



Síndrome das Pernas Inquietas: Bases Fisiopatológicas e Terapêuticas

Paulo Vytor Cardoso Nobre¹, Pedro Henrique Costa de Oliveira¹, Natália Calazans de Souza², Maria Eduarda do Amaral Silva Vasconcelos², Vinicius Cerqueira de Barros Silveira², José César De Oliveira Cerqueira², Josivaldo de Araújo Alves Júnior², Igor Ribeiro Freire³, Matheus Gringo Silva Santos³, Rafael Cerqueira de Barros Silveira⁴, Guilherme Henrique do Nascimento Silva⁵, Igor Macedo Ferreira⁵.

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI), também conhecida como Doença de Willis-Ekbom, é uma desordem neurológica crônica caracterizada por sensações desagradáveis e irresistíveis nas pernas, geralmente durante períodos de repouso ou inatividade, que resultam em um desejo incontrolável de movimentar os membros afetados. **Objetivo:** Avaliar as bases fisiopatológicas e terapêuticas associadas à síndrome das pernas inquietas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica que incluiu artigos originais e revisões sistemáticas em inglês e português, que abordaram aspectos fisiopatológicos e manejo da SIP, publicados entre 2014 e 2024, selecionados nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Após a seleção criteriosa, foram escolhidos 19 artigos para compor esta revisão bibliográfica. **Resultados:** O quadro apresenta um padrão fisiopatológico amplo, com diversos aspectos relevantes, incluindo características genéticas, como o padrão dominante e a interação em loci específicos. Além de aspectos ambientais, como a desregulação do sistema dopaminérgico, que corrobora para a sintomatologia do quadro, como também o déficit de ferro periférico e cerebral, sendo considerado um fator biológico-chave na SPI. O manejo da SPI é diverso e envolve intervenções não farmacológicas, como massagem e prática de caminhada, podem complementar a terapia medicamentosa. A escolha do tratamento farmacológico é individualizado e utiliza agonistas dopaminérgicos, ligantes alfa-2-delta, entre outros fármacos. Ademais, outras medidas podem contribuir com a terapêutica do quadro, como a reposição de ferro. **Considerações:** A SPI é um distúrbio complexo, cuja fisiopatologia ainda não está completamente esclarecida. Dentre os múltiplos fatores, destacam-se a contribuição genética, a deficiência de ferro periférico e cerebral e a desregulação dopaminérgica. O tratamento da SPI envolve intervenções farmacológicas e não farmacológicas. A escolha do tratamento farmacológico é baseada na eficácia em tratar os sintomas primários e as comorbidades associadas.

Palavras-chave: síndrome das pernas inquietas; fisiopatologia; tratamento; manejo.

Restless legs syndrome: pathophysiological and therapeutic bases

ABSTRACT

Introduction: Restless Legs Syndrome (RLS), also known as Willis-Ekbom Disease, is a chronic neurological disorder characterized by unpleasant and irresistible sensations in the legs, usually during periods of rest or inactivity, which result in an uncontrollable desire to move the affected members. **Objective:** To evaluate the pathophysiological and therapeutic bases associated with restless legs syndrome. **Methodology:** This is a bibliographic review that included original articles and systematic reviews in English and Portuguese, which addressed pathophysiological aspects and management of RLS, published between 2014 and 2024, selected from the PubMed, Scopus and SciELO databases. After careful selection, 19 articles were chosen to compose this bibliographic review. **Results:** The condition presents a broad pathophysiological pattern, with several relevant aspects, including genetic characteristics, such as the dominant pattern and interaction at specific loci. In addition to environmental aspects, such as dysregulation of the dopaminergic system, which corroborates the symptomatology of the condition, as well as peripheral and cerebral iron deficit, which is considered a key biological factor in RLS. The management of RLS is diverse and involves non-pharmacological interventions, such as massage and walking, which can complement drug therapy. The choice of pharmacological treatment is individualized and uses dopaminergic agonists, alpha-2-delta ligands, among other drugs. Furthermore, other measures can contribute to the treatment of the condition, such as iron replacement. **Considerations:** RLS is a complex disorder, the pathophysiology of which is not yet completely understood. Among the multiple factors, the genetic contribution, peripheral and cerebral iron deficiency and dopaminergic dysregulation stand out. Treatment of RLS involves pharmacological and non-pharmacological interventions. The choice of pharmacological treatment is based on its effectiveness in treating the primary symptoms and associated comorbidities.

Keywords: restless legs syndrome; pathophysiology; treatment; management.

Instituição afiliada – ¹Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Alagoas, ²Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Maceió, ³Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário FIPMoc, ⁴Acadêmico de Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió, ⁵Acadêmico de Medicina pela Universidade Tiradentes – Sergipe.

Dados da publicação: Artigo recebido em 10 de Fevereiro e publicado em 30 de Março de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n3p2797-2807>

Autor correspondente: Paulo Vytor Cardoso Nobre (paulo.nobre@famed.ufal.br)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A síndrome das pernas inquietas (SPI), também conhecida como doença de Willis-Ekbom, teve sua primeira descrição feita por Sir Thomas Willis em 1672. Ele observou que os indivíduos afetados pela SPI sofriam de uma grande agitação e perturbação nos membros, resultando em dificuldades significativas para dormir, como se estivessem experimentando um estado de grande desconforto (Gossard *et al*, 2021). Esta condição, caracterizada por distúrbios de movimento durante o sono, é marcada por uma necessidade intensa de mover as pernas. Tal impulso geralmente é associado à sensações desconfortáveis e desagradáveis nas pernas, que tendem a piorar em períodos noturnos e intervalos de inatividade, e que são aliviadas pelo movimento subsequente (Wijemanne *et al*, 2017).

A SPI apresenta uma variedade de características distintivas, incluindo impulsos irresistíveis nas pernas durante o repouso, os quais podem ser parcial ou integralmente aliviados com atividade física, e sintomas que tipicamente se exacerbam durante o período noturno. Embora os membros inferiores sejam frequentemente afetados primariamente, relatos de manifestações em outras regiões do corpo, como boca, pescoço, braços, face, abdômen e órgãos genitais foram observados (Lai *et al*, 2020).

A etiologia da doença pode ser classificada como primária, que acomete uma parcela majoritária dos casos, ou secundária a fatores específicos ou condições mórbidas, com destaque para a deficiência de ferro ou neuropatia periférica. Diante de um paciente apresentando sintomas consistentes com SPI, é imperativo excluir ou tratar quaisquer causas secundárias potenciais (Wilkeman *et al*, 2016).

Várias características são observadas na síndrome das pernas inquietas (SPI), as quais podem corroborar para os mecanismos fisiopatológicos subjacentes do distúrbio. A predominância de relatos de famílias com histórico de SPI segue consistentemente um padrão de herança autossômica dominante, embora as manifestações clínicas possam variar consideravelmente entre os afetados (Wang *et al*, 2021).

Além disso, várias hipóteses têm sido propostas para fundamentar a fisiopatologia da SPI. Isso inclui a hipótese da deficiência cerebral de ferro, que sugere um papel crucial do ferro na regulação dos sistemas neuroquímicos associados ao

controle motor e à função dopaminérgica. Adicionalmente, a disfunção dos neurotransmissores, particularmente a desregulação dopaminérgica, emerge como uma via potencialmente relevante na compreensão dos mecanismos subjacentes à SPI (Liu *et al*, 2022).

O manejo da SPI envolve a aplicação de medidas tanto farmacológicas quanto não farmacológicas. Pacientes apresentando sintomatologia leve, a administração de medicamentos ligantes alfa-2-delta, tais como a gabapentina e pregabalina, frequentemente demonstram eficácia terapêutica. Por outro lado, indivíduos com sintomas moderados ou graves podem requerer uma terapia dopaminérgica ou consideração de agentes opioides. Em casos de SPI refratária, a estratégia recomendada é a tentativa de rotação sequencial da monoterapia, explorando diferentes classes de medicamentos (Liu *et al*, 2022).

METODOLOGIA

O atual estudo consistiu em uma revisão bibliográfica, cuja busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Foram incluídos na revisão artigos originais e revisões sistemáticas que abordassem os aspectos fisiopatológicos e o manejo da síndrome das pernas inquietas. A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "pathophysiology", "management" e "restless legs syndrome". Estes descritores foram associados por meio do operador booleano "AND".

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos escritos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2014 e 2024, disponíveis em alguma das bases de dados mencionadas e que abordassem a temática do atual estudo. Os critérios de exclusão foram aplicados aos artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido (2014 a 2024).

Após a fase inicial de busca, durante a qual foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, os títulos e resumos dos estudos identificados foram minuciosamente avaliados para verificar sua pertinência em relação aos objetivos estabelecidos para a revisão. Posteriormente, uma análise criteriosa resultou na seleção de um total de 19 artigos considerados adequados para a elaboração desta revisão bibliográfica.

RESULTADOS

A fisiopatologia da SPI é intrincada e ainda não totalmente compreendida, apresentando uma interação de múltiplos fatores. A contribuição genética desempenha um papel relevante nesse distúrbio, seguindo um padrão típico de herança autossômica dominante. A fenocópia, isto é, a manifestação de sintomatologia similar, devido a diferentes influências ambientais, genéticas ou ambas, podem ocorrer em pacientes e famílias afetadas pela SPI. Pesquisas de associação genômica ampla da SPI revelaram a identificação de 13 genes distintos em diversas comunidades do norte da Europa. Esses genes estão localizados em loci específicos, incluindo o cromossomo 6p21.2 (BTBD9), 2p14 (MEIS1), 9p24.1-p23 (PTPRD), mononucleotídeos 15q23 (MAP2K5/SKOR1) e 16q12.1 (TOX3/BC034767) (Akçimen *et al*, 2020; Kocar *et al*, 2020). Adicionalmente, estudos recentes identificaram sete loci principais adicionais de suscetibilidade para SPI: RLS1 em 12q12-q21, RLS2 em 14q13-q21, RLS3 em 9p24-p22, RLS4 em 2q33, RLS5 em 20p13, RLS6 em 19p13 e RLS7 em 16p12.1 (Estiar *et al*, 2021).

Também existem evidências preliminares sugerindo que a gravidade da SPI amplia com a redução do ferro periférico, o que pode estar associado aos níveis periféricos do íon, visto a maior morbidade da SPI em pacientes com deficiência periférica de ferro (Lammers *et al*, 2019). No entanto, há controvérsias sobre essa hipótese, uma vez que um estudo sugeriu que a morbidade da SPI em pacientes com deficiência de ferro não foi evidenciada em estudos transversais de base populacional (Pennestri *et al*, 2021). Atualmente, a visão predominante é que a deficiência de ferro no cérebro é um fator biológico-chave na SPI e pode ser atribuída a diversos fatores, incluindo fatores genéticos ou baixos níveis periféricos de ferro (Türkoglu *et al*, 2021). Allen afirmou em 2015 que "a fisiopatologia da SPI parece envolver um defeito cerebral regional presente na maioria dos pacientes com SPI, apesar de um estado normal de ferro" (Ferré *et al*, 2019). Uma teoria proposta para a contribuição do conteúdo de ferro no sistema nervoso central na mediação da fisiopatologia da SPI é através de vias que desencadeiam um estado hipóxico. Nesse sentido, aumento do fator 2- α induzível por hipóxia e fator de crescimento endotelial vascular, juntamente com elevados níveis de fator 1- α induzível por hipóxia em neurônios da substância negra foram identificados em microvasos de pacientes com SPI (Romero-Peralta *et al*, 2020).

A fundamentação dopaminérgica foi inicialmente promovida pelos impactos marcantes dos agonistas da dopamina na mitigação dos sintomas da SPI. Contudo, os mecanismos pelos quais tais fármacos exercem sua influência sobre os pacientes com SPI permanecem pouco compreendidos. Não há discrepância nos níveis de dopamina no líquido cefalorraquidiano (LCR) entre pacientes com SPI e indivíduos saudáveis (Allen, 2015). Estudos de imagem cerebral corroboraram alterações no sistema dopaminérgico em indivíduos com SPI, particularmente no corpo estriado. No entanto, esses resultados tendem a ser mais consistentes com um aumento do neurotransmissor, em vez de uma redução da dopamina sináptica. Tais achados sugerem que o déficit exclusivo de dopamina não é o principal mecanismo subjacente à SPI, mas sim que a desregulação da dopamina contribui para os sintomas da SPI (Earley *et al*, 2014).

A abordagem terapêutica é fundamentada em intervenções tanto farmacológicas quanto não farmacológicas. As medidas não farmacológicas podem ser empregadas como terapias complementares, visando a redução da necessidade de doses mais elevadas de tratamentos medicamentosos. Destacam-se entre essas medidas a massagem, o alongamento, a prática de caminhada e a distração cognitiva (como a resolução de quebra-cabeças ou jogos) (Buchfuhrer *et al*, 2021; Bonakis *et al*, 2020).

As estratégias farmacoterapêuticas são guiadas pela consideração de um fármaco que possa eficazmente tratar tanto a condição primária quanto uma comorbidade presente. Por exemplo, a gabapentina é uma escolha preferencial para o tratamento de pacientes com SPI dolorosa ou aqueles que apresentam um distúrbio de dor crônica comórbido, como neuropatia diabética dolorosa de fibras nervosas periféricas, enquanto a terapia dopaminérgica pode ser mais adequada para proporcionar benefícios adicionais para tremores ou sintomas motores em pacientes com doença de Parkinson (Gossard *et al*, 2021).

Outro princípio terapêutico crucial é a pronta e regular consideração da possibilidade de deficiência de ferro no tratamento de pacientes com SPI. Pacientes com sintomas leves geralmente respondem bem ao tratamento com medicamentos ligantes alfa-2-delta (por exemplo, gabapentina, pregabalina), enquanto para pacientes apresentando sintomatologia moderada a grave, a terapia dopaminérgica ou até mesmo o uso de medicamentos opioides podem ser necessários. Em casos de SPI que não

respondem ao tratamento convencional, abordagens de monoterapia rotativa sequencial, envolvendo diferentes classes de medicamentos (como ligantes alfa-2-delta, dopaminérgicos, opioides e outras modalidades), devem ser consideradas. Quando os sintomas se intensificam, reduzir a dose e/ou a frequência de administração de medicamentos dopaminérgicos pode ser benéfico, embora essa abordagem possa ser desafiadora sem o suporte adicional de uma terapia adjuvante ou de transição para outra classe de medicamentos, como os ligantes alfa-2-delta ou opioides (Weiss, 2019; Gossard *et al*, 2021).

Caso a reposição de ferro for indicada, a terapia de primeira linha consiste na administração de ferro por via oral. O sulfato ferroso é comumente utilizado para essa finalidade. A suplementação concomitante de vitamina C é recomendada para melhorar a absorção do ferro no trato gastrointestinal e mitigar potenciais reações adversas. Como alternativa, o fumarato ferroso pode ser considerado, sendo administrado em uma dose de 65 mg de ferro elementar aproximadamente 1 hora antes das refeições para otimizar a absorção (Liu *et al*, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SPI é uma condição complexa, cuja fisiopatologia ainda não foi completamente elucidada. Embora haja uma base genética significativa, com múltiplos genes identificados como suscetíveis à condição, a interação entre fatores genéticos e ambientais continua a ser objeto de estudo. Ademais, a relação entre deficiência de ferro e SPI tem sido objeto de debate, pois enquanto algumas evidências sugerem uma ligação entre níveis reduzidos de ferro e agravamento dos sintomas, outras pesquisas contestam essa associação, ressaltando a complexidade da influência do ferro no cérebro e a necessidade de mais investigações para esclarecer seu papel na fisiopatologia da SPI.

Embora a fundamentação dopaminérgica tenha sido inicialmente considerada central na compreensão da SPI, estudos mais recentes sugerem que a desregulação da dopamina pode contribuir para os sintomas, mas não necessariamente como o único mecanismo subjacente à doença.

No campo do tratamento, uma abordagem multifacetada é essencial. Além das intervenções farmacológicas, as medidas não farmacológicas desempenham um papel



importante no manejo dos sintomas da SPI, oferecendo opções complementares que podem reduzir a dependência de medicamentos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A escolha terapêutica deve ser individualizada, levando em consideração não apenas os sintomas do paciente, mas também possíveis comorbidades e a gravidade da condição. A identificação e correção da deficiência de ferro são aspectos cruciais do tratamento, com opções terapêuticas que variam de acordo com a gravidade dos sintomas.

REFERÊNCIAS

Akçimen F, Sarayloo F, Liao C, et al. Transcriptome-wide association study for restless legs syndrome identifies new susceptibility genes. *Commun Biol.* 2020;3:373.

Allen RP. Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease Pathophysiology. *Sleep Med Clin.* 2015;10(3):207–xi.

Bonakis A, Androutsou A, Koloutsou M, et al. Restless legs syndrome masquerading as chronic insomnia. *Sleep Med.* 2020;75:106–11.

Buchfuhrer M, Baker F, Singh H, et al. Non-invasive neuromodulation reduces restless legs syndrome symptoms. *J Clin Sleep Med.* 2021;17:1685–94.

Estiar M, Senkevich K, Yu E, et al. Lack of causal effects or genetic correlation between restless legs syndrome and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2021;36:1967–72.

Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D, Jenner P, Winkelman J, Zee PC, et al. Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease) *Sleep Med.* 2014;15(11):1288–301.

Ferré S, García-Borreguero D, Allen R, et al. New insights into the neurobiology of restless legs syndrome. *Neuroscientist.* 2019;25:113–25.

Gossard T, Trotti L, Videnovic A, et al. Restless legs syndrome: contemporary diagnosis



and treatment. *Neurotherapeutics*. 2021;18:140–55.

Kocar T, Müller H, Kassubek J. Differential functional connectivity in thalamic and dopaminergic pathways in restless legs syndrome: A meta-analysis. *Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420941670.

Lai Y, Hsieh K, Cheng Y, et al. Striatal histamine mechanism in the pathogenesis of restless legs syndrome. *Sleep*. 2020;43:zsz223.

Lammers N, Curry-Hyde A, Smith A, et al. Are serum ferritin and transferrin saturation markers of restless legs syndrome risk in young adults? Longitudinal and cross-sectional data from the Western Australian Pregnancy Cohort (Raine) Study. *J Sleep Res*. 2019;28:e12741.

Liu Z, Guan R, Pan L. Exploration of restless legs syndrome under the new concept: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 16;101(50):e32324.

Pennestri M, Petit D, Paquet J, et al. Restless legs syndrome in childhood: A longitudinal prevalence and familial aggregation study. *J Sleep Res*. 2021;30:e13161.

Romero-Peralta S, Cano-Pumarega I, García-Borreguero D. Emerging concepts of restless legs syndrome pathophysiology and adverse outcomes. *Chest*. 2020;158:1218–29.

Türkoglu S, Bolac E, Yildiz S, et al. Presynaptic inhibition in restless legs syndrome. *Int J Neurosci*. 2021;131:213–9.

Wang B, Wei W. Progress in research on single nucleotide polymorphisms of restless legs syndrome risk genes. *Chin J Neurol*. 2021;54:1187–93.

Weiss H. Safety of dopamine agonists in the treatment of restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2019;34:150.



Wijemanne S, Ondo W. Restless legs syndrome: clinical features, diagnosis and a practical approach to management. *Pract Neurol*. 2017;17:444–452.

Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W, Trenkwalder C, et al. Practice guidelines summary: Treatment of restless legs syndrome in adults. *Neurology*. 2016 Aug 2;87:1-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000003388.