo a SPI um achado clínico adicional observado em alguns pacientes com ELA.

No que se refere a capacidade funcional apenas Lo Coco, et. al<sup>3</sup> foi estatisticamente relevante. Contudo, em todos os artigos<sup>21,3,4</sup> a pontuação no ALSFRS – *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale* foi menor, levantando uma impressão que a SPI é um fator de agravamento adicional à funcionalidade dos pacientes do grupo ELA. Contudo, as diferenças nos escores do grupo com SPI presente em comparação ao grupo com SPI ausente são pouco representativos. Ademais, a ausência de justificativas fisiopatológicas e causais reforçam apenas um achado ao acaso.

A fisiopatologia envolvida na SPI e ELA ainda está por ser descrita, além das repercussões na qualidade do sono dessa população. O objetivo primário dos estudos coletados para análise não foi descrever a fisiopatologia envolvida na ELA e SPI, mas sim, levantar observações acerca da frequência de SPI na população com ELA. Portanto, não se pode atribuir justificativas com plausibilidades biológicas nos estudos, mas sim observar os levantamentos acerca do maior percentual de SPI no grupo ELA, assim como maior percentual de mal dormidores no grupo ELA.

A presente revisão sistemática apresenta como limitações para sua realização a escassa quantidade de artigos que cumpriram todos os critérios de elegibilidade. Logo, os estudos avaliados e coletados foram somente capazes de levantar indícios de uma maior frequência de SPI em pacientes com ELA, validando a necessidades de estudos adicionais. Ademais, pelos artigos não classificarem, em relação a qualidade do sono, os que cursavam apenas com SPI ou concomitantemente com outros distúrbios do sono mais frequentes e reconhecidos na literatura, como distúrbios respiratórios do sono, pode ter ocorrido viés de confusão. Além disso, os estudos eram observacionais e os resultados foram avaliados somente em um momento, não disponibilizando uma segunda avaliação posterior. No que se refere a qualidade metodológica e risco de viés, eles foram expostos nos apêndices A e B, contudo devido a pouca quantidade de trabalhos não foi realizado ponto de corte. Portanto, foi assumido na análise a qualidade e o viés dos trabalhos escolhidos pelos critérios de elegibilidade.

## 7 CONCLUSÃO

Observou-se uma maior frequência de síndrome das pernas inquietas no grupo ELA (5% até 26%) do que nos controles (0% até 8%). Dessa forma, é possível inferir que a SPI é mais frequente em pacientes com ELA. Contudo, os mecanismos fisiopatológicos ainda não são esclarecidos pela literatura e novos estudos necessitam ser realizados. A capacidade funcional e a SED também foram mais frequentes nos pacientes com SPI presente, enfatizando a piora da qualidade de vida proporcionada por esses achados clínicos, apesar de nem todos os estudos indicarem diferenças estatísticas.

## REFERÊNCIAS

1. K. Pavlova M, Latreille V. Sleep Disorders. *Am J Med.* 2019;132(3):292–9.
2. Ju YES, Videnovic A, Vaughn B V. Comorbid Sleep Disturbances in Neurologic Disorders. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2017;23(4, SleepNeurology):1117–31.
3. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(15):2649–53.
4. Limousin N, Blasco H, Corcia P, Arnulf I, Praline J. The high frequency of restless legs syndrome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011;12(4):303–6.
5. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3.
6. Grad LI, Rouleau GA, Ravits J, Cashman NR. Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(8):1–16.
7. Boentert M. Sleep disturbances in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Current perspectives. *Nat Sci Sleep.* 2019;11:97–111.
8. Rémi J, Pollmächer T, Spiegelhalter K, Trenkwalder C, Young P. Sleep-Related Disorders in Neurology and Psychiatry. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(41):681–8.
9. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology.* 2013;41(2):118–30.
10. De Godoy Rouseff Prado L, Bicalho ICS, Vidigal-Lopes M, Ferreira CJA, Mageste Barbosa LS, Gomez RS, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil:

- Case series and review of the Brazilian literature. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2016;17(3–4):282–8.
11. Rosa Silva JP, Santiago Júnior JB, dos Santos EL, de Carvalho FO, de França Costa IMP, Mendonça DMF de. Quality of life and functional independence in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;111(December 2018):1–11.
  12. Jaiswal MK. Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Med Res Rev.* 2019;39(2):733–48.
  13. Li S, Xu L, Dong X, Zhang X, Keenan BT, Han F, et al. Home sleep apnea testing of adults with chronic heart failure. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(7):1453–63.
  14. Panda S, Gourie-Devi M, Sharma A. Sleep disorders in amyotrophic lateral sclerosis: A questionnaire-based study from India. *Neurol India.* 2018;66(3):700–8.
  15. Passos MHP, Silva HA, Pitangui ACR, Oliveira VMA, Lima AS, Araújo RC. Confiabilidade e validade da versão brasileira do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh em adolescentes. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93(2):200–6.
  16. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, da Silva Miozzo IC, de Barba MEF, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med [Internet].* 2011;12(1):70–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.020>
  17. Mello MP De, Orsini M, Nascimento OJM, Pernes M. O paciente oculto : Qualidade de Vida entre cuidadores e pacientes com diagnóstico de Esclerose Lateral Amiotrófica . The occult patient : Quality of Life of caregivers and patients with diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2009;45(4):5–16.
  18. Walker NA, Sunderram J, Zhang P, Lu S en, Scharf MT. Clinical utility of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Breath.* 2020;24(4):1759–65.
  19. Lucia D, McCombe PA, Henderson RD, Ngo ST. Disorders of sleep and

wakefulness in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2021;22(3–4):161–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/21678421.2020.1844755>

20. Reyhani A, Benbir Senel G, Karadeniz D. Effects of Sleep-Related Disorders on the Prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurodegener Dis*. 2020;19(3–4):148–54.
21. Liu S, Shen D, Tai H, Su N, Ding Q, Fu H, et al. Restless legs syndrome in chinese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurol*. 2018;9(AUG):1–7.
22. Sun X, Zhao X, Liu Q, Liu S, Zhang K, Wang ZL, et al. Study on sleep-wake disorders in patients with genetic and non-genetic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(1):96–102.
23. Liu S, Huang Y, Tai H, Zhang K, Wang Z, Shen D, et al. Excessive daytime sleepiness in Chinese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis and its association with cognitive and behavioural impairments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(10):1038–43.

## ANEXO A - Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)

**Tabela.** Itens essenciais que devem ser descritos em estudos observacionais, segundo a declaração Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). 2007.

| Item                        | Nº              | Recomendação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título e Resumo             | 1               | Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado<br>Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Introdução                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Contexto/Justificativa      | 2               | Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Objetivos                   | 3               | Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Métodos                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Desenho do estudo           | 4               | Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Contexto ( <i>setting</i> ) | 5               | Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Participantes               | 6               | Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento.<br>Estudos de Caso-Controlle: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles<br>Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes.<br>Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos.<br>Estudos de Caso-Controlle: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso. |
| Variáveis                   | 7               | Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Fontes de dados/ Mensuração | 8 <sup>a</sup>  | Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Viés                        | 9               | Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vies.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Tamanho do estudo           | 10              | Explique como se determinou o tamanho amostral.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Variáveis quantitativas     | 11              | Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Métodos estatísticos        | 12              | Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento.<br>Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações.<br>Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data")<br>Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas.<br>Estudos de Caso-Controlle: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado.<br>Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem.<br>Descreva qualquer análise de sensibilidade.                                                                                                                                                         |
| Resultados                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Participantes               | 13 <sup>a</sup> | Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados)<br>Descreva as razões para as perdas em cada etapa.<br>Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Dados descritivos           | 14 <sup>a</sup> | Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse.<br>Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Desfecho                    | 15 <sup>a</sup> | Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo<br>Estudos de Caso-Controlle: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição.<br>Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Resultados principais       | 16              | Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos.<br>Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados.<br>Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Outras análises             | 17              | Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Discussão             |                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Resultados principais | 18 Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.                                                                                                                               |
| Limitações            | 19 Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial.                                           |
| Interpretação         | 20 Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes. |
| Generalização         | 21 Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.                                                                                                                                          |
| Outras Informações    |                                                                                                                                                                                                        |
| Financiamento         | 22 Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.                             |

<sup>a</sup> Descreva essas informações separadamente para casos e controles em Estudos de Caso-Controlle e para grupos de expostos e não expostos, em Estudos de Coorte ou Estudos Seccionais.

Nota: Documentos mais detalhados discutem de forma mais aprofundada cada item do *checklist*, além de apresentarem o referencial teórico no qual essa lista se baseia e exemplos de descrições adequadas de cada item (Vandenbroucke et al.<sup>24,25</sup> A *checklist* do STROBE é mais adequadamente utilizada um conjunto com esses artigos (disponíveis gratuitamente no site das revistas PLoS Medicine [www.plosmedicine.org], Annals of Internal Medicine [www.annals.org] e Epidemiology [www.epidem.com]). No website da iniciativa STROBE (www.strobe-statement.org) estão disponíveis versões separadas de *checklist* para Estudos de Coorte, Caso-Controlle ou Seccionais. Reproduzida de von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaração STROBE: Diretrizes para a comunicação de estudos observacionais [material suplementar na internet]. Malta M, Cardoso LO, tradutores. In: Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559-65.

## APÊNDICE A – Qualidade metodológica dos estudos avaliados (STROBE)

| CRITÉRIOS STROBE       |                               |             |              |               |                 |                 |              |               |
|------------------------|-------------------------------|-------------|--------------|---------------|-----------------|-----------------|--------------|---------------|
|                        | ITEM                          | Xiaohan Sun | Shuangwu Liu | Samhita Panda | Daniele Lo Coco | NADÈGE LIMOUSIN | Shuangwu Liu | Aylin Reyhani |
|                        | Nº 1 Título e resumo          |             |              |               |                 |                 |              |               |
| INTRO                  | Nº 2 Contexto e justificativa |             |              |               |                 |                 |              |               |
|                        | Nº 3 Objetivo                 |             |              |               |                 |                 |              |               |
|                        | Nº 4 Desenho do estudo        |             |              |               |                 |                 |              |               |
| METODOLOGIA            | Nº 5 Contexto                 |             |              |               |                 |                 |              |               |
|                        | Nº 6 Participantes            |             |              |               |                 |                 |              |               |
|                        | Nº 7 Variáveis                |             |              |               |                 |                 |              |               |
|                        | Nº 8 Fonte de dados           |             |              |               |                 |                 |              |               |
|                        | Nº 9 Viés                     |             |              |               |                 |                 |              |               |
|                        | Nº 10 Tamanho do estudo       |             |              |               |                 |                 |              |               |
|                        | Nº 11 Variáveis quantitativas |             |              |               |                 |                 |              |               |
|                        | Nº 12 métodos estatísticos    |             |              |               |                 |                 |              |               |
| RESULTADOS             | Nº 13 Participantes           |             |              |               |                 |                 |              |               |
|                        | Nº 14 Dados descritivos       |             |              |               |                 |                 |              |               |
|                        | Nº 15 Desfecho                |             |              |               |                 |                 |              |               |
|                        | Nº 16 Resultados Principais   |             |              |               |                 |                 |              |               |
|                        | Nº 17 Outras análises         |             |              |               |                 |                 |              |               |
| DISCUSSÃO              | Nº 18 Resultados principais   |             |              |               |                 |                 |              |               |
|                        | Nº 19 Limitações              |             |              |               |                 |                 |              |               |
|                        | Nº 20 Interpretação           |             |              |               |                 |                 |              |               |
|                        | Nº 21 Generalização           |             |              |               |                 |                 |              |               |
|                        | Nº 22 Financiamento           |             |              |               |                 |                 |              |               |
| <b>PONTUAÇÃO FINAL</b> |                               | 59,00%      | 55%          | 68%           | 77%             | 77%             | 72%          | 68%           |

Legenda: Verde, item integralmente atendido pelo artigo (1). Amarelo, item parcialmente atendido pelo artigo (0,5). Vermelho, não ficou claro o cumprimento do item pelo artigo ou não foi cumprido (0).

## APÊNDICE B – Análise do risco de viés dos estudos observacionais (NEWCASTLE-OTTAWA)

| NEWCASTLE-OTTAWA SCALE (NOS) |                      |                              |                        |            |
|------------------------------|----------------------|------------------------------|------------------------|------------|
| AUTOR                        | CRITÉRIOS DE SELEÇÃO | CRITÉRIOS DE COMPARABILIDADE | CRITÉRIOS DE EXPOSIÇÃO | NOTA FINAL |
| Sun, et. al (15)             | 3                    | 1                            | 2                      | 75%        |
| Liu, et. al (19)             | 2                    | 1                            | 2                      | 62,50%     |
| Panda, et. al (14)           | 2                    | 0                            | 2                      | 50%        |
| Lo Coco, et. al (1 )         | 3                    | 1                            | 2                      | 75%        |
| Limousin, et. al (8)         | 1                    | 0                            | 1                      | 25%        |
| Liu, et. al (19)             | 4                    | 0                            | 1                      | 62,50%     |
| Reyhani, et. al (17)         | 3                    | 1                            | 2                      | 75%        |