

Aspectos Neuroanatômicos e Correlações Clínicas da Ataxia de Friedreich

Neuroanatomic Aspects And Clinical Correlations Of Friedreich's Ataxia

Dennys Soares de Castro¹, Luciano Azevedo Duarte²

RESUMO

Objetivo. Descrever a patologia da Ataxia de Friedreich (AF), bem como correlacionar seus aspectos clínicos ao estudo das estruturas nervosas acometidas nessa doença. **Método.** A busca de materiais foi realizada no período de julho de 2011 a janeiro de 2013. Os materiais foram publicados em português, inglês, francês ou espanhol e foram buscados em bases de dados digitais sem restrição para data de publicação. Também foram utilizados livros do acervo pessoal dos autores. **Resultados.** Na AF algumas células nervosas degeneram-se, especialmente fibras sensitivas relacionadas à cinestesia. As lesões centrais ocorrem no cerebelo, cujas lesões são no córtex, no verme e no núcleo dentado, no tronco encefálico; em que há acometimento maior nas vias espinocerebelares e menor nos núcleos vestibulares e no núcleo nervo vago; na medula espinal, da qual a degeneração ocorre nos funículos posteriores e vias espinocerebelares e corticoespinais; no Sistema Nervoso Periférico, onde há degeneração em fibras mielínicas de grosso calibre, e nos órgãos dos sentidos. **Conclusão.** O conhecimento dos aspectos neuroanatômicos e clínicos são fundamentais para os profissionais da área da saúde, tendo em vista a importância dessa entidade nosológica e seu quadro clínico complexo e multifatorial.

Unitermos. Ataxia de Friedreich, Anatomia, Patologia, Neurologia.

Citação. Castro DS, Duarte LA. Aspectos Neuroanatômicos e Correlações Clínicas da Ataxia de Friedreich.

ABSTRACT

Objective. To describe the pathology of Friedreich's Ataxia and correlate its clinical aspects to the study of affected nervous structures in this disease. **Method.** The search for materials was carried out during July-2011 to January-2013. The materials were published in Portuguese, English, French or Spanish and were sought in digital databases without restriction on publication date. Also were used books of author's personal collection. **Results.** In FA some nervous cells degenerate, especially kinesthetic sensory fibers. The central lesions occur in the cerebellum, where the lesions are in the cortex, the vermis and the dentate nucleus; in the brainstem, where there is greater involvement in spinocerebellar tracts, and lower in vestibular nucleus and vagus nerve nucleus; in the spinal cord, where degeneration occurs in the posterior funiculi and espinocerebellar and corticospinal tracts; in the PNS, where there is degeneration in large caliber myelinated fibers; and the sense organs. **Conclusion.** The knowledge of neuroanatomical and clinical aspects are essential for professionals in health, in view of the importance of this nosological entity and its complex and multifactorial clinical condition.

Keywords. Friedreich Ataxia, Anatomy, Pathology, Neurology.

Citation. Castro DS, Duarte LA. Neuroanatomic Aspects And Clinical Correlations Of Friedreich's Ataxia.

Trabalho realizado no Centro Universitário São Camilo, Cachoeiro de Itapemirim-ES, Brasil.

1.Fisioterapeuta, Academia Atletas.com, Cachoeiro de Itapemirim-ES, Brasil.

2.Fisioterapeuta, especialista em Anatomia Humana, Professor do Centro Universitário São Camilo, Cachoeiro de Itapemirim-ES, Brasil.

Endereço para correspondência:

Luciano Azevedo Duarte
Rua Mirandolina de Oliveira, s/n, Bairro Centro
CEP 29290-000, Rio Novo do Sul-ES, Brasil.
E-mail: lucianoduarte Anatomia@gmail.com

Revisão

Recebido em: 27/03/12

Aceito em: 02/04/13

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

O termo ataxia se refere a problemas com a coordenação de movimentos, levando o doente a uma marcha instável (marcha atáxica), semelhante à de um ébrio, na qual esse tende a andar com a base de apoio mais alargada. A incoordenação motora pode manifestar-se ainda na articulação das palavras (disartria), levando o indivíduo a falar com voz arrastada¹. A ataxia é presente em diferentes condições neurológicas².

A Ataxia de Friedreich (AF) é uma doença neurodegenerativa progressiva de herança autossômica recessiva, descrita pela primeira vez por Nicholaus Friedreich, em 1863^{3,4}. Ataxias hereditárias são um grupo heterogêneo de desordens neurodegenerativas onde há degeneração progressiva do cerebelo e tratos espinocerebelares da medula espinal, em que associa-se a combinações variadas de sinais de envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) e do Sistema Nervoso Periférico (SNP)⁴. A AF é uma degeneração cerebelar hereditária rara, sendo classificada como ataxia espinocerebelar⁵.

A AF compreende a forma mais prevalente de doença hereditária neurodegenerativa⁶ que muitas das vezes começa na infância ou adolescência e raramente na vida adulta⁷. As manifestações clínicas dessa doença surgem dentro de 15 anos de vida e em 80% dos casos ocorrem antes de 20 anos de idade. No entanto, a AF pode desenvolver-se tardiamente, até os 70 anos⁷.

A AF constitui-se uma doença hereditária devastadora⁸, cuja evolução é progressiva e fatal³. Essa doença compreende um distúrbio com repetição de trinucleotídeos comprometendo o SNC, SNP e muitos outros órgãos⁹.

A seguinte pesquisa almeja descrever a patologia da AF, bem como correlacionar os aspectos clínicos da AF ao estudo das estruturas nervosas acometidas nessa doença.

MÉTODO

A busca de materiais foi realizada no período de julho de 2011 a janeiro de 2013. Os materiais foram publicados em português, inglês, francês ou espanhol e foram buscados nas bases de dados do Google Acadêmico, Google Livros, PubMed e SciELO, sendo que não houve restrição para data de publicação. Critérios de elegibilidade foram: materiais que descreviam a patologia da AF

bem como a correlação entre Anatomia Clínica e sinais e sintomas neurológicos dessa doença; materiais com acesso ao texto integral de forma gratuita via digital. As palavras-chave utilizadas para busca de materiais foram “ataxia de Friedreich”, “sinais” e “sintomas”, bem como seus correspondentes naqueles demais idiomas. Também foram utilizados livros do acervo pessoal dos autores.

DISCUSSÃO

A AF é a forma mais prevalente de doença hereditária neurodegenerativa³. A frequência da AF é estimada em 1 por 50.000 habitantes^{2,3,4,7,9} e a de portadores (indivíduos com um gene – heterozigotos – que não desenvolvem a doença) é de 1/70 a 1/110^{3,9,10}. Não há influência do sexo para desenvolvimento da doença^{2,3,7}.

A AF está associada com a repetição excessiva de um segmento do DNA, conhecido como repetição GAA (trinucleotídeo guanina-adenosina-adenosina), no primeiro íntron do gene FRX^{8,11,12}, responsável pela expressão da proteína frataxina, situado no cromossomo 9^{10,13-15}. Um indivíduo que receba um gene alterado de um dos pais torna-se portador da doença, podendo transmiti-la sem necessariamente desenvolvê-la; se herdar duas cópias do gene alterado desenvolverá a doença¹⁴. Poucos pacientes apresentam componente heterozigoto, onde há expansão GAA em um alelo cromossômico apenas⁴.

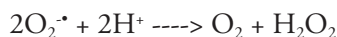
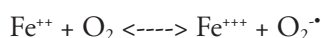
O gene FRX apresenta maior expressão no coração, intermediária no fígado, músculos esqueléticos e pâncreas e mínima em outros tecidos, incluindo o cérebro todo. Dentro do SNC, a maior expressão é na medula espinal¹⁰.

A expansão GAA é repetida de 7 a 21 vezes em indivíduos normais, enquanto nos portadores da doença essa sequência é repetida de 200 a mais de 1000 vezes^{9,10,13}, sendo que, em média, os portadores da doença apresentam 700-900 repetições GAA³ e que números mais elevados de cópias correlacionam com deficiências neurológicas mais graves⁹. Em pacientes com AF observa-se redução dos níveis de RNAm da frataxina¹⁰. Essa característica dificulta a transcrição e a tradução durante a síntese protéica da frataxina nas células dos indivíduos com AF. Dessa forma, a frataxina, que deveria ser produzida em determinada quantidade, não existirá em quantidade suficiente¹⁴, o que leva a um distúrbio do funcionamento da mitocôndria⁵, alterando o metabolismo

energético da célula⁷ decorrente da deficiência de fosforilação oxidativa e ao acúmulo de ferro intramitocondrial, que leva ao estresse oxidativo⁴.

A frataxina atua como importante regulador do metabolismo energético mitocondrial que é altamente influente no metabolismo de diferentes tecidos⁶. Essa consiste de uma proteína carreadora de ferro, encontrada na membrana interna da mitocôndria, responsável pela regulação da utilização do ferro mitocondrial, destinando esse à síntese do heme ou à gênese dos *clusters* Fe-S (ferro-enzofre). A frataxina tem um papel importante ao criar esses complexos com o ferro, pois previne o acúmulo de ferro intramitocondrial¹⁶, bem como mantém a homeostase de ferro intracelular global e proteção antioxidante¹⁷. Pacientes com AF apresentam menor atividade de proteínas mitocondriais que contêm *clusters* Fe-S, recordando que a formação desses *clusters* é crítica para a prevenção do acúmulo do ferro e do consequente estresse oxidativo^{4,18}, proveniente da reação de Fenton¹⁹.

Reação de Fenton¹⁹:



Estresse oxidativo tem sido apontado como a principal causa desse e de outros distúrbios mitocondriais e doenças neurodegenerativas em geral^{15,16}. A frataxina parece ser crítica para a exportação de ferro e o seu uso na mitocôndria. Uma vez que o acúmulo de ferro mitocondrial envolve a produção de radicais de oxigênio, a perda de frataxina pode levar à lesão oxidativa mitocondrial⁹.

Neurônios, coração, pâncreas e músculos estriados esqueléticos têm suas funções altamente dependentes do funcionamento mitocondrial, e, portanto, esses tecidos são os mais acometidos na AF¹⁶ em decorrência da disfunção dessa organela, característica dessa doença²⁰. Acúmulo de ferro no núcleo dentado do cerebelo tem sido observado na AF, sugerindo que a patogênese da perda neuronal é pelo menos parcialmente devido ao dano oxidativo²¹. No coração, cerca de 20% a 40% do volume celular se constitui de mitocôndrias, devido à sua grande demanda energética²².

No Sistema Nervoso (SN) deficiente de frataxina,

mitocôndrias mostram diminuição global do potencial de membrana seguida por déficits no transporte axonal e distribuição sináptica anormal¹⁵. Estes autores ainda relatam que muitos defeitos da função mitocondrial são associados a distúrbios do SN. Tal evento decorre do fato de que a vida dos neurônios depende criticamente do movimento, distribuição e funcionamento de suas mitocôndrias, fato tornado evidente ao se observar uma série de disfunções mitocondriais que se manifestam de forma proeminente ou exclusivamente como doenças do SN.

A descoberta do gene responsável pela AF ampliou o espectro clínico⁷, tornando possível distinguir duas formas atípicas da doença: a forma tardia, após 20-25 anos de idade – AF de início tardio, conhecido como LOFA (*late-onset Friedreich's ataxia*) –; e pacientes com apenas presença de ataxia, com reflexos tendíneos preservados ou até exacerbados – AF com reflexos conservados, conhecido como FARR (*Friedreich's ataxia with retained reflexes*)^{3,23}. Essas variações decorrem de mutações moleculares no gene da AF típica⁴, onde que as diferenças fenotípicas entre AF e LOFA baseiam-se no tamanho da expansão¹⁰. Pacientes com essas variantes apresentam menor número de repetições e usualmente não desenvolvem miocardiopatia^{4,10}.

Sinais e Sintomas Neurológicos da AF

Na AF algumas células nervosas degeneram-se, especialmente fibras sensitivas relacionadas à cinestesia¹⁴. No entanto, essa doença não interfere na capacidade mental, memória ou controle emocional^{2,14}.

O principal sintoma é a ataxia progressiva – a princípio mais evidente nos membros inferiores e posteriormente, nos superiores. A incoordenação da marcha é progressiva e somada à fraqueza e hipotrofia muscular nas mãos, pés e membros inferiores, torna o indivíduo incapaz de realizar a marcha, ficando confinado a uma cadeira de rodas ou ao leito entre 10 e 20 anos de evolução da doença^{2,3,9,14}. Cerca de 70% dos pacientes ficam restritos a uma cadeira de rodas entre 15 e 20 anos de idade³.

Dificuldade na marcha normalmente é o primeiro sintoma a aparecer na infância ou adolescência, de-sequilíbrios e quedas frequentes, de forma que os sintomas se manifestam habitualmente antes dos 20 anos^{2,14}. Sintomas primários incluem, além da ataxia de membros

e marcha, hipotrofia muscular e posterior insuficiência funcional dos membros, intolerância aos carboidratos, diabetes mellitus e cardiopatia grave⁶.

Outras manifestações fenotípicas da AF disartria e falta de coordenação dos movimentos das mãos e membros superiores, acompanhada de perda dos reflexos tendíneos profundos dos membros inferiores com início durante a puberdade, resposta extensora plantar (Sinal de Babinski positivo), sinais piramidais, falta de percepção do sentido postural, escoliose e deformidade dos pés^{3,4,9,24-26}. Pé cavo bilateral, simétrico e cifoescoliose são encontrados em mais de 75% dos casos⁷, em que quanto mais precoce o início da doença e suas manifestações, mais importantes são tais deformidades^{14,25}.

As provas cerebelares, a resposta plantar, a palestesia e a cinestesia, via de regra, estão alterados³.

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é um frequente sinal na AF²⁰. Pacientes com AF estão mais suscetíveis a desenvolver a SPI por degeneração de nervos periféricos, vias sensitivas espinais, do sistema motor espinal e vias cerebelares. A característica fundamental desse distúrbio é a presença de desconforto, especialmente notável nos membros inferiores, ainda que possa afetar outras regiões do corpo, cuja intensidade costuma aumentar à noite e é aliviado por movimentação do segmento afetado²⁷.

Nistagmo também pode estar presente^{2,9,26}. Segundo uma equipe de pesquisadores que desenvolveram um sistema de informação criado para rastrear ataxias hereditárias, diminuição da acuidade visual, resultante de uma hipotrofia óptica e surdez também são manifestações habituais da AF²⁵.

Correlação entre Anatomia Clínica e Sinais e Sintomas Neurológicos da AF

As lesões centrais e seus sintomas clínicos na AF: no cerebelo, as lesões são no córtex, no verme e no núcleo dentado, levando ao quadro de síndrome cerebelar, anomalia dos reflexos posturais, hipotonia muscular e disartria; no tronco encefálico, há acometimento maior nas vias espinocerebelares e menor nos núcleos vestibulares e no núcleo do X par craniano (nervo vago), levando ao nistagmo, miocardiopatia e alterações respiratórias; na medula espinal, a degeneração ocorre nos funículos posteriores e vias espinocerebelares e corticoespinais, causando

sinal de Babinski e síndrome piramidal e perda de reflexos osteotendíneos; no SNP, há degeneração em fibras mielínicas de grosso calibre, o que leva à perda da sensibilidade tátil e proprioceptiva; nos órgãos dos sentidos, há moderada hipotrofia óptica, diminuindo a acuidade visual¹³.

Medula Espinal

A degeneração espinal é provavelmente causada pela diminuição na concentração de glutamato e glicina na substância cinzenta da medula espinal¹³.

A paresia é devida à lesão no trato piramidal, enquanto a ataxia deve-se a lesões dos tratos espinocerebelares anterior e posterior e da coluna posterior e a perda de propriocepção é devido à lesão na coluna posterior²⁶. Essa lesão na coluna posterior inclui os fascículos grácil e cuneiforme, juntamente com a perda de neurônios nos gânglios da raiz dorsal²¹.

A neuropatia decorrente da AF afeta neurônios sensoriais e tratos motores espinocerebelares e corticoespinais^{11,15}. Pacientes com AF apresentam perda de sensação de posição e vibração por lesões em fibras nervosas de grosso calibre²⁴. Vários estudos de imagem através de ressonância nuclear magnética demonstraram a hipotrofia da medula espinhal em estágios iniciais de AF, seguido por degeneração do tronco encefálico e cerebelo mais tarde no curso da doença²¹.

À necropsia, pacientes com AF apresentam medulas hipotróficas com perda de neurônios do núcleo torácico posterior, na coluna intermédia, e dos gânglios da raiz dorsal⁹, sendo a hipotrofia desse a causa da degeneração do núcleo torácico posterior¹¹.

A disartria, a perturbação dos reflexos posturais e a hipotonia muscular são causadas pela degeneração espinocerebelar. A abolição de reflexos tendíneos e a aparição do sinal de Babinski são devidos à lesão corticoespinal. A redução da sensação tátil e propriocepção devem-se à degeneração lemniscal¹³.

Mesencéfalo

O achado de uma redução significativa na ecogenidade da substância negra do mesencéfalo na AF estimula novos estudos investigando sua origem fisiopatológica e significado funcional²⁰.

Cerebelo

A degeneração cerebelar seria possivelmente devido à menor concentração de ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato no verme e parte hemisférica do cerebelo, porque estes neurotransmissores estão localizados, respectivamente, nos estratos purkinjense e granular¹³.

Essa alteração varia entre os indivíduos, sendo mais marcante ao nível do núcleo denteado e do verme que no córtex cerebelar¹³, mais precisamente nas áreas verme rostral e inferomediais dos hemisférios cerebelares, respectivamente²¹.

O núcleo denteado é a região do cerebelo mais severamente afetada na AF¹¹, e a perda de fibras mielinizadas no hilo do núcleo denteado é proeminente. Essa estrutura cerebelar desempenha um papel importante como centro de transmissão entre o córtex e outras estruturas do cérebro, através do pedúnculo cerebelar superior (PCS), que contém suas fibras eferentes. O núcleo denteado projeta fibras para os córtices motor, pré-motor, oculomotor, pré-frontal e parietal posterior, passando através do PCS e tálamo. Esses mesmos autores citam que os resultados de seu estudo sugerem que o volume do PCS é de aproximadamente 60% menor em indivíduos com AF comparados ao grupo controle, fato que torna-se mais proeminente com a progressão da doença²¹.

Córtex Cerebral

Os hemisférios cerebrais também estão envolvidos na doença, onde o córtex cerebral e os núcleos da base também seriam afetados precocemente na AF³. Porém, por esses serem menos vulneráveis às alterações das taxas metabólicas envolvendo a glicose, originam-se poucos achados clínicos relacionados a essas regiões cerebrais. Esses autores citam que se os pacientes com AF apresentassem uma sobrevida maior, poderiam apresentar sinais de disfunção dessas estruturas anatômicas.

CONCLUSÃO

A Ataxia de Friedreich configura-se como uma doença hereditária neurodegenerativa progressiva e compreende a forma mais prevalente dessa classe de doença. O conhecimento dos aspectos neuroanatômicos e clínicos são fundamentais para os profissionais da área da saúde,

tendo em vista a importância dessa entidade nosológica e seu quadro clínico complexo e multifatorial. Não obstante, faz-se necessário o estudo ainda mais aprofundado e frequente com a finalidade de diagnosticar o quanto antes a doença e iniciar precocemente seu tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Machado A. Neuroanatomia Funcional. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2006, 363p.
2. Stump E. This Way In: Friedreich's Ataxia. *Neurology Now* 2010;6:12-3.
3. Albano LMJ, Kim CA. Análise clínica e molecular da ataxia de Friedreich: revisão da literatura. *Pediatria* 2001;23:241-50.
4. Di Donato S, Gellera C, Mariotti C. The complex clinical and genetic classification of inherited ataxias: II. Autosomal recessive ataxias. *Neurol Sci* 2001;22:219-28.
<http://dx.doi.org/10.1007/s100720100017>
5. Wilkinson I, Graham L. *Essential Neurology*. 4 ed. Malden: Blackwell Publishing, 2005, 278p.
6. Schulz TJ, Westermann D, Isken F, Voigt A, Laube B, Thierbach R, et al. Activation of mitochondrial energy metabolism protects against cardiac failure. *Aging* 2010;2:843-53.
7. Brice A. Ataxie de Friedreich (Endereço na Internet). Paris: Orphanet (atualizado em: 10/04; citado em: 12/11). Disponível em: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Friedreich-FRfrPro45.pdf>.
8. Mahishi LH, Hart RP, Lynch DR, Ratan RR. miR-886-3p Levels Are Elevated in Friedreich Ataxia. *J Neurosci* 2012;32(27):9369-73.
<http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0059-12.2012>
9. Feldman EL. Ataxias Cerebelares e Paraplegias Espásticas Hereditárias. In: Goldman L, Ausiello DA. Cecil: Tratado de Medicina Interna. 22 ed. Vol 2. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, 2927p.
10. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Monticelli A, Campanella G, et al. The Relationship between Trinucleotide (GAA) Repeat Length and Clinical Features in Friedreich Ataxia. *Boston: Am J Hum Genet* 1996;59:554-60.
11. Koeppe AH. Friedreich's ataxia: Pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci* 2011;303(1-2):1-12.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2011.01.010>
12. Martelli A, Napierala M, Puccio H. Understanding the genetic and molecular pathogenesis of Friedreich's ataxia through animal and cellular models. *Dis Model Mech* 2012;5(2):165-76.
<http://dx.doi.org/10.1242/dmm.008706>
13. Lalonde R, Strazielle C. Les caractéristiques neuropsychologiques de l'ataxie de Friedreich. *Marselha: Rev Neuropsychol* 2002;12:437-56.
14. Rodrigues D, Decoroso E, Gomes E, Espada F, Dias M. Genoma Humano: Ataxia de Friedreich. Lisboa: Ciência Viva, 2003, 12p.
15. Shidara Y, Hollenbeck PJ. Defects in Mitochondrial Axonal Transport and Membrane Potential without Increased Reactive Oxygen Species Production in a Drosophila Model of Friedreich Ataxia. *J Neurosci* 2010;30:11369-78.
<http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0529-10.2010>
16. Campuzano V, Montermini L, Lutz Y, Cova L, Hindelang C, Jiralerspong S, et al. Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes. *Hum Mol Gen* 1997;6:1771-80.
<http://dx.doi.org/10.1093/hmg/6.11.1771>

- 17.Li H, Gakh O, Smith DY 4th, Ranatunga WK, Isaya G. Missense Mutations Linked to Friedreich Ataxia Have Different but Synergistic Effects on Mitochondrial Frataxin Isoforms. *J Biol Chem* 2013;288:4116-27.
<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M112.435263>
- 18.Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2008;30:390-97.
<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842008000500012>
- 19.Ferreira ALA, Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev Ass Med Brasil* 1997;43:61-8.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42301997000100014>
- 20.Synofzik M, Godau J, Lindig T, Schöls L, Berg D. Restless Legs and Substantia Nigra Hypoechogenicity are Common Features in Friedreich's Ataxia. *Cerebellum* 2011;10:9-13.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12311-010-0215-4>
- 21.Akhlaghi H, Corben L, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw J, Storey E, Delatycki MB, et al. Superior Cerebellar Peduncle Atrophy in Friedreich's Ataxia Correlates with Disease Symptoms. *Cerebellum* 2011;10:81-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12311-010-0232-3>
- 22.Marín-García J, Goldenthal MJ. La mitocondria y el corazón. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:1293-310.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0300-8932\(02\)76802-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-8932(02)76802-4)
- 23.Schmahmann JD. Disorders of the Cerebellum: Ataxia, Dysmetria of Thought, and the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16:367-78.
<http://dx.doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16.3.367>
- 24.Berkow R, Fletcher AJ. Manual Merck de Medicina. 16 ed. São Paulo: Roca, 1995, 6862p.
- 25.Magalhães RMC. Um Sistema de Informação e Modelo de Diagnóstico Diferencial no Âmbito de um Rastreo Populacional (Dissertação). Porto: Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto, 2005, 134p.
- 26.Rohkamm R. Color Atlas of Neurology. Nova Iorque: Thieme, 2004, 440p.
- 27.Grupo Brasileiro de Estudos em Síndrome das Pernas Inquietas (GBE-SPI). Síndrome das pernas inquietas: diagnóstico e tratamento. Opinião de especialistas brasileiros. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:721-7.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2007000400035>