

Terapia oral de ferro em pacientes com Síndrome das Pernas Inquietas: uma revisão integrativa

Iron oral therapy in patients with Restless Legs Syndrome: an integrative review

Terapia con hierro oral en pacientes con síndrome de piernas inquietas: una revisión integradora

Filipe Arruda Aragão¹, Karen Gibson Terra Ferreira Martins²,
Gislei Frota Aragão³

1.Acadêmico de Medicina, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza-CE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3751-561X>

2.Acadêmica de Medicina, Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Departamento de Ciências Biomédicas, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Medicina. Mossoró-RN, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-5271-2654>

3.Professor Adjunto, PhD, Centro de Ciências da Saúde, Curso de Medicina, Universidade Estadual do Ceará, Campus do Itaperi. Fortaleza-CE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0689-8371>

Resumo

Introdução. A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) é uma condição neurológica caracterizada por sensações desconfortáveis nas pernas, muitas vezes acompanhadas pelo desejo incontrolável de movê-las. Em casos leves, podem ser suficientes mudanças no estilo de vida, mas em formas mais graves ou associadas a problemas de saúde subjacentes, intervenções terapêuticas são necessárias. A suplementação oral de ferro é uma abordagem comum, tanto para pacientes com deficiência de ferro quanto para aqueles sem essa carência. **Objetivo.** Esta revisão integrativa investigou a eficácia da terapia oral de ferro em pacientes com SPI, comparando-a com outras abordagens terapêuticas ou mesmo ausência de tratamento. **Método.** O estudo foi realizado de acordo com o protocolo PRISMA. Também foi utilizado escalas para avaliação da qualidade dos estudos. Foram identificados 7 estudos elegíveis, incluindo ensaios clínicos e estudos de *follow-up*, que analisaram uma variedade de parâmetros clínicos e laboratoriais. **Resultados.** Os resultados foram mistos, com alguns estudos relatando eficácia significativa da terapia oral de ferro na melhoria dos sintomas de SPI e no aumento dos níveis de ferritina. No entanto, houve relatos de efeitos adversos e baixa adesão ao tratamento em alguns casos. **Conclusão.** A terapia oral de ferro pode ser benéfica para pacientes com SPI, mas sua eficácia varia e deve ser considerada em conjunto com outros fatores clínicos. Pesquisas futuras devem continuar explorando essa abordagem terapêutica e identificar subgrupos de pacientes que podem se beneficiar mais com a suplementação de ferro oral.

Unitermos. Síndrome das Pernas Inquietas; Terapia oral de ferro; Eficácia do tratamento; Níveis de ferritina

Abstract

Introduction. Restless Legs Syndrome (RLS) is a neurological condition characterized by uncomfortable sensations in the legs, often accompanied by an uncontrollable urge to move them. In mild cases, lifestyle changes may suffice, but in more severe forms or when associated with underlying health issues, therapeutic interventions are necessary. Oral iron supplementation is a common approach, both for patients with iron deficiency and those without this deficiency. **Objectives.** This integrative review investigated the efficacy of oral iron therapy in RLS patients, comparing it with other therapeutic approaches or the absence of treatment. **Method.** The study was conducted following PRISMA guidelines. Quality assessment scales were also employed for study evaluation. Seven eligible studies, including

clinical trials and follow-up studies, analyzing a variety of clinical and laboratory parameters, were identified. **Results.** The results were mixed, with some studies reporting significant effectiveness of oral iron therapy in improving RLS symptoms and increasing ferritin levels. However, there were reports of adverse effects and low treatment adherence in some cases. **Conclusions.** In conclusion, oral iron therapy may benefit RLS patients, but its efficacy varies and should be considered in conjunction with other clinical factors. Future research should continue to explore this therapeutic approach and identify patient subgroups that may benefit most from oral iron supplementation.

Keywords. Restless Legs Syndrome; Oral iron therapy; Treatment efficacy; Ferritin levels

RESUMEN

Introducción. El síndrome de piernas inquietas (SPI) es una afección neurológica caracterizada por sensaciones incómodas en las piernas, a menudo acompañadas de una necesidad incontrolable de moverlas. En los casos leves, los cambios en el estilo de vida pueden ser suficientes, pero en las formas más graves o asociadas con problemas de salud subyacentes, las intervenciones terapéuticas son necesarias. La suplementación con hierro por vía oral es un enfoque común tanto para pacientes con deficiencia de hierro como para pacientes sin deficiencia de hierro. **Objetivo.** Esta revisión integradora investigó la efectividad del tratamiento con hierro oral en pacientes con SPI, comparándolo con otros enfoques terapéuticos o ningún tratamiento. **Método.** El estudio se realizó de acuerdo con protocolo PRISMA. También se utilizaron escalas para evaluar la calidad de los estudios. Identificamos siete estudios elegibles, incluidos ensayos clínicos y estudios de seguimiento, que analizaron una variedad de parámetros clínicos y de laboratorio. **Resultados.** Los resultados han sido mixtos, y algunos estudios informaron una efectividad significativa de la terapia con hierro oral para mejorar los síntomas del SPI y aumentar los niveles de ferritina. Sin embargo, se han reportado efectos adversos y mala adherencia al tratamiento en algunos casos. **Conclusión.** En conclusión, la terapia con hierro oral puede ser beneficiosa para los pacientes con SPI, pero su efectividad varía y debe considerarse junto con otros factores clínicos. Las investigaciones futuras deberían continuar explorando este enfoque terapéutico e identificar subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse más de la suplementación con hierro oral.

Palabras clave: Síndrome de Piernas Inquietas; Terapia con hierro oral; Efectividad del tratamiento; Niveles de ferritina

Trabalho realizado na Universidade Federal do Ceará. Fortaleza-CE, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 25/10/2023

Aceito em: 21/12/2023

Endereço para correspondência: Gislei Frota Aragão. Centro de Ciências da Saúde, Curso de Medicina, Universidade Estadual do Ceará, Campus do Itaperi. Av. Dr. Silas Munguba 1700. Itaperi. Fortaleza-CE, Brasil. CEP 60714-903. Fone: +55 85 31019601. E-mail: gislei.frota@uece.br

INTRODUÇÃO

A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI), ou Doença de Willis-Ekbom (DWE), é uma desordem neurológica crônica relacionada ao sono, em que o paciente tem a sensação de urgência em mover as pernas e membros. Normalmente, mas não necessariamente, são acompanhadas por sensações desconfortáveis que ocorrem mais durante a tarde e à noite, e que melhoram ou desaparecem com o movimento das pernas¹.

Na SPI, os sintomas variam tanto em relação à frequência (de episódios esporádicos até diariamente), quanto à gravidade (variando de desconforto moderado ao dormir até comprometimento significativo do sono e da qualidade de vida)². Entretanto, a SPI é pouco reconhecida pelos médicos, o que, muitas vezes, retarda o diagnóstico preciso de pacientes com esta condição. Tais pacientes costumam ter o quadro clínico confundido com insônia primária e são tratados impropriamente com base nesse diagnóstico equivocado³.

A prevalência da SPI é bastante variável entre os estudos, pois sofre interferência de fatores, como métodos de diagnóstico, país, faixa etária e comorbidades⁴. Em estudos envolvendo populações asiáticas a prevalência varia de 1% a 3%, enquanto na América do Norte e Europa é de 5% a 13%⁵. Além disso, a SPI é mais comum em mulheres, com estudos apontando uma prevalência de 30 a 50% maior neste grupo⁶.

Foi observado, ainda, prevalências maiores de SPI em indivíduos com comorbidades (diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, doenças autoimunes e distúrbios neurodegenerativos), quando comparado a pessoas saudáveis. No entanto, ressalta-se que a maioria destes estudos são transversais e, portanto, são imprecisos em estabelecer causalidade entre as comorbidades e a SPI⁷.

Há alguns fatores que explicam a fisiopatologia da SPI. Estuda-se a predisposição genética, já que cerca de 20% a 60% dos portadores possuem histórico familiar, todavia,

mesmo com pesquisas nesta direção, ainda não foi achado uma causa monogenética para a SPI¹. Outra causa é a deficiência de ferro¹. Um achado importante em pacientes com SPI é a redução dos níveis de ferritina e aumento de transferrina no Líquido Cefalorraquidiano (LCR)¹.

Os baixos níveis de ferro no cérebro são uma causa importante na sua fisiopatologia, seja por uma diminuição dos níveis séricos, seja pela desregulação do transportador de ferro através da membrana hemato-encefálica¹. Além disso, exames de imagem, como ultrassonografia, podem ser úteis nessa investigação, pois baixos níveis de ferro são achados na forma de hipoecogenicidade na substância negra cerebral, tendo uma direta correlação dos níveis de ferro no cérebro e, possivelmente, com a gravidade dos sintomas da SPI⁸.

Outro fator causador seria uma disfunção de neurotransmissores. Apesar de seu mecanismo ainda ser incerto, é visto clinicamente melhora substancial dos sintomas da SPI com o uso de agonistas dopaminérgicos. Hipotetiza-se que o caráter circadiano da dopamina esteja relacionado e que ocorra *downregulation* de receptores pós-sinápticos D2, o que levaria a uma deficiência de dopamina no período noturno⁹. O glutamato é outro neurotransmissor estudado na fisiopatologia da SPI. Foi observado níveis basais de glutamato elevados no tálamo de pacientes com SPI em comparação com o grupo controle¹⁰.

A SPI, quando se manifesta de forma leve e não associada a alguma condição pré-existente, pode ser tratada

apenas com mudanças no estilo de vida, porém, quando a síndrome aparece em uma forma mais grave ou causada por um problema de saúde subjacente, esta pode requerer tratamento farmacológico. Agonistas da dopamina ou agentes hipnóticos são algumas alternativas que podem ser utilizadas. A suplementação com ferro também é um recurso muito utilizado, tanto para pacientes com deficiência de ferro, assim como para pacientes que não apresentam esta carência¹¹.

A suplementação com ferro pode ser feita por via oral ou por via intravenosa, sendo que esta última oferece a vantagem de reabastecer os estoques de ferro mais rapidamente, porém apresenta desvantagens, como necessidade de pessoas qualificadas para a administração, além de conferir desconforto e dor durante a injeção¹².

Desta forma, este trabalho tem como finalidade analisar o efeito da terapia oral de ferro no tratamento de pacientes com SPI.

O objetivo deste estudo é avaliar, por meio de um estudo de revisão da literatura, o impacto da terapia oral de ferro no tratamento de pacientes com Síndrome de Pernas Inquietas, comparando-os com aqueles que não receberam tratamento ou foram submetidos a outras modalidades terapêuticas.

MÉTODO

Essa revisão integrativa baseou-se no *Preferred Reporting Item Guidelines for Systematic Reviews and Meta-*

analyzes (PRISMA)¹³, seguindo os passos de triagem estabelecidos pelo PRISMA *flowchart* e PRISMA *checklist*. Uma revisão qualitativa e narrativa foi realizada, logo, o foco da análise foi a variedade de achados clínicos, avaliando-se os parâmetros clínicos e laboratoriais dos estudos selecionados. A metodologia deste estudo também foi baseada nas recomendações da *International Prospective Register of Systematic Reviews*¹⁴.

A questão de pesquisa foi estruturada e refinada utilizando a estratégia PICO (População, Intervenção/exposição, Comparação e Desfecho)¹⁵, construída da seguinte forma: Eficácia da terapia oral com ferro no tratamento da SPI comparado com pacientes que não foram tratados ou que receberam outras terapias.

Estratégia de busca

As seguintes bases de dados foram utilizadas: Embase, MEDLINE, *ScienceDirect* e Scopus. A estratégia de busca foi baseada na combinação em pares dos seguintes descritores, utilizando o operador Booleano "AND": "*Restless Legs Syndrome*", "*Iron therapy*" and "*Iron treatment*". A busca foi conduzida em abril de 2023 e foi delimitada por trabalhos publicados de 2000 a 2023, intencionalmente para apropriação de informações mais recentes sobre a farmacoterapêutica do problema em questão.

Crêterios de Elegibilidade

Os critérios de inclusão tiveram como base artigos publicados que se enquadrassem na pergunta PICO. Os participantes dos estudos foram crianças de pelo menos 2 anos a adultos de até 60 anos, que receberam diagnóstico de Síndrome das Pernas Inquietas, de acordo com o critério da *International Restless Legs Syndrome Study Group*¹⁶, além de se submeterem a algum tipo de terapia oral de ferro. Como grupo controle, foram incluídos estudos que compararam a eficácia da terapia oral de ferro com placebo ou com algum outro tipo de terapia.

Foram excluídos trabalhos em que os participantes estavam sob terapia oral de ferro anteriormente ao início do estudo. Foram incluídos artigos originais como, ensaios clínicos, relatos de caso e estudos observacionais, publicados na língua inglesa. Foram excluídos trabalhos de revisão, estudos em animais, editoriais e carta ao editor. Além de trabalhos cujos participantes não tinham diagnóstico de SPI ou que não se submeteram a terapia oral de ferro. O desfecho analisado foi como os pacientes com SPI respondem à terapia oral de ferro em rela o a sua eficácia e   ocorrência de efeitos colaterais.

Extra o e Síntese de Dados

Primeiramente, dois revisores separadamente realizaram a busca nas bases de dados usando os descritores estabelecidos. Em seguida, os revisores removeram duplicatas e avaliaram a elegibilidade de todos os trabalhos

restantes por título e resumo. Nos trabalhos em que a leitura do resumo não tenha sido suficiente para estabelecer os critérios de inclusão e exclusão, o texto completo foi lido. Por fim, foram comparados os artigos selecionados pelos dois revisores e qualquer desacordo sobre a elegibilidade de algum trabalho foi decidido com a análise de um terceiro revisor.

Os dados de interesse foram compilados e representados em uma tabela que mostra informações de cunho qualitativo ou quantitativo (desde que seja apropriada para esta revisão) dos seguintes parâmetros: (I) Aspectos do estudo: país, ano de publicação, objetivo do estudo, desenho do estudo e números de pacientes; (II) Características dos participantes e intervenção: idade, comorbidades e dose terapêutica; (III) Desfechos da terapia oral de ferro: ferritina sérica, níveis totais de ferro, beta-hemoglobina, resultados na escala *Restless Legs Syndrome Rating Scale*¹⁷ e relatos do paciente quanto a melhora dos sintomas e efeitos colaterais.

Avaliação da Qualidade do Estudo e Risco de Viés

Para avaliar a qualidade dos artigos selecionados para esta revisão integrativa, foi realizada uma análise dos aspectos relacionados aos grupos controle e intervenção. Não foram aceitos artigos com discrepância significativa entre o “tamanho da amostra” desses dois grupos nem aqueles que têm alguma discordância com os critérios de inclusão. Além disso, foram excluídos artigos que não foram

revisados pelos pares e aqueles em que haja algum conflito de interesse de qualquer autor envolvendo terapia oral de ferro ou outro tipo de terapia para SPI, como opioides e agentes dopaminérgicos.

A avaliação da qualidade dos artigos foi feita pelas escalas: *Quality Assessment of Controlled Intervention Study* (QACIS)¹⁸ e *Quality Assessment for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies* (QAOCCS)¹⁸. Ambas as escalas avaliam a validade interna dos estudos e foram criadas pelo NIH/NHLBI (*National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute*), que desenvolveu um conjunto de ferramentas de avaliação de qualidade personalizadas para ajudar os revisores a focarem em conceitos que são fundamentais para a validade interna de um estudo¹⁸.

A primeira escala (QACIS) aborda as seguintes questões: se o estudo é descrito como randomizado; se a randomização foi adequada; se o estudo foi cego; se os grupos são semelhantes em características no início do estudo; se houve perda de participantes do estudo; se os participantes aderiram aos protocolos do estudo; se outros tipos de intervenção foram evitados; se houve uma boa avaliação das medidas de resultado; se o intervalo de confiança foi satisfatório; se os resultados foram pré-especificados; e finalmente, se todos os participantes randomizados foram analisados nos grupos que originalmente estavam inseridos.

Já a segunda escala (QAOCCS) aborda, entre outras questões: se o objetivo do estudo foi estabelecido; se a população foi claramente estabelecida; se os participantes foram recrutados de uma mesma população; se o tamanho da amostra foi justificado; se o tempo do estudo foi suficiente para estabelecer associação entre exposição e desfecho; se a exposição foi medida mais de uma vez; se os avaliadores de desfecho eram cegos sobre a exposição dos participantes; se houve perda superior a 20% dos participantes; e finalmente, se variáveis confundidoras foram medidas e ajustadas estatisticamente em relação a seu impacto no desfecho.

Cada escala possui 14 perguntas distintas, com 3 respostas possíveis: Sim, Não e Outros (CD, *cannot determine*; NA, *not applicable*; NR, *not reported*).

Análise de Dados

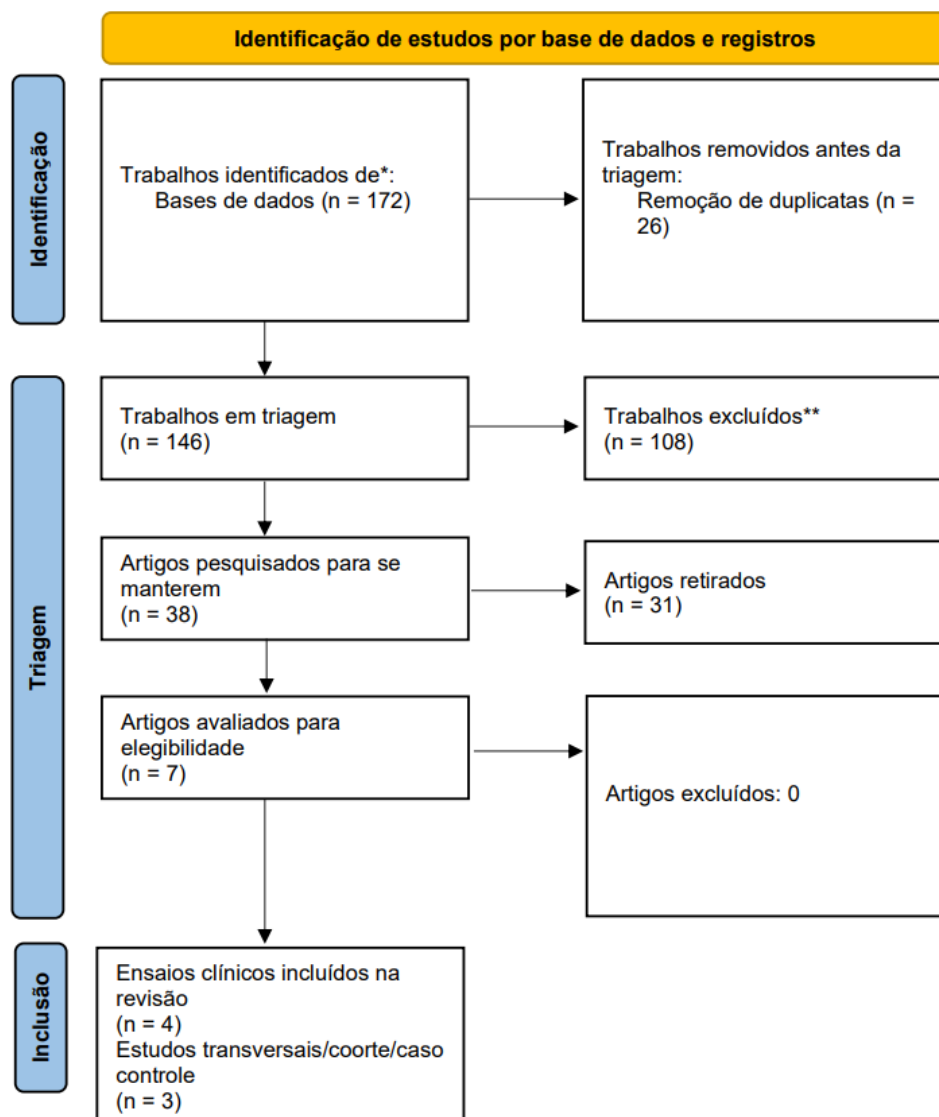
As variáveis de resultado foram expressas como a proporção de todos os pacientes selecionados com pelo menos um evento. Os dados foram analisados de forma qualitativa. Não foi realizada a meta-análise devido à alta heterogeneidade dos dados.

RESULTADOS

Foram identificados um total de 172 trabalhos. Em seguida, foram removidas 26 duplicatas, resultando em 146 trabalhos, dos quais 108 foram excluídos após análise baseada nos critérios de exclusão e inclusão. Os 38 artigos

restantes foram analisados pela leitura de título e resumo, o que levou à exclusão de 31 destes. Por fim, os 7 artigos restantes foram analisados integralmente, a fim de verificar sua elegibilidade para esta revisão, e todos foram incluídos neste estudo. A Figura 1 mostra, esquematicamente, o processo de identificação e triagem realizado para selecionar as publicações que atenderam aos critérios desta revisão.

Figura 1. Diagrama de fluxo do processo de seleção de artigos. *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*¹³.



Os tipos de estudos incluídos nesta revisão foram: Ensaio clínico (4); e Estudos de *Follow-up* (3). O tamanho da amostra variou de 18 a 120 (média 49) para os ensaios clínicos e de 47 a 105 (média 76,3) para os estudos de *Follow-up*. Destaca-se que, nestes últimos, todos utilizaram pacientes pediátricos, havendo variação de idade de 2 a 18 anos.

Os parâmetros utilizados nos trabalhos para avaliar a eficácia da terapia no tratamento da SPI foram: ferritina, ferro, TIBC (*Total Iron Binding Capacity*), hemoglobina, polissonografia, IRLS score (*Restless Legs Syndrome Rating Scale*), PLMS index (*Periodic Limb Movements of Sleep index*) e percepção subjetiva de melhora dos sintomas e de qualidade de vida.

Dentre os ensaios clínicos, dois estudos compararam a terapia oral de ferro com placebo (Davis 2000¹² e Wang 2009¹⁹), um comparou com terapia de ferro intravenoso (IV) (Birgegård 2010²⁰) e um comparou com pramipexol (agonista dopaminérgico) (Lee 2014²¹). Além disso, o período dos estudos fora de 12 semanas (Wang 2009¹⁹; Lee 2014²¹), 26 semanas (Davis 2000¹²) e 12 meses (Birgegård 2010²⁰). Dentre os estudos de *Follow-up*, todos avaliaram a terapia oral de ferro sem comparar com algum grupo controle (Dye 2017²², Rosen 2019²³ e DelRosso 2020²⁴).

Quanto à taxa de ferritina dos pacientes prévia ao tratamento, apenas dois estudos não utilizaram o valor máximo de 50ng/mL como critério de inclusão dos participantes. Wang 2009¹⁹ utilizou como critério de inclusão

pacientes cuja ferritina variava de 15 a 75ng/mL e Davis 2000¹² não usou ferritina como critério de inclusão, havendo, dentre os participantes, valores de ferritina que variaram de 9 a 680ng/mL.

A dose de ferro utilizada no grupo intervenção em três dos ensaios clínicos foi de 325mg de sulfato ferroso, duas vezes ao dia (Wang 2009¹⁹, Lee 2014²¹ e Davis 2000¹²), sendo em um deles também utilizada uma dose diária de 100 mg de vitamina C (Wang 2009¹⁹). Um dos ensaios clínicos utilizou uma dose diária de 100mg de sulfato de ferro. (Birgegård 2010²⁰) No estudo em que foi administrado ferro IV no grupo controle, a dose foi de 200mg de sacarose de ferro, enquanto um outro trabalho que comparou o tratamento com o agonista dopaminérgico, a dose de pramipexol foi de 0,25mg por dia.

Já nos estudos de *Follow-up*, dois tiveram como dose administrada, 3 mg/kg/dia de ferro puro, na forma de sulfato ferroso (Dye 2017²² e Rosen 2019²³). Enquanto outro estudo utilizou dose de ferro puro que variou de 1-3mg/kg/dia, também na forma de sulfato ferroso DelRosso 2020²⁴.

Quanto aos resultados encontrados, apenas um deles não encontrou qualquer tipo de eficácia (Davis 2000¹²). Nesse estudo, foram avaliados relatos quanto à qualidade do sono e relatos específicos sobre os sintomas de SPI. Além disso, foram relatados importantes efeitos adversos no grupo intervenção. Outros três trabalhos encontraram eficácia na terapia oral de ferro, mas com ressalvas. Birgegård 2010²⁰ encontrou que o ferro oral, quando

comparado ao ferro IV, teve menor eficácia em aumentar a ferritina das mulheres e em reduzir os sintomas de SPI em homens e mulheres.

Rosen 2019²³ relatou que todos seus participantes tiveram aumento significativo na ferritina, mas, quanto aos que tinham diagnóstico preciso de SPI, a eficácia em diminuir os sintomas foi não estatisticamente significativa. DelRosso 2020²⁴ encontrou melhora significativa da taxa de ferritina após 2 a 3 meses, mas destacou que, dentre os pacientes que tiveram efeitos adversos, houve uma adesão especialmente menor ao tratamento com prejuízo de sua eficácia.

Por outro lado, outros três estudos encontraram resultados mais positivos sobre a terapia oral de ferro. Lee 2014²¹ mostrou que, tanto os participantes que tomaram ferro oral, quanto os que tomaram pramipexol tiveram melhora nos sintomas de SPI sem diferenças significantes entre eles. No entanto, apenas os submetidos a terapia oral de ferro tiveram melhora na ferritina e na hemoglobina. Wang 2009¹⁹ encontrou melhora significativa do nível da ferritina, dos sintomas de SPI e dos relatos de qualidade de vida.

Dye 2017²² relatou que os participantes tiveram aumento da ferritina a partir de 3 a 6 meses de tratamento, mas ficou acima de 50ng/mL após um ano. A melhora significativa nos sintomas de SPI foram registrados a partir de 3 a 6 meses de tratamento.

Os principais achados dos artigos selecionados e discutidos neste trabalho estão sintetizados nas Tabela 1 e Tabela 2.

Os resultados da análise de qualidade dos estudos estão inseridos da Tabela 3 onde estão agrupadas as pontuações dos estudos com as duas escalas aplicadas (*Quality assessment of controlled intervention study* e *Quality Assessment for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*).

Tabela 1. Principais características observadas nos estudos selecionados.

Estudos	Tipo de estudo	País	Período	Amostra	Ferritina Inicial	Intervenção (Dose de Ferro administrada)	Duração do tratamento	Dose Grupo Controle
Birgegård 2010 ²⁰	<i>Clinical Trial</i>	Suécia	52 semanas	120 doadores de sangue. 22 com SPI	Ferritina abaixo de 50ng/mL	Ferro oral 100mg	20 dias por 4 vezes ao ano (depois da doação de sangue)	Sacarose de ferro IV 200mg
Lee 2014 ²¹	<i>Clinical Trial</i>	Coreia do Sul	12 semanas	30 pacientes com SPI (20 a 80 anos)	Ferritina abaixo de 50ng/mL	(2x) 325mg sulfato de ferro	12 semanas	0,25mg pramipexol
Wang 2009 ¹⁹	<i>Clinical Trial</i>	Estados Unidos	12 semanas	18 pacientes com SPI	Ferritina de 15 a 75ng/mL	(2x) 325mg de sulfato de ferro + 100mg Vit. C	12 semanas	Placebo
Davis 2000 ¹²	<i>Clinical Trial</i>	Estados Unidos	26 semanas	28 pacientes com SPI	Ferritina não foi critério de inclusão ou exclusão. Ferritina (9 a 680ng/mL)	(2x) 325mg de sulfato de ferro	16 semanas	Placebo
Dye 2017 ²²	Coorte retrospectiva	Estados Unidos	-	105 crianças com SPI. (Idade 10,2 ±5,3)	Ferritina abaixo de 50ng/mL	3mg de ferro puro (em sulfato de ferro) por kg por dia	Variável	-
Rosen 2019 ²³	Coorte prospectiva	Estados Unidos	-	47 crianças com sintomas de SPI, sendo 16 diagnosticadas com SPI (5 a 18 anos)	Ferritina abaixo de 50ng/mL	3 mg de ferro puro (em sulfato de ferro) por kg por dia + Vit. C 250mg	Variável	-
DelRosso 2020 ²⁴	Coorte retrospectiva	Estados Unidos	-	77 crianças com SPI (2 a 17 anos)	Ferritina abaixo de 50ng/mL	1 a 3mg de ferro puro (em sulfato de ferro) por kg por dia	2 a 6 meses	-

Tabela 2. Principais parâmetros avaliados nos artigos selecionados.

Estudos	Parâmetros clínicos	Resultados	Eficácia
Birgegård 2010 ²⁰	Ferritina, IRLS score	Ferro oral foi menos eficaz na ferritina de mulheres. Ferro oral e ferro IV tiveram resposta similar na ferritina em homens. Ferro oral foi menos eficaz em diminuir IRLS score	Comparado ao ferro IV, ferro oral tem menor eficácia em ferritina para mulheres e em reduzir SPI em homens e mulheres
Lee 2014 ²¹	Ferritina, Ferro, TIBC, Hb, IRLS score	IRLS score diminuiu nos dois sem diferença significativa entre eles. Ferritina e hemoglobina tiveram melhora significativa apenas no grupo ferro	Ferro oral mais eficaz que pramipexol para pacientes com baixa ferritina
Wang 2009 ¹⁹	IRSL score, Ferritina, percepção subjetiva de qualidade geral de vida	Pacientes com baixa ferritina têm melhora significativa da ferritina e dos sintomas de SPI. Houve melhora subjetiva de qualidade de vida	Ferro oral foi eficaz
Davis 2000 ¹²	Relato de melhora da qualidade de sono, Relato de melhora dos sintomas de SPI e Relato de efeitos adversos	Nenhuma melhora significativa de sintomas e qualidade de sono em relação ao controle. Efeitos adversos consideráveis no grupo intervenção	Ferro oral não foi eficaz
Dye 2017 ²²	Ferritina, Ferro, PLMS index	Ferritina aumentou a partir de 3 a 6 meses, mas só passou de 50ng/mL após 1 ano. Ferro teve melhora a partir de 3 a 6 meses. Melhora significativa em PLMS index a partir de 3 a 6 meses	Ferro oral foi eficaz
Rosen 2019 ²³	Ferritina, IRLS score	Todos os 47 tiveram melhora da ferritina. Os 16 com diagnóstico definitivo tiveram melhora dos sintomas, mas não significativa	Ferro oral teve eficácia relativa
DelRosso 2020 ²⁴	Ferritina, percepção subjetiva de melhora, Three-level Likert-like scale para efeitos colaterais, Polissonografia	54,5% tiveram melhora da ferritina. Dos responders, 7,1% relataram constipação. Dos não responders 42,9% relataram constipação. Melhora significativa de ferritina após apenas 2 a 3 meses	Ferro oral eficaz, mas com ressalva quanto a efeitos adversos

SPI (Síndrome das Pernas Inquietas); IRLS Score (*Restless Legs Syndrome Rating Scale*); TIBC (*Total Iron Binding Capacity*); Hb (Hemoglobina); PLMS index (*Periodic Limb Movements of Sleep index*)

Tabela 3. Escores obtidos pelos estudos selecionados nas escalas que avaliaram a qualidade dos estudos (*Quality assessment of controlled intervention study* e *Quality Assessment for Obsevational Cohort and Cross-Sectional Studies from NIH/NHLBI*)¹⁸.

	Escala utilizada	Quantidade de "Sim"	Quantidade de "Não"	Quantidade de "NR"	Quantidade de "NA"	Quantidade de "CD"
Birgegård 2010 ²⁰	<i>Quality assessment of controlled intervention study</i>	11 (1, 2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14)	2 (4, 8)	1 (5)	-	-
Lee 2014 ²¹	<i>Quality assessment of controlled intervention study</i>	9 (1, 2, 3, 6, 8, 9, 10, 11, 14)	4 (4, 5, 7, 12)	1 (13)	-	-
Davis 2000 ¹²	<i>Quality assessment of controlled intervention study</i>	9 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 13, 14)	4 (7, 8, 9, 12)	1 (10)	-	-
Wang 2009 ¹⁹	<i>Quality assessment of controlled intervention study</i>	14 (1-14)	0	0	-	-
Dye 2017 ²²	<i>Quality Assessment for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies</i>	10 (1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14)	3 (3, 5, 13)	1 (12)	-	-
Rosen 2019 ²³	<i>Quality Assessment for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies</i>	9 (1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 14)	4 (3, 7, 5, 13)	1 (12)	-	-
DelRosso 2020 ²⁴	<i>Quality Assessment for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies</i>	11 (1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14)	2 (5, 13)	1 (12)	-	-

CD = cannot determine; NA = *not applicable*; NR = not reported.

DISCUSSÃO

Essa revisão integrativa, baseada em ensaios clínicos (4) e estudos de *Follow-up* (3), foi proposta a fim de analisar o efeito da terapia oral de ferro no tratamento de pacientes com SPI quando comparado com pacientes que não foram tratados ou que receberam outras terapias, como terapia intravenosa de ferro ou uso de agonistas dopaminérgicos, como o pramipexol. Todos os artigos utilizados para a pesquisa, exceto um (Davis 2000¹²), constataram que o uso da terapia oral de ferro possui algum grau de eficácia na SPI, contribuindo para melhora dos sintomas, da qualidade de vida ou dos níveis de hemoglobina e ferritina, por exemplo.

As principais vantagens da terapia com ferro oral são a disponibilidade, o baixo custo e o perfil de segurança²⁵. Uma das principais desvantagens são os efeitos colaterais gastrointestinais, relatadas por até 70% dos pacientes em tratamento, resultando em baixa adesão. Uma outra desvantagem é a necessidade de reposição oral de ferro por vários meses, ocasionando custos finais ao tratamento²⁵. Entre as diversas formulações atuais disponíveis, o sulfato ferroso é o que foi especificamente investigado na SPI²⁵.

As recomendações atuais sobre quando e como usar ferro para tratamento da SPI baseiam-se no consenso de um painel de especialistas nomeado pelo Grupo Internacional de Estudos de SPI (IRLSSG) em 2016²⁵. Recomenda-se que a terapia de reposição de ferro seja iniciada quando a ferritina sérica é igual ou inferior a 300mg/mL e a saturação de transferrina é igual ou inferior a 45%²⁵.

Além disso, os parâmetros sistêmicos do ferro (ferritina sérica, hemoglobina, saturação de transferrina, ferro sérico, transferrina sérica e capacidade total de ligação do ferro) devem ser verificados tanto no início, como durante o acompanhamento de pacientes com SPI²⁵. Se a concentração sérica de ferritina estiver abaixo do limite inferior do normal com base no sexo e na idade do paciente, uma causa para a deficiência de ferro também deve ser investigada²⁶.

É válido lembrar que a ferritina sérica é uma proteína reativa de fase aguda e pode levar até 6 semanas após a recuperação de um evento inflamatório ou infeccioso antes de retornar ao normal²⁶. Na presença de inflamação aguda ou crônica ou doença maligna, a concentração sérica de ferritina pode ser enganosamente elevada²⁶. Nessas situações, a saturação da transferrina abaixo de 20% pode ser uma medida mais precisa da deficiência sistêmica de ferro²⁶.

Embora os níveis ideais sejam incertos, a suplementação de ferro deve ser considerada se a concentração sérica de ferritina estiver abaixo de 50µg/L²⁶. Sulfato ferroso oral, de 3 a 5mg/kg, em comprimido ou líquido, deve ser administrado uma vez ao dia antes do café da manhã²⁶. A concentração sérica de ferritina deve ser verificada em 3 meses para garantir que o nível subiu acima de 50µg/L²⁶.

Além disso, um regime oral comum de ferro é 325mg de sulfato ferroso (65mg de ferro elementar) em combinação com 100 a 200mg de vitamina C em cada dose para

aumentar a absorção uma vez ao dia ou uma vez a cada dois dias, pois a administração de ferro com maior frequência pode reduzir sua absorção²⁶. Existem dados de estudos com primatas não humanos de que o ferro é absorvido pelo cérebro a partir do sangue em taxas mais elevadas à noite do que pela manhã²⁶. Como o objetivo do tratamento é aumentar especificamente as concentrações de ferro no cérebro, o uso de ferro oral à noite pode ser mais vantajoso²⁶.

Um estudo de classe II descobriu que o ferro oral na forma de sulfato ferroso 325mg combinado com vitamina C 100mg duas vezes ao dia foi eficaz no tratamento da SPI em pacientes com nível de ferritina sérica menor ou igual a 75µg/L (nível C)²⁷.

Esse achado também foi corroborado com outro estudo²⁵, o qual concluiu que sulfato ferroso 325mg, em conjunto com 100mg de vitamina C duas vezes ao dia, é possivelmente eficaz (nível C) no tratamento da SPI em pacientes com ferritina sérica menor que 75mg/L, mas possivelmente não eficaz (nível C) para o tratamento de SPI em adultos com ferritina sérica >75mg/L²⁵.

Assim, vemos que os achados da literatura corroboram com a dose de ferro utilizada no grupo intervenção em três dos ensaios clínicos, a qual foi de 325 mg de sulfato ferroso duas vezes ao dia (Wang 2009¹⁹, Lee 2014²¹, Davis 2000¹²), bem como o uso conjunto de vitamina C na dose diária de 100mg no estudo de Wang 2009¹⁹. No ensaio clínico de Wang 2009¹⁹, conduzido por 12 semanas, pôde-se verificar, de

fato, uma melhora nos níveis de ferritina e nos sintomas da SPI com o uso do ferro oral, sugerindo que pacientes com SPI devem repor ferro até os níveis de ferritina se tornarem iguais ou superiores a 50ng/mL.

Já no ensaio clínico de Davis 2000¹², conduzido por 16 semanas, concluiu-se que o sulfato ferroso não parece ser um agente eficaz no tratamento da SPI, pois não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos de ferro e placebo para ambas as medidas de resultados primários e secundários. Porém, os que responderam à terapia com ferro tiveram um aumento significativo na saturação de ferro em comparação com os que não responderam ao tratamento¹².

Os achados da literatura também corroboram com a dose utilizada nos três estudos de *Follow-up*, os quais utilizaram de 1 a 3mg/kg/dia de ferro puro (em sulfato ferroso), sendo que um deles (Rosen 2019²³) utilizou a vitamina C de 250 mg em conjunto. No estudo de DelRosso 2020²⁴, concluiu-se que os respondedores ao ferro oral apresentaram melhora nos níveis de ferritina e sintomas, enquanto os não respondedores não apresentaram melhora nos níveis de ferritina, apesar de um tratamento de longa duração, pelo menos em parte deles.

Já o estudo de Dye 2017²² demonstra uma melhora sustentada no índice PLMS (presença de movimentos periódicos de membros durante o sono) e na manutenção de níveis adequados de ferritina 2 anos após o início da terapia com ferro com acompanhamento de longo prazo, portanto, concluiu-se que a terapia com ferro parece levar a melhorias

duradouras em crianças com SPI. Por fim, o estudo de Rosen 2019²³, em achados preliminares, encontrou uma melhora modesta, porém não significativa, em crianças com sono agitado e sintomatologia de SPI, apesar da melhora significativa nos níveis de ferritina.

Além disso, também foi possível verificar a falta de adesão de alguns pacientes à terapia com ferro oral, os quais saíram dos estudos devido a efeitos adversos (Rosen 2019²³, Davis 2000¹² e DelRosso 2020²⁴). Rosen 2019²³ explica que a homeostase do ferro é regulada pela absorção gastrointestinal (GI) e que não há mecanismo para excreção de ferro. Apenas 2 a 20% do ferro oral é absorvido, o que significa que 80 a 98% do ferro ingerido não é absorvido no duodeno e passa para o cólon, onde pode causar inflamação e afetar adversamente o microbioma intestinal²³.

Esta é a causa provável dos efeitos colaterais gastrointestinais comuns de constipação, diarreia e dor abdominal que são observados em aproximadamente 10% das crianças que tomam suplementos orais de ferro²³. Neste estudo, a curta duração da terapia e a dose baixa (1,2–3mg/kg/dia) resultaram em poucos efeitos colaterais adversos, mas provaram ser uma duração muito curta e uma dose muito baixa para atingir o objetivo de aumentar os níveis de ferritina sérica acima de 50ng/mL²³.

Nota-se, portanto, que o tratamento oral com ferro possui várias limitações, as quais estão relacionadas, por exemplo, à má absorção causada pela regulação do metabolismo do ferro no intestino mediada pela hepcidina²⁵.

Quando existem níveis baixos de ferro, é mais difícil obter um aumento suficiente apenas com ferro oral²⁵. Embora a produção de hepcidina seja suprimida quando os níveis de ferro estão baixos, quando os níveis de ferro são moderados, ocorre um aumento da hepcidina e, portanto, uma interrupção na absorção intestinal de ferro²⁵.

No entanto, quando são documentados níveis mais baixos de ferro (ferritina menor que 75mg/mL), a via oral poderia ser utilizada em primeiro lugar²⁵. Se a resposta apropriada não for alcançada, a via intravenosa deve ser considerada²⁵. Em certos casos, pode ser útil iniciar o tratamento com ferro oral e verificar novamente os parâmetros sistêmicos do ferro após 3 meses²⁵. Se estes continuarem baixos, o tratamento intravenoso deve ser considerado²⁵.

Portanto, se a terapia oral com ferro não for tolerada ou não for acompanhada por um aumento satisfatório na concentração sérica de ferritina, pode-se considerar a administração intravenosa de ferro²⁶.

Assim, a escolha entre preparações de ferro orais e intravenosas depende da resposta a quatro perguntas: 1. Existem contraindicações para o uso de ferro oral? 2. Existe história de falha com ferro oral ou má absorção intestinal de ferro? 3. É necessária uma resposta mais rápida? 4. A ferritina sérica é menor que 100mg/mL? Se alguma das perguntas for respondida positivamente, então o ferro intravenoso é preferível ao ferro oral²⁵.

A administração intravenosa de ferro deve ser a terapia de primeira linha com ferro se houver SPI crônica persistente ou refratária moderada a grave e se a concentração sérica de ferritina estiver entre 76µg/L e 100µg/L (a absorção de ferro oral nesses níveis mais elevados de ferritina provavelmente será mínima) ou uma resposta mais rápida é desejada do que é possível com o ferro oral²⁶.

A terapia com ferro intravenoso também é recomendada se o ferro oral não puder ser absorvido adequadamente devido a distúrbios do sistema gastrointestinal ou à cirurgia bariátrica, se o ferro oral não for tolerado e se os sintomas da SPI não melhoram apesar de um ensaio adequado (3 meses) de ingestão oral de ferro²⁶. De acordo com um consenso dos especialistas em SPI, o requisito básico para qualquer uso de terapia intravenosa com ferro na SPI é que a concentração sérica de ferritina seja inferior a 100µg/L (e não afetado por inflamação) e saturação de transferrina inferior a 45%²⁶.

Dado que os níveis séricos de ferritina refletem mal o conteúdo de ferro cerebral, descobriu-se que, nesses pacientes (particularmente quando a ferritina sérica é maior que 100mg/mL), um baixo índice de ecogenicidade da substância negra é um melhor preditor de resposta terapêutica à administração intravenosa de ferro do que a ferritina sérica²⁵.

Uma investigação recente descobriu que os depósitos inferiores de ferro na substância negra avaliados por ultrassonografia transcraniana (soma da área <0,18cm²)

levou a uma maior melhora clínica (mudança na Escala Internacional da Síndrome das Pernas Inquietas) após 1000 mg de FCM IV²⁵.

Então, talvez no futuro, a tomografias computadorizadas ou outras técnicas de neuroimagem que permitam a quantificação direta do ferro no sistema nervoso central possam nos ajudar a selecionar quais pacientes poderiam se beneficiar mais com a reposição intravenosa de ferro²⁵. Alguns pacientes com ferritina sérica maior que 100 mg/mL foram tratados com sucesso com ferro intravenoso²⁵.

Não há evidências que sugiram que pacientes com níveis séricos mais elevados de ferritina não responderiam ao ferro intravenoso²⁵. Entretanto, o consenso entre especialistas estabeleceu que pacientes com SPI não devem receber uma dose inicial de ferro intravenoso se apresentarem ferritina sérica maior ou igual a 100mg/mL²⁵. Isto é conflitante: não é seguro iniciar a terapia de reposição de ferro IV quando os parâmetros sistêmicos do ferro sugerem níveis elevados de ferro, mas a deficiência cerebral de ferro pode coexistir apesar dos altos níveis periféricos de ferro²⁵.

Dentre as limitações dessa revisão integrativa, podemos pontuar a quantidade pequena de estudos utilizados para a pesquisa, a quantidade reduzida de participantes nos estudos, a falta de adesão de alguns participantes à terapia com ferro oral devido a seus efeitos adversos, a falta de padronização de doses e do tempo dos

tratamentos entre os estudos e a falta de utilização de um grupo controle nos três estudos de *Follow-up* selecionados.

Embora esta revisão integrativa tenha fornecido importantes informações sobre o papel da terapia oral de ferro no tratamento da SPI, é essencial reconhecer essas limitações para interpretação dos resultados. Pesquisas futuras com amostras maiores, protocolos mais rigorosos e avaliações abrangentes são necessárias para abordar essas limitações e para expandir o conhecimento sobre o tratamento eficaz da Síndrome das Pernas Inquietas.

Considerando as limitações e lacunas identificadas, algumas perspectivas podem ser delineadas, como pesquisas adicionais com amostras maiores e ensaios clínicos controlados que servirão para fortalecer as evidências sobre a eficácia da terapia oral de ferro na SPI. Estudos com grupos controle, além de estudos com padronização de doses podem ajudar a elucidar os efeitos específicos da terapia com ferro. Além disso, futuros estudos poderiam avaliar de forma abrangente outros aspectos clínicos da SPI, como a gravidade dos sintomas, a qualidade de vida e a função motora dos membros.

A utilização de técnicas de imagem, como a ultrassonografia transcraniana, para quantificar diretamente o ferro no sistema nervoso central pode representar uma abordagem promissora para identificar pacientes que mais se beneficiariam da reposição intravenosa de ferro. Estudos futuros também devem considerar a avaliação da terapia com ferro oral em subgrupos de pacientes com SPI, levando

em consideração fatores como a gravidade da doença, a idade e outras condições médicas concomitantes. Investigações adicionais sobre a segurança e a tolerabilidade da terapia oral de ferro, visando a minimização de efeitos colaterais gastrointestinais, são importantes para melhorar a adesão ao tratamento.

CONCLUSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão, em sua maioria, demonstraram que a terapia oral com ferro tem algum grau de eficácia no tratamento da SPI, resultando em melhorias nos sintomas, na qualidade de vida e nos parâmetros séricos de ferro, como a ferritina e a hemoglobina. Esses achados corroboram a hipótese de que a deficiência de ferro desempenha um papel importante na fisiopatologia da SPI.

No entanto, é importante notar que a terapia com ferro oral pode não ser eficaz para todos os pacientes, e alguns podem enfrentar efeitos colaterais gastrointestinais que afetam a adesão ao tratamento. Além disso, em certos casos, outras abordagens terapêuticas, como a terapia intravenosa com ferro ou o uso de agonistas dopaminérgicos, podem ser mais apropriadas e eficazes. Portanto, a escolha do tratamento deve ser individualizada, levando em consideração a resposta do paciente, a presença de contraindicações para o uso de ferro oral e a necessidade de uma resposta mais rápida.

A revisão também destacou a importância da avaliação da ferritina sérica e de outros parâmetros séricos de ferro no

diagnóstico e no tratamento da SPI. Recomenda-se que a terapia de reposição de ferro seja considerada quando a ferritina sérica estiver abaixo de 50 µg/L, e a dose adequada de ferro oral pode variar de acordo com a situação clínica do paciente. Em casos de falta de resposta adequada ao ferro oral, a administração intravenosa de ferro deve ser considerada, especialmente quando a ferritina sérica é maior ou igual a 100 µg/L.

Em conclusão, a terapia oral com ferro é uma opção viável no tratamento da SPI, mas sua eficácia pode variar entre os pacientes, portanto outras opções terapêuticas também devem ser consideradas. A individualização do tratamento com base na avaliação clínica e laboratorial é fundamental para o manejo eficaz da SPI.

REFERÊNCIAS

1. Romero-Peralta S, Cano-Pumarega I, García-Borreguero D. Emerging Concepts of the Pathophysiology and Adverse Outcomes of Restless Legs Syndrome. *Chest* 2020;158:1218-29. <http://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.035>
2. Amoretti M, Amsler C, Bonomi G, Bouchta A, Bowe P, Carraro C, et al. Production and detection of cold antihydrogen atoms. *Nature* 2002;419:456-9. <http://doi.org/10.1038/nature01096>
3. Ondo W. Restless Legs Syndrome "Patient Odyssey" survey of disease burden on patient and spouses/partners. *Sleep Med* 2018;47:51-3. <http://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.12.003>
4. Fulda S, Allen RP, Earley C, Högl B, Garcia-Borreguero D, Inoue Y, et al. We need to do better: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy of restless legs syndrome screening instruments. *Sleep Med Rev* 2021;101461. <http://doi.org/10.1016/j.smr.2021.101461>
5. Manconi M, Garcia-Borreguero D, Schormair B, Videnovic A, Berger K, Ferri R, et al. Restless legs syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:80. <http://doi.org/10.1038/s41572-021-00311-z>
6. Manconi M, Ulfberg J, Berger K, Ghorayeb I, Wesström J, Fulda S, et al. When gender matters: restless legs syndrome. Report of the "RLS and woman" workshop endorsed by the European RLS Study Group.

- Sleep Med Rev 2012;16:297-307.
<http://doi.org/10.1016/j.smr.2011.08.006>
- 7.Szentkiralyi A, Volzke H, Hoffmann W, Trenkwalder C, Berger K. Multimorbidity and the risk of restless legs syndrome in 2 prospective cohort studies. *Neurology* 2014;82:2026-33.
<http://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000470>
- 8.Garcia-Malo C, Novo-Ponte S, Castro-Villacañas Farzamnia A, Boi S, Miranda Castillo C, Romero Peralta S, *et al.* Correlation between systemic iron parameters and substantia nigra iron stores in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2021;85:191-5.
<http://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.07.027>
- 9.Allen RP. Restless Leg Syndrome/Willis-Ekbom Disease Pathophysiology. *Sleep Med Clin* 2015;10:207-14.
<http://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.05.022>
- 10.Allen RP, Barker PB, Horska A, Earley CJ. Thalamic glutamate/glutamine in restless legs syndrome: Increased and related to disturbed sleep. *Neurology* 2013;80:2028-34.
<http://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318294b3f6>
- 11.National Health Service (NHS). Restless legs syndrome - Treatment. 2017. Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/restless-legs-syndrome/treatment/>
- 12.Trotti LM, Becker LA. Iron for the treatment of restless legs syndrome. *Cochr Database Syst Rev* 2019;1:CD007834.
<http://doi.org/10.1002/14651858.cd007834.pub3>
- 12.Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR. A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Iron in Restless Legs Syndrome. *Eur Neurol* 2000;43:70-5.
<http://doi.org/10.1159/000008138>
- 13.Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:71.
<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- 14.Schiavo JH. PROSPERO: An International Register of Systematic Review Protocols. *Med Ref Serv Q* 2019;38:171-80.
<https://doi.org/10.1080/02763869.2019.1588072>
- 15.Stone PW. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. *Appl Nurs Res* 2002;15:197-8.
<https://doi.org/10.1053/apnr.2002.34181>
- 16.International Restless Legs Syndrome Study Group - Diagnostic Criteria. Disponível em: <https://irlssg.wildapricot.org/Diagnostic-Criteria/>
- 17.Restless Legs Syndrome Rating Scale. (acessada em: 12/12/2023). Disponível em: https://biolincc.nhlbi.nih.gov/media/studies/masm/IRLS.pdf?link_time=2019-07-07_21:09:19.282153
- 18.NIH. Study Quality Assessment Tools | National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2009. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>

19. Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R, Mysliwiec V, Mysliwiec A. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med* 2009;10:973-5. <http://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.11.003>
20. Birgegård G, Schneider K, Ulfberg J. High incidence of iron depletion and restless leg syndrome (RLS) in regular blood donors: intravenous iron sucrose substitution more effective than oral iron. *Vox Sanguinis* 2010;99:354-61. <http://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2010.01368.x>
21. Lee CS, Lee SD, Kang SH, Park HY, Yoon IY. Comparison of the efficacies of oral iron and pramipexole for the treatment of restless legs syndrome patients with low serum ferritin. *Eur J Neurol* 2013;21:260-6. <http://doi.org/10.1111/ene.12286>
22. Dye TJ, Jain SV, Simakajornboon N. Outcomes of long-term iron supplementation in pediatric restless legs syndrome/periodic limb movement disorder (RLS/PLMD). *Sleep Med* 2017;32:213-9. <http://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.01.008>
23. Rosen GM, Morrisette S, Larson A, Stading P, Barnes TL. Does Improvement of Low Serum Ferritin Improve Symptoms of Restless Legs Syndrome in a Cohort of Pediatric Patients? *J Clin Sleep Med* 2019;15:1149-54. <http://doi.org/10.5664/jcsm.7810>
24. DelRosso LM, Yi T, Chan JHM, Wrede JE, Lockhart CT, Ferri R. Determinants of ferritin response to oral iron supplementation in children with sleep movement disorders. *Sleep* 2020;43:zs234. <http://doi.org/10.1093/sleep/zsz234>
25. Garcia-Malo C, Miranda C, Romero Peralta S, Cano-Pumarega I, Novo Ponte S, Garcia-Borreguero D. Iron replacement therapy in restless legs syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2020;22:1-16. <http://doi.org/10.1007/s11940-020-0617-7>
26. Silber MH, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Koo BB, Manconi M, Winkelman JW, et al. The management of restless legs syndrome: An updated algorithm. *Mayo Clin Proc* 2021;96:1921-37. <http://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.12.026>
27. Anguelova GV, Vlask MHM, Kurvers AGY, Rijsman RM. Pharmacologic and nonpharmacologic treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med Clin* 2018;13:219-30. <http://doi.org/10.1016/j.jsmc.2018.02.005>