



Associação Brasileira do Sono

Narcolepsia

do diagnóstico ao tratamento

Andrea Bacelar
Leticia Soster
& Colaboradores

Narcolepsia

do diagnóstico ao tratamento



Associação Brasileira do Sono

Narcolepsia

do diagnóstico ao tratamento

Andrea Bacelar
Leticia Soster
& Colaboradores



Copyright © 2021 Difusão Editora. Todos os direitos reservados.

Proibida a reprodução, mesmo que parcial, por qualquer meio e processo, sem a prévia autorização escrita da editora.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Narcolepsia do diagnóstico ao tratamento / organização Andrea Bacelar , Leticia Soster. – 1. ed. – São Caetano do Sul, SP : Difusão Editora, 2021.

ISBN 978-65-88166-04-8

1. Diagnóstico 2. Medicina 3. Narcolepsia I. Bacelar, Andrea. II. Soster, Leticia.

21-54707

CDD-616.8498

NLM-WM 188

Índices para catálogo sistemático:

1. Narcolepsia : Medicina 616.8498

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129

Impresso no Brasil em fevereiro de 2021.



Difusão Editora

Rua Protógenes, 289, Cj122 – Sl3 – 12º andar | Jardim – Santo André, SP
difusao@difusaoeditora.com.br – www.difusaoeditora.com.br
Tel.: (11) 4227-9400

Prefácio

Fraqueza muscular, celular caído no chão e o corpo “mole” no sofá seguido de alguns minutos de sono. É dessa forma que se pode traduzir a frase “foi com grande emoção” que recebi o convite/incumbência para escrever esse prefácio. Uma reação que para muitos pode ser interpretada como exagero ou forma de aparecer e chamar atenção faz parte do cotidiano de um pequeno grupo que, sem a menor sombra de dúvidas, descreveria dessa mesma maneira um momento de emoção – as pessoas com diagnóstico de narcolepsia.

Estamos em uma comunidade privada no Facebook para evitar a exposição, pois muitos vivem com o medo e a vergonha de serem “descobertos”. Afinal, quem daria emprego a uma pessoa que vive sonolenta ou dormindo? Quem confiaria no trabalho de uma pessoa que apresenta crises em que os olhos ficam quase fechados e a fala fica arrastada, parecendo estar bêbada ou drogada? Alguns desistem da formação acadêmica ou perdem seus empregos por terem crises incontroláveis de sono, sendo sempre rotulados de farristas, festeiros, desinteressados e, mais comumente, de preguiçosos. As pessoas do nosso convívio nunca imaginam que dormir, nos momentos em que deveríamos estar em estado de alerta, possa ser sintoma de uma doença.

Geralmente, quando essas crises repentinas de sono passam a ser mais frequentes, a ponto de interferir nas nossas atividades laborativas e acadêmicas, é que decidimos procurar ajuda médica. No entanto, como se não bastassem as visões aterrorizantes, guardadas em segredo, as noites angustiantes com a sensação de estarmos sendo sugados para um universo desconhecido, sem poder gritar ou nos mover, também ocorre perda de força muscular nos momentos de forte emoção ou riso, muitas vezes, com quedas ao chão, porém ouvindo todos os comentários feitos a nosso respeito, exatamente no momento em que estamos mais vulneráveis.

São situações extremamente difíceis, mas não chegam nem perto do desespero que sentimos quando nos deparamos com a falta de conhecimento de muitos médicos sobre esses sintomas. Pois é, a peregrinação em busca de um diagnóstico pode durar em média de 8 a 12 anos. Durante esse tempo, as crises repentinas de sono e todos os outros sintomas, que fazem parte do quadro da narcolepsia e da hipersonia idiopática, que deveriam ser controlados com medicamentos e medidas comportamentais, são agravados pela perda da qualidade de vida, pelo estigma, pelo medo, pela ansiedade e depressão. Assim, somos levados ao fenômeno mais temido atualmente – o isolamento social.

Quando finalmente de posse do diagnóstico, vivenciamos, ao mesmo tempo, alívio e solidão. Narcolepsia não é sonolência, não é preguiça nem corpo mole – é doença. Onde estão, como vivem e o que fazem as pessoas com o diagnóstico de narcolepsia e hipersonia idiopática?

Em 2018, nosso grupo, formado por pessoas dispersas Brasil afora, buscou o apoio da Associação Brasileira do Sono (ABS), para dar o embasamento técnico-científico que faltava para que Associação Brasileira de Narcolepsia e Hipersonia Idiopática (ABRANHI), uma ideia embrionária desde 2012, fosse fundada. Como sempre acontece, procuramos um médico que fosse referência em medicina do sono para alavancar esse projeto. O nome da Dra. Andrea Bacelar veio ao encontro desse desafio, pois além de ter sido a médica que fechou meu diagnóstico, após 12 anos de peregrinação, sua notável liderança frente à ABS nos encorajou a sonhar com o apoio tão importante da comunidade científica.

E aqui estamos agradecendo à ABS não só pelo apoio, mas também por ter nos acolhido, pelas informações, que hoje temos, sobre a narcolepsia e a hipersonia idiopática e pelo nosso diagnóstico dessas doenças. O nosso reconhecimento como pessoas que podem levar uma vida praticamente normal, mesmo com uma doença.

Ainda temos um longo caminho a percorrer, muitas perguntas a responder e direitos a conquistar. Mas ao assinar o prefácio desse consenso, me desnudo, por todos nós, de toda a culpa, vergonha, humilhação e constrangimento de ter narcolepsia, para resgatar a pessoa que existe em mim, que quase se perdeu num emaranhado de sintomas. Esse consenso, escrito pelos melhores especialistas em sono no Brasil, ajudará muitos outros profissionais de saúde a entender e diagnosticar a narcolepsia e, com isso, diminuir o tempo do diagnóstico, para que não tenhamos que esperar 12 anos de nossas vidas e possamos ter acesso ao tratamento medicamentoso e não medicamentoso. Deixar registrado aqui meu nome representando todas as pessoas com o diagnóstico de narcolepsia e hipersonia idiopática no Brasil é a certeza de que nós não estamos sozinhos – #narcolepsynotalone.

Ana Cristina Braga

Pessoa com diagnóstico de Narcolepsia

Presidente da Associação Brasileira de Narcolepsia e Hipersonia Idiopática

Coordenação geral

Andrea Bacelar

Doutora em Neurologia – Unirio e Diretora Médica da Carlos Bacelar Clínica. Especialista em Neurologia e em Medicina do Sono pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN) e Associação Médica Brasileira (AMB). Presidente da Associação Brasileira do Sono (ABS), Biênio 2018-2019.

Leticia Santoro Azevedo Soster

Neuropediatra, Neurofisiologista e Médica do Sono. Doutora em ciências pela USP. Responsável pelo laboratório de sono infantil do Instituto da Criança da USP. Neurofisiologista do Laboratório do Sono e Coordenadora da Pós-Graduação em Sono do Hospital Albert Einstein.

Colaboradores

Alan Eckeli

Professor de Neurologia e Medicina do Sono da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Alexandre Pinto de Azevedo

Médico psiquiatra. Membro do Programa de Transtornos do Sono do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP). Supervisor do Programa de Residência Médica em Medicina do Sono do HCFMUSP. Organizador da Reunião Clínica Geral da Medicina do Sono do HCFMUSP.

Andrea Cecilia Toscanini

Médica Clínica com atuação em Medicina do Sono. Laboratório de Sono IPq – HCFMUSP. Doutoramento em Ciências Médicas pelo HCFMUSP.

Alvaro Pentágna

Médico responsável pelo Ambulatório de Sono do Departamento de Neurologia – HCFMUSP. Coordenador da Neurologia Clínica dos Hospitais Rede D'Or Vila Nova Star e São Luiz – Unidade Itaim.

Fernando Morgadinho Santos Coelho

Neurologista e Especialista em Medicina do Sono. Professor Adjunto Livre Docente do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da UNIFESP.

Gabriela Rodrigues Alves

Psicóloga clínica pela Universidade Paulista. Psicóloga do Sono pela Associação Brasileira do Sono (ABS) e Sociedade Brasileira de Psicologia. Especialista em Psicoterapia Breve pela Universidade de São Paulo.

Geraldo Nunes Vieira Rizzo

Especialista em Neurologia, Neurofisiologia e Medicina do Sono pela AMB. Neurologista e Neurofisiologista do Hospital Moinhos de Vento. Responsável pelo SONOLAB – Laboratório de Sono – Porto Alegre / RS.

Giuliana Macedo Mendes

Neurologista e Neurofisiologista pela USP-RP. Especialista em Eletroencefalograma e Polissonografia pela SBNC. Especialista em Medicina do Sono pela ABN/AMB. Preceptora de Neurofisiologia do HC-UFG e Prof. Neurologia da PUC-Goiás. Mestre em Neurologia pela USP-RP.

Heidi Haueisen Sander

Doutora em Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP. Neurologista pela Associação Brasileira de Neurologia. Neurofisiologista Clínica pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica. Especialista em Medicina do Sono pela Associação Brasileira de Sono. Médica Assistente do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento do HC- FMRP, USP.

Leonardo Ierardi Goulart

Médico Neurologista, Neurofisiologista Clínico, especialista em transtornos do sono, mestre em ciências. Hospital Israelita Albert Einstein.

Livia Leite Gitai

Médica Neurologista com área de atuação em Medicina do Sono e Neurofisiologia Clínica. Doutora em Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Professora Associada da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas e do Centro Universitários Cesmac.

Lucia Sukys Claudino

Especialista em Medicina do Sono e Neurofisiologia Clínica – AMB/SBNC. Doutorado em neurociências pela UNIFESP. Responsável pelo laboratório do sono da clínica Neuromed. Preceptora da residência médica de neurologia da UFSC.

Luciano Ribeiro Pinto Jr.

Neurologista e Médico do Sono pela Academia Brasileira de Neurologia. Neurofisiologista Clínico pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica. Mestre em Neurologia pela Universidade de São Paulo. Doutor em Ciência pela Universidade Federal de São Paulo. Coordenador da Unidade de Medicina do Sono do Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

Manoel Alves Sobreira Neto

Médico Neurologista com atuação em Medicina do Sono e Neurofisiologia Clínica. Doutor em Neurologia pela Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto. Professor adjunto de Neurologia da Universidade Federal do Ceará (UFC). Coordenador do setor interdisciplinar de Sono do Hospital Universitário Walter Cantídeo / UFC.

Márcia Assis

Médica Neurologista e Neurofisiologista Clínica formada pela UFPr. Research Fellow em Medicina do Sono pela University of Minnesota. Mestre em Medicina Interna pela UFPr. Diretora da ABS (biênio 2020-2021).

Márcia Pradella-Hallinan

Neurologista, Neuropediatra, Acupunturista. Mestre em Ciências pela Université Catholique de Louvain (Bélgica). Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo Pesquisadora e Responsável pelo Serviço de Tratamento de Doenças Neuromusculares da Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa. Médica do Setor de Medicina do Sono do Hospital Sírio-Libanês.

Márcio Luciano Souza Bezerra

Mestre em Neurologia pela UFF, membro titular da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia e da ABN, título de especialista em sono pela ABS e ABMS.

R. Nonato D. Rodrigues

Neurologista. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia, Especialista em Medicina do Sono pela AMB/ABN, Prof. Associado da Faculdade de Medicina da UnB-DF.

Rosa Hasan

Médica Neurologista e Especialista em Medicina do Sono – AMB. Coordenadora do Laboratório de Sono e do ambulatório de sono (ASONO) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenadora do Laboratório de Sono e do ambulatório de sono da Faculdade de Medicina do ABC.

Rosana Cardoso Alves

Neurologista infantil e Neurofisiologista Clínica. Doutorado em Neurologia pela FMUSP. Coordenadora do Grupo de Neurofisiologia no Centro Diagnóstico Fleury.

Silvia Conway

Psicóloga clínica pela Universidade de São Paulo. Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo, com tema na área da Medicina do Sono. Psicóloga do Sono pela Associação Brasileira do Sono (ABS) e Sociedade Brasileira de Psicologia. Psicóloga Voluntária no Ambulatório do Sono do Instituto de Psiquiatria da Universidade de São Paulo. Membro da diretoria da ABS e representante do Conselho de Psicologia do Sono no Comitê Interdisciplinar da ABS.

Sumário

Capítulo 1

Conceito e classificação da narcolepsia

Coordenadora: Andrea Cecilia Toscanini

Colaboradores: Livia Leite Gitaí e Manoel Alves Sobreira Neto

1. Conceito e história	17
2. Epidemiologia.....	19
3. Classificação	25

Capítulo 2

Fisiopatologia da narcolepsia

Coordenador: Alvaro Pentágna

Colaborador: Alan Eckeli

1. Anatomia do sistema hipocretinérgico	41
2. Neurofisiologia dos sintomas	42
3. Etiologia.....	44

Capítulo 3

Diagnóstico clínico, laboratorial e neurofisiológico

Coordenadora: Rosa Hasan

Colaboradoras: Andrea Bacelar e Lucia Sukys Claudino

1. Diagnóstico clínico da narcolepsia	51
2. Diagnóstico laboratorial da narcolepsia	55
3. Diagnóstico neurofisiológico da narcolepsia	57
4. Considerações gerais.....	63

Capítulo 4

Narcolepsia: diagnóstico diferencial

Coordenador: R. Nonato D. Rodrigues

Colaboradores: Geraldo Nunes Vieira Rizzo e

Márcio Luciano Souza Bezerra

1. Hipersonia associada à Síndrome do Sono Insuficiente de Origem Comportamental 78
2. Hipersonia associada a Transtornos do Humor 80
3. Hipersonias recorrentes do S. N. C. 83

Capítulo 5

Comorbidades e consequências da narcolepsia

Coordenadora: Márcia Assis

Colaboradora: Giuliana Macedo Mendes

1. Doenças psiquiátricas 95
2. Comorbidades médicas 98
3. Consequências 101

Capítulo 6

Tratamento farmacológico

Coordenador: Alexandre Pinto de Azevedo

Colaboradores: Fernando Morgadinho Santos Coelho e

Leonardo Ierardi Goulart

1. Farmacoterapia disponível no Brasil 114
2. Farmacoterapia não disponível no Brasil 119
3. Manejo do tratamento e uso combinado de medicamentos 120
4. Tratamento farmacológico em populações especiais 123
5. Tratamentos futuros 125

Capítulo 7

Tratamento não farmacológico da narcolepsia

Coordenadora: Silvia Conway

Colaboradores: Luciano Ribeiro Pinto Jr. e Gabriela Rodrigues Alves

1. Aspectos psicológicos e socioemocionais do paciente com narcolepsia..... 135
2. Abordagem psicológica da narcolepsia..... 137
3. Ferramentas de apoio no tratamento não farmacológico da narcolepsia 138
4. Modelo cognitivo-comportamental da narcolepsia..... 141
5. Abordagem cognitivo-comportamental na narcolepsia..... 142
6. Manejo de outros sintomas associados a narcolepsia..... 151
7. Orientação de familiares 152
8. Outras orientações ao paciente com narcolepsia..... 152
9. E quando o paciente tem dificuldade para incorporar uma nova prática, um novo hábito na vida? 153

Capítulo 8

Narcolepsia na infância e adolescência

Coordenadora: Rosana Cardoso Alves

Colaboradoras: Heidi Haueisen Sander, Leticia Azevedo Soster e

Márcia Pradella-Hallinan

1. Epidemiologia..... 162
2. Quadro Clínico 162
3. Diagnóstico 165
4. Complicações e comorbidades..... 168
5. Tratamento 172

Capítulo

CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO DA NARCOLEPSIA

Coordenadora

Andrea Cecilia Toscanini

Colaboradores

Livia Leite Gitaí

Manoel Alves Sobreira Neto

1

CONCEITO E HISTÓRIA

A palavra *narcolepsia* tem origem no grego *vάρκη* (*narké*) e *λήψις* (*lepis*), que significam, respectivamente, “dormência” e “ataque”. Trata-se, portanto, de condição clínica caracterizada por necessidade súbita e incontrolável de dormir ou presença de “lapsos” de sono, que costumam estar associados a alterações na arquitetura do sono e a manifestações dissociativas do sono REM, como paralisia do sono, alucinações hipnagógicas ou hipnopômicas e cataplexia.¹

A rápida transição para o sono REM é a principal característica observada nas pessoas com narcolepsia. Achados polissonográficos também mostram encurtamento da latência para o início do sono², sono fragmentado por microdespertares^{2,3}, aumento do tempo acordado após o início do sono e diminuição da eficiência de sono. Apesar disso, o tempo total de sono é igual (ou menor) ao observado nos indivíduos sem a doença⁴. Clinicamente, os pacientes reportam sono superficial e não reparador^{3,5}.

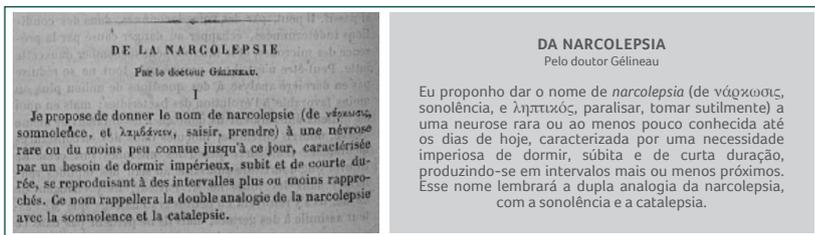
Nesta doença crônica de origem hipotalâmica, além dos sintomas relacionados ao sono, os portadores podem ainda manifestar sintomas motores, cognitivos, metabólicos e autonômicos, além dos psiquiátricos e emocionais⁶. Estudos evidenciam que cerca de 57%⁷ dos pacientes portadores de narcolepsia apresentam depressão e 53%⁸, transtorno de ansiedade. Este conjunto de sintomas e repercussões trazem impacto negativo direto sobre aspectos sociais, profissionais e familiares, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes⁹.

A narcolepsia foi inicialmente descrita em 1877, pelo alemão Westphal, em seu artigo denominado “*Eigenthümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle*” (convulsões peculiares associadas ao adormecer). No entanto, foi Jean Baptiste Édouard Gélinau, neuropsiquiatra francês, que utilizou, pela primeira vez, o termo *narcolepsia*. Este uniu os sintomas de sonolência diurna excessiva, hábitos imperativos de sono e “astasia” (futuramente chamada de *cataplexia*) em uma única síndrome (Figura 1.1)^{10,11}.

Löwenfeld utilizou, pela primeira vez, o termo *cataplexia* em 1902¹¹. Yoss and Daly, em 1957, publicaram a identificação da téttrade clássica da narcolepsia: hipersonia, cataplexia, alucinações hipnagógicas e paralisia do sono¹². A análise eletroencefalográfica de pacientes com narcolepsia, realizada por Vogel, em 1960, evidenciou a presença de sono REM precoce^{11,13}, abrindo caminho para o teste das múltiplas latências do sono (TMLS), descrito em 1977, por Carskadon¹⁴.

A evolução imunomolecular subsequente levou à descoberta do marcador HLA-DQB1*0602, e, posteriormente, à formulação da hipótese autoimune para

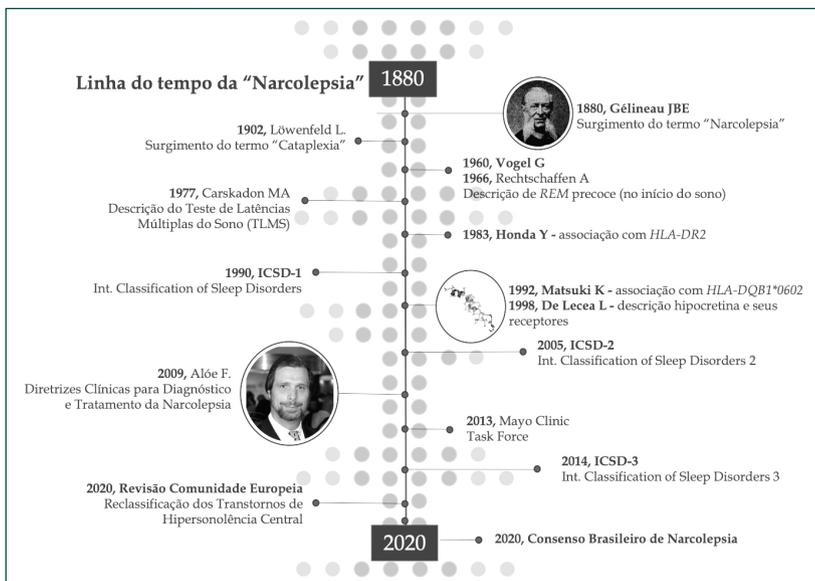
Figura 1.1 - Descrição da palavra narcolepsia.



Fonte: dos autores.

a narcolepsia, considerando a importância dos genes HLA no sistema imunológico^{10,15-21}. No entanto, o grande marco ocorreu recentemente, em 1998, com a descoberta da hipocretina (orexina), que estaria deficiente ou ausente no líquido cefalorraquidiano de pacientes portadores de narcolepsia.

Figura 1.2 - Linha do tempo da narcolepsia.



Fonte: dos autores.

No Brasil, a publicação das “Diretrizes clínicas para o diagnóstico e tratamento da narcolepsia”, pela Associação Brasileira de Sono, em 2009, reuniu pesquisadores nacionais para agrupar o conhecimento mundial e orientar, de forma prática, as condutas para o manejo desta patologia²² (Figura 1.2).



EPIDEMIOLOGIA

2.1. Conceitos

Prevalência consiste na proporção de pessoas com narcolepsia em determinado espaço de tempo. Incidência, por sua vez, consiste na proporção de pessoas que desenvolvem a doença ao longo de determinado espaço de tempo²³. O conhecimento destas medidas é importante para a avaliação do impacto socioeconômico da doença, bem como para o planejamento das medidas de saúde pública relacionadas àquela patologia específica.

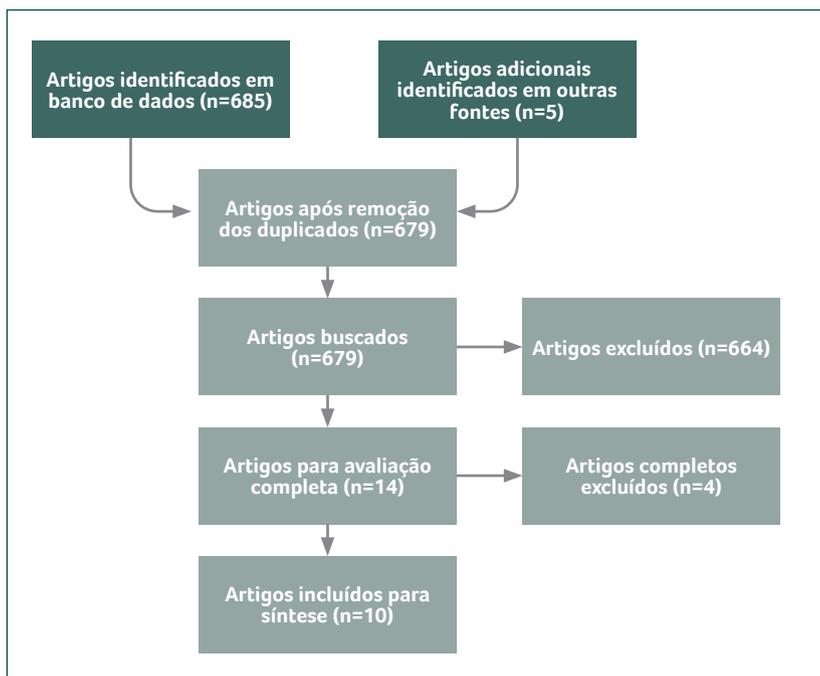
Ocorre, no entanto, que o estudo de doenças cuja prevalência e incidência não são muito elevadas e em que os principais sintomas, como sonolência, podem acontecer em várias outras condições, é bastante desafiador. A pequena quantidade de casos e a grande quantidade de confundidores podem dificultar a estimativa dessas medidas epidemiológicas.

2.2. Método de busca e seleção

Para avaliação da prevalência e da incidência de narcolepsia foi realizada busca de artigos em base de dados *Medline*, utilizando os seguintes buscadores: (**narcoleps* OR paroxysmal sleep OR cataplex***) AND (**epidemiol* OR prevalen* OR inciden* OR classificati***), nos últimos 20 anos. Além disso, foi feita a busca em referências de outros artigos (Figura 1.3).

Os trabalhos selecionados para avaliação completa foram aqueles que utilizaram métodos de busca na população, direta ou indiretamente, seja através da busca em centros de referência e/ou com médicos especialistas, por exemplo. No processo de síntese, foram considerados somente aqueles artigos que realizaram a confirmação diagnóstica da narcolepsia por métodos complementares, como polissonografia seguida por TMLS ou dosagem de hipocretina-1 no líquido cefalorraquidiano (LCR).

Figura 1.3 - Fluxograma de busca de artigos em base de dados para avaliação da prevalência e da incidência de narcolepsia.



Fonte: dos autores.

2.3. Artigos selecionados para avaliação completa

Entre os estudos selecionados para avaliação completa, quatro não utilizaram métodos complementares para confirmação diagnóstica, mas somente questionários de rastreamento populacional²⁴⁻²⁷. Os demais realizaram métodos de rastreamento inicial seguido por exames complementares ou buscaram, em bases de dados, pacientes que haviam feito diagnóstico segundo os critérios diagnósticos estabelecidos na época (Tabela 1.1).

Observamos que apenas um único estudo de prevalência foi realizado no Brasil, mais especificamente na cidade de São Paulo²⁵. No referido trabalho, foi feita uma análise dos sintomas de narcolepsia, isoladamente e em combinação, dos pacientes que participaram do estudo epidemiológico do sono de São Paulo (EPISONO)²⁸, sendo observada uma prevalência elevada dos sintomas presentes

na narcolepsia. No entanto, há algumas ressalvas ao entendimento dos resultados como representativos da prevalência de narcolepsia na cidade de São Paulo, como a utilização de perguntas não validadas em questionários de rastreio, a ausência de entrevista clínica mais apurada e de exames confirmatórios, como o TMLS²⁵.

2.4. Síntese dos estudos

Nos estudos que avaliaram a prevalência de narcolepsia, em diferentes grupos populacionais (Tabela 1.1), os valores variaram de **5,2 a 79,4 casos por 100.000 habitantes**^{24,29-33,36-38} (Figura 1.4). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma doença é considerada rara quando afeta até 65 pessoas a cada 100.000 indivíduos, permitindo, assim, pela maioria dos estudos, classificar a narcolepsia como uma doença rara³¹. Esta mesma definição para doenças raras é adotada pela Diretriz para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde (SUS). Dessa forma, o atendimento aos pacientes e seus familiares deve ser obrigatoriamente contemplado em serviços de atenção especializada, conforme a Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doenças Raras no SUS, publicada na portaria do Ministério da Saúde número 199, de 30/01/2014³⁹.

Percebemos uma variabilidade significativa na prevalência, que ocorre, em grande parte, pelos diferentes métodos utilizados nos estudos, além das populações distintas^{33,36}. Outra diferença metodológica importante consiste no modo de busca dos casos, com estudos procurando acessar diretamente a população através de

Figura 1.4 - Mapa de prevalência de narcolepsia.

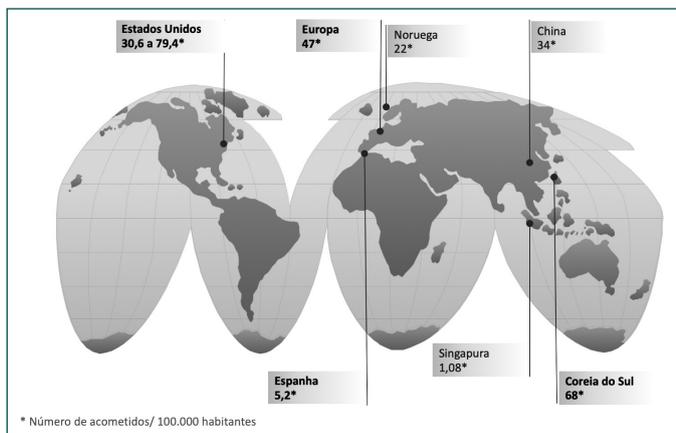


Tabela 1.1 - Estudos sobre prevalência e incidência de narcolepsia realizados no século XXI.

AUTOR, ANO	NÚMERO DE INDIVÍDUOS COM NARCOLEPSIA	MÉTODO DE BUSCA
Scheer e cols., 2019 ²⁹	6703	Banco de dados de seguro saúde
Tió e cols., 2018 ³⁰	381	Centros especializados + base de dados do sistema de saúde primário
Lee e cols., 2016 ³¹	1675	Base de dados do sistema de vigilância médica da defesa
Oberle e cols., 2015 ³²	1198	Contato com centros especializados
Kim e cols., 2015 ²⁵	69	Busca na população geral
Longstreth e cols., 2009 ²³	425	Contato com diretores dos centros de sono e médicos especialistas e não especialistas, além de busca de pacientes através da mídia
Heier e cols., 2009 ³³	2	Questionários a população aleatória seguido por telefone e avaliação clínica (entrevista + PSG e TMLS)
Shin e cols., 2008 ³⁴	10	Questionários a população de adolescentes seguidos por avaliação clínica (entrevista + PSG e TMLS)
Seneviratne e cols., 2005 ³⁵	28	Busca no sistema de dados de um hospital de referência
Ozdemir e cols., 2005 ²⁶	1633	Questionário de rastreio na população geral
Wing e cols., 2002 ³⁶	28	Telefonemas aleatórios com questionário estruturado seguido por avaliação clínica (entrevista + PSG e TMLS)

DIAGNÓSTICO	INCIDÊNCIA CASOS/ 100.000/ ANO (IC 95%)	PREVALÊNCIA CASOS/ 100.000 (IC 95%)	PAÍS DO ESTUDO
Diagnóstico confirmado por exames complementares	N1 – 1,65 (1,49 – 1,81) N2 – 6,02 (5,73 – 6,33) N – 7,67 (7,33 – 8,02)	N1 – 14 (13,2 – 14,8) N2 – 65,4 (63,7 – 67,1) N – 79,4 (77,5 – 81,3)	EUA
Diagnóstico confirmado por exames complementares	NA	N1 – 3,7 N2 – 0,7 N – 5,2	Espanha - Catalunha
Diagnóstico realizado por médico assistente, sendo necessários exames complementares	14,6 - 27,3	NA	EUA
Diagnóstico realizado por médico assistente, sendo necessários exames complementares	0,28 - 0,34	NA	Alemanha
Alguns sintomas de narcolepsia (não foi realizada investigação complementar)	-	6.900	Brasil – São Paulo
Diagnóstico realizado por médico assistente, sendo necessários exames complementares	NA	N1 - 21,8 (18,8 - 24,8) N – 30,6 (27,6 – 33,5) NH – 15,3 (12,8 – 17,9)	EUA - Washington
Rastreo de sintomas iniciais seguido por avaliação confirmatória	NA	22 (6 – 80)	Noruega
Rastreo de sintomas iniciais seguido por avaliação confirmatória	NA	N1 - 15 N2 - 53	Coreia do Sul
Diagnóstico confirmado, com dados do prontuário	NA	1,08 (0,79 – 1,45)	Singapura
Sintomas de narcolepsia (não foi realizada investigação complementar)	NA	30.586 (29.352 – 31.842)	Turquia
Rastreo de sintomas iniciais seguido por avaliação confirmatória	NA	34 (6 – 89)	China

Continua...

...continuação

AUTOR, ANO	NÚMERO DE INDIVÍDUOS COM NARCOLEPSIA	MÉTODO DE BUSCA
Ohayon e cols., 2002 ²⁴	170	Questionário por telefone planejado por programa de computador
Silber e cols., 2002 ³⁷	72	Sistema de gravação do programa epidemiológico de Rochester
Abdel-Khalek, 2001 ²⁷	336	Questionário de rastreio em população de adolescentes

IC 95% – intervalo de confiança 95%

PSG – polissonografia

N1 – narcolepsia com cataplexia

N – Narcolepsia com e sem cataplexia

NA – não aferido; EUA – Estados Unidos da América

TMLS – teste das múltiplas latências do sono

N2 – Narcolepsia sem cataplexia

NH – Narcolepsia com HLA-DQB1*0602

telefonemas^{24,36}, ao passo que outros buscaram casos já diagnosticados nos centros especializados de sono^{30,32}. Além disso, tais discrepâncias podem ainda justificar os resultados divergentes em relação à prevalência da narcolepsia tipo 1 (NT1), comparada à narcolepsia tipo 2 (NT2), com estudos mostrando maior prevalência da narcolepsia com cataplexia^{30,38}, ao passo que outros apresentaram resultados opostos²⁹.

Diferentes estudos documentaram valores médios de incidência que foram de **0,28 a 27,3 casos novos por 100.000 habitantes por ano**^{29,31,32,37}. De modo semelhante ao que ocorre com a prevalência, a incidência de narcolepsia com cataplexia comparada à narcolepsia sem cataplexia apresenta resultados conflitantes. Em relação a idade e sexo, observa-se maior incidência do início dos sintomas na segunda década de vida, com incidência decrescente ao longo do tempo e discreta predominância entre os homens³⁷. A relação da incidência com a década de vida não difere entre os sexos, assim como entre os tipos de narcolepsia³⁷.

Observa-se, porém, um atraso médio de 13 anos, entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença, conforme estudo de Tió e cols³⁰. Tal atraso no diagnóstico pode ser justificado em parte pelo desconhecimento da população e dos profissionais de saúde, incluindo médicos, em relação à doença. Estudo de 2014,

DIAGNÓSTICO	INCIDÊNCIA CASOS/ 100.000/ ANO (IC 95%)	PREVALÊNCIA CASOS/ 100.000 (IC 95%)	PAÍS DO ESTUDO
Sintomas de narcolepsia (não foi realizada investigação complementar)	NA	47 (22 – 90)	Europa
Diagnóstico confirmado e provável, de acordo com os dados disponíveis em prontuários	N1 - 0,74 (0,47 – 1,16) N - 1,37 (0,95 – 1,9)	N1 – 36 (25 – 50) N – 56,4 (42 – 73)	EUA - Minnesota
Sintomas de ataque de sono (não foi realizada investigação complementar)	-	13.054 (11.775 – 14.417)	Kuwait

nos Estados Unidos, demonstrou que apenas 7% dos entrevistados da população geral sabiam reconhecer os 5 possíveis sintomas. Mesmo entre médicos da atenção básica, somente 18% sabiam tais sintomas⁴⁰.

3 CLASSIFICAÇÃO

Sistemas de classificação de transtornos de saúde exercem o papel de guias para o diagnóstico das entidades nosológicas pelos clínicos e, conseqüentemente, para a escolha das intervenções terapêuticas apropriadas. Estes propiciam a delimitação de quais transtornos integram determinado campo de estudo e permitem identificar áreas de sobreposição ou ainda obscuras que precisam ser mais bem elucidadas em futuras pesquisas⁴¹. Atualmente, os principais sistemas de classificação dos transtornos do sono são:

A terceira edição da Classificação Internacional dos Transtornos do Sono/*International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)*. Está em vigor desde 2014 e foi formulada pela *American Academy of Sleep Medicine (AASM)*, com a colaboração de sociedades internacionais (*Asian Sleep Research Society, Australasian Sleep Association, Canadian Sleep Society, European Sleep Research Society, Federation of Latin America Sleep Societies and Sleep Research Society*)⁴¹.

A quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DS-M-V), em vigor desde 2013 e formulada pela *American Psychiatric Association*⁴².

A décima edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-10), em vigor desde 1993 e formulada pela OMS⁴³.

3.1. Classificação Internacional dos Transtornos do Sono, 3ª edição (ICSD-3)

A ICSD-3 é o sistema de classificação hegemônico no campo da Medicina do Sono, sendo o sistema recomendado pela força-tarefa responsável pela elaboração deste consenso. Nesse sistema, a narcolepsia integra o capítulo de “transtornos centrais de hipersonolência”, que inclui os transtornos cuja principal queixa é sonolência excessiva diurna que não é causada por alterações do sono noturno ou do ritmo circadiano⁴¹.

Na segunda edição da Classificação Internacional dos Transtornos do Sono/*International Classification of Sleep Disorders* (ICSD-2), a classificação da narcolepsia baseava-se principalmente na presença do fenômeno da cataplexia, diferenciando a narcolepsia com cataplexia, da narcolepsia sem cataplexia. A ICSD-2 também incluía as categorias de narcolepsia decorrente de condição médica e narcolepsia não especificada, sendo esse último um diagnóstico transitório até que fosse possível a classificação em um dos três tipos específicos⁴¹.

A ICSD-3 avançou no sentido de categorizar segundo a fisiopatologia, classificando a narcolepsia em narcolepsia tipo 1 (NT1) e narcolepsia tipo 2 (NT2). A mudança foi motivada pelo fato de a deficiência de hipocretina-1 no LCR ter se mostrado um marcador fisiopatológico fundamental da forma mais precisamente definida da doença, a NT1. Pessoas com concentrações baixas ou indetectáveis de hipocretina-1 no LCR apresentam uma entidade nosológica específica com etiologia, características clínicas e neurofisiológicas relativamente homogêneas⁴¹. Embora a cataplexia também seja um bom marcador de deficiência hipocretinérgica, uma vez que 90 a 95% das pessoas com narcolepsia e cataplexia apresentam concentrações baixas ou indetectáveis de hipocretina-1 no LCR, cerca de 25 a 30% das pessoas com narcolepsia sem cataplexia também podem apresentar deficiência de hipocretina-1^{44,45}.

Assim, a ICSD-3 define a NT1 como uma doença específica causada por deficiência da sinalização hipocretinérgica hipotalâmica; enquanto a NT2, embora apresente várias manifestações clínicas semelhantes à NT1, seria uma condição cuja fisiopatologia ainda não está bem definida. Ambas podem se apresentar como um subtipo “decorrente de condição médica”, quando são secundárias a condições como: lesões hipotalâmicas de origem paraneoplásica, lesão desmielinizante ou neo-

plasia, no caso da NT1 e da NT2, ou associadas à distrofia miotônica, doença de Prader-Willi, doença de Parkinson e traumatismo cranioencefálico, no caso da NT2⁴¹.

Na ICSD-3, os parâmetros para o diagnóstico e a classificação da narcolepsia são:

- 1. Sonolência excessiva diurna (SED):** definida como períodos diários de necessidade incontrolável de dormir ou de cochilos involuntários diurnos.
- 2. Cataplexia:** definida como mais de um episódio de perda súbita do tônus muscular, geralmente bilateral, simétrica e de duração breve (< 2 minutos), com manutenção do nível de consciência. Os episódios são precipitados por emoções fortes, geralmente positivas, com quase todos os pacientes relatando alguns episódios precipitados por emoções associadas ao riso. A perda transitória dos reflexos tendinosos profundos durante o episódio, se observada, é um forte achado diagnóstico. Nas crianças (raramente em adultos), pode se apresentar, no início da doença, como hipotonia facial (ou generalizada) com queda palpebral, abertura da boca e protrusão da língua ou instabilidade de marcha sem relação com emoção, embora a antecipação de uma recompensa seja um precipitante comum. A forma de apresentação pode variar de episódios esporádicos parciais desencadeados pelo riso a episódios frequentes de colapso corporal provocados por emoções diferentes.
- 3. Achados típicos no TMLS:** definidos como latência média do sono ≤ 8 minutos e presença de 2 ou mais episódios de sono REM de início precoce/*sleep onset REM periods* (SOREMPs), sendo que a presença de 1 SOREMP (que ocorreria dentro de até 15 minutos do início do sono), na polissonografia da noite anterior ao TMLS, pode substituir 1 SOREMP no TMLS.
- 4. Concentração baixa ou indetectável de hipocretina-1 no LCR:** definida como concentração medida por imunorreatividade ≤ 110 pg/mL ou < 1/3 do valor médio em indivíduos normais com mesmo teste padronizado.
- 5. Necessidade de exclusão de outras causas que podem explicar melhor o quadro de SED e de achados típicos no TMLS:** condições como sono insuficiente, apneia obstrutiva do sono (AOS), síndrome de atraso de fase do sono, efeito de medicação ou substância ou de sua retirada.

Considerando os parâmetros descritos, os critérios diagnósticos para NT1 e NT2, abaixo relacionados, também podem ser avaliados de forma comparativa na Tabela 1.2.

Tabela 1.2 - Critérios diagnósticos para narcolepsia tipo 1 e narcolepsia tipo 2, segundo a ICSD-3.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS ICSD -3	NARCOLEPSIA TIPO 1 (NT1)	NARCOLEPSIA TIPO 2 (NT2)
SED	Presente por no mínimo três meses (OBRIGATÓRIO)	
Cataplexia	Presente e associada a achados típicos TMLS	Ausente
Achados típicos no TMLS	Presentes e associados a cataplexia	Presentes (OBRIGATÓRIO)
Hipocretina-1 baixa ou indetectável no LCR	Presente	Ausente ou não medida
Exclusão de outras causas	Não se aplica	Necessária (OBRIGATÓRIO)

ICSD – International Classification of Sleep Disorders

SED – sonolência excessiva diurna

TMLS – teste das múltiplas latências do sono

LCR – líquido cefalorraquidiano

Apesar da definição como doença de deficiência hipocretinérgica, a NT1 pode ser diagnosticada sem a dosagem de hipocretina-1 no LCR, caso seja preenchido o critério da presença de cataplexia e alterações típicas no TMLS. Esse critério justifica-se pela forte associação da presença de cataplexia com a deficiência hipocretinérgica e das evidências de que o TMLS apresenta sensibilidade e especificidade aceitáveis para o diagnóstico de NT1, assim como reprodutibilidade consistente ao longo do tempo⁴⁶⁻⁴⁸. Além disso, a medida de hipocretina-1 no LCR é um procedimento muito pouco acessível na maior parte do mundo, inclusive no Brasil.

Considerando que a NT2 não apresenta achados específicos como a NT1 (cataplexia ou redução do nível de hipocretina-1 no LCR) e que seu diagnóstico se apoia justamente na presença de SED e de achados típicos no TMLS, justifica-se a necessidade de um critério obrigatório de exclusão de outras condições como possíveis causas do quadro. Na NT1, esse critério de exclusão não foi incluído e, portanto, se os critérios obrigatórios estão presentes (A+B1 ou A+B2), pode ser feito o diagnóstico de NT1 mesmo na presença de outras possíveis causas de SED e de achados típicos no TMLS. No entanto, é importante notar que o critério B1 exige que a presença de cataplexia esteja associada aos achados típicos no TMLS, exame que demanda um protocolo rigoroso que, *per si*, exclui, ou pelo menos identifica, a influência dessas outras condições.

A ICSD-3 aborda algumas situações específicas que podem suscitar dúvidas quanto à classificação da narcolepsia (Figura 1.5).

Figura 1.5 - Recomendações da ICSD-3 para classificação da narcolepsia.

SITUAÇÃO	RECOMENDAÇÃO ICSD-3
Hipocretina-1 baixa ou indetectável no LCR de pacientes com doenças graves	Interpretar o achado segundo o contexto clínico.
Narcolepsia com cataplexia e valores normais de hipocretina-1 no LCR (pode ocorrer em 10% dos casos)	Se TLMS mostra os achados típicos, pode ser feito o diagnóstico de NT1; caso não mostre, o TLMS pode ser repetido.
O paciente preenche critérios diagnósticos para NT2 e depois de um tempo desenvolve cataplexia ou é submetido a um exame de LCR que mostra níveis de hipocretina baixos ou indetectáveis.	Reclassificar como NT.
NT2 associada a outra causa de SED.	Se essa outra condição é tratada adequadamente e os sintomas permanecem, pode ser feito o diagnóstico também de NT2.

3.2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)

No DSM-V, a narcolepsia integra o capítulo de “transtornos do sono-vigília” e os parâmetros para o diagnóstico são:

- 1. SED:** definida como períodos recorrentes de necessidade irresistível de dormir, cair no sono ou cochilar em um mesmo dia.
- 2. Cataplexia:** definida como episódios breves (variando de segundos a minutos) de perda bilateral de tônus muscular, com manutenção da consciência, precipitados por risadas ou brincadeiras, em indivíduos com doença de longa duração. Assim como episódios espontâneos de caretas ou abertura da mandíbula com projeção da língua ou hipotonia global, sem nenhum desencadeante emocional óbvio, em crianças ou em indivíduos com tempo de doença de até 6 meses.
- 3. Achados típicos no TMLS:** definidos como latência média do sono ≤ 8 minutos e 2 ou mais episódios de SOREMP.

- 4. Polissonografia de noite inteira:** o achado de latência do sono REM \leq 15 minutos tem o mesmo valor diagnóstico dos achados típicos no TMLS, podendo substituir a necessidade do TMLS.
- 5. Concentração baixa ou indetectável de hipocretina-1 no LCR:** definida segundo os mesmos parâmetros da ICSD-3.

Os critérios diagnósticos para narcolepsia, segundo o DSM-V, são:

- A.** Presença de SED ao menos três vezes na semana nos últimos três meses.
- B.** Presença de ao menos um dos seguintes:
 - 1.** Episódio de cataplexia ao menos algumas vezes por mês.
 - 2.** Deficiência de hipocretina no LCR.
 - 3.** Polissonografia do sono noturno demonstrando latência do sono REM \leq 15 minutos ou TMLS com latência média do sono \leq 8 minutos e \geq 2 SOREMP.

Percebe-se que, nesse sistema de classificação, o diagnóstico da narcolepsia pode ser operacionalmente mais simples, porém é muito permissivo. Para o DSM-V, narcolepsia pode ser diagnosticada com base na presença de SED associada a apenas mais um parâmetro, inclusive ao achado de SOREMP na polissonografia de noite inteira. Embora alguns estudos tenham sugerido que esse achado apresenta alta especificidade para o diagnóstico de narcolepsia, ainda não está bem definida sua utilidade como parâmetro independente do TMLS, da medida de hipocretina ou da presença de cataplexia⁴⁶⁻⁴⁸.

A associação de SED e cataplexia como suficiente para o diagnóstico de narcolepsia era utilizada para o diagnóstico de narcolepsia com cataplexia na ICSD-2⁴, ainda vigente na época da publicação do DSM-V. Sendo a cataplexia típica uma manifestação muito específica de narcolepsia e, considerando o cuidado do DSM-V em definir bem a cataplexia, esse critério parece razoável. No entanto, estabelece uma forte expectativa na capacidade do clínico não especialista em reconhecer a cataplexia e diferenciá-la de condições episódicas semelhantes, o que pode ser particularmente desafiador em crianças, adolescentes e pacientes com alguns transtornos psiquiátricos ou com início recente dos sintomas⁴⁹.

Outras possíveis causas de SED, de achados típicos no TMLS e de SOREMP na polissonografia noturna são mencionadas na subseção de “diagnóstico diferencial”, mas a necessidade de excluir essas condições não figura entre os critérios diagnósticos. Por todos esses motivos, não recomendados o uso do DSM-V para o diagnóstico da narcolepsia.

3.3. Classificação Internacional das doenças/ *International Classification of Diseases (CID)*

Na décima edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-10), a narcolepsia é descrita sob o código G47.4 e integra a subseção “transtornos do sono (G47)”, da seção “desordens episódicas e paroxísticas (G40-G47)”, dentro do capítulo VI – doenças do sistema nervoso. Na segunda edição da *Application of the International Classification of Diseases to Neurology (ICD-NA)*, em vigor desde 1997 e formulada com o apoio da AASM, são listadas as seguintes codificações relacionadas à narcolepsia⁴³:

- **G47.4 Narcolepsia e cataplexia**

- G4 7.40 Narcolepsia
- G47.41 Cataplexia
- G47.42 Paralisia do sono
- G4 7.43 Alucinações hipnagógicas ou hipnopômicas
- G47.44 Qualquer combinação de narcolepsia, cataplexia, alucinações hipnagógicas ou hipnopômicas e paralisia do sono
- G47.48 Outras formas de narcolepsia e cataplexia

A décima-primeira edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-11) foi aprovada em maio de 2019 e deve entrar em vigor a partir de janeiro de 2022. Na CID-11, os transtornos do sono integram um capítulo independente e a narcolepsia é descrita sob o código 7A20, na subseção “transtornos de hipersonolência”⁵⁰. A CID-11 adota um sistema semelhante à ICSD-3, mas manteve a categoria de “narcolepsia não especificada”, presente na CID-2:

- **7A20 Narcolepsia**

- 7A20.1 Narcolepsia tipo 1
- 7A20.1 Narcolepsia tipo 2
- 7A20.1 Narcolepsia não especificada

Os códigos da Classificação Internacional das Doenças são amplamente utilizados na elaboração de documentos e de registros médicos, não configurando um sistema estruturado de critérios diagnósticos.

3.4. Perspectivas

A classificação dos transtornos de saúde precisa ser um processo dinâmico, na medida em que novas observações clínicas e evidências científicas surgem para

esclarecer, reforçar ou corrigir as noções vigentes. De fato, o conhecimento sobre a neurobiologia da narcolepsia tem avançado consideravelmente, entretanto ainda há vários pontos obscuros, principalmente em relação à condição atualmente classificada como NT2. Portanto, ao tempo em que formulamos o consenso, novas reflexões sobre a classificação da narcolepsia estão em andamento em todo o mundo.

Recentemente, o grupo de especialistas europeus que compunham a força-tarefa para a atualização do *guideline* de tratamento da narcolepsia fez uma revisão crítica sobre os termos conceituais e sobre os critérios diagnósticos do capítulo “transtornos centrais de hipersonolência” da ICSD-3 e publicou uma proposta de mudanças para a próxima edição⁵¹.

Esta proposta sugere, inicialmente, que seja revisada a terminologia utilizada com critério e atenção, a fim de precisar melhor cada condição, por exemplo, diferenciar hipersonolência de sonolência excessiva, bem como definir o que seria necessidade aumentada de sono (Figura 1.6). Em relação aos critérios diagnósticos, não há referência à medida para exclusão de privação de sono, AOS ou transtorno de ritmo circadiano, sabidamente confundidores do resultado do TMLS que, por sua vez, é o principal critério utilizado para diagnosticar a narcolepsia. Para o grupo europeu, a narcolepsia é uma entidade única e não deve ser dividida em Tipo 1 e Tipo 2. No entanto, haveria níveis de certeza para o diagnóstico (Tabela 1.3).

Figura 1.6 - Definições utilizadas.

▶ Sonolência excessiva diurna Inabilidade de permanecer acordado durante o período habitual de vigília esperado.	▶ Cochilo Período curto de sono durante o período de vigília.
▶ Necessidade excessiva de sono Necessidade de sono de ao menos 10h no período de 24h, sendo que o período principal de sono noturno deve ter ao menos 9h. Esta necessidade deve vir acompanhada por sintomas diurnos de prejuízo global e o aumento no número de horas de sono não é capaz de resolver a queixa.	▶ Dormidor longo Indivíduo com necessidade constitutiva de mais horas de sono durante seu período habitual de sono, até 12h. Quando esta necessidade é suprida, não há sintomas diurnos.
▶ Hipersonia Queixa objetiva de necessidade excessiva de sono.	▶ Ataque de sono Cochilo súbito e não intencional, não precedido por sonolência.
▶ Hipersonolência Presença de sonolência excessiva diurna ou necessidade excessiva de sono.	▶ Clinofilia Tendência a permanecer grandes períodos na cama, sem, necessariamente, aumentar o tempo total de sono.

Tabela 1.3 - Proposta de critérios diagnósticos para narcolepsia, segundo força-tarefa de especialistas europeus (Lammers et al., 2020).

TIPO DE NARCOLEPSIA	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS
Definida	<p>A. SED e/ou cataplexia e deficiência de hipocretina-1 no LCR.</p> <p>B. SED com cataplexia típica e TMLS: latência média do sono < 8 minutos E > 1 SOREMP (incluindo sono noturno).</p>
Provável	<p>A. SED com cataplexia típica e TMLS: latência média do sono < 8 minutos OU > 1 SOREMP (incluindo sono noturno).</p> <p>B. SED sem cataplexia típica, mas com alucinações hipnagógicas ou hipnopômicas e/ou paralisia do sono e/ou fragmentação do sono noturno; TMLS: latência média do sono < 5 minutos E > 1 SOREMP OU latência média do sono < 8 minutos e > 2 SOREMP (incluindo sono noturno) & HLA DQB1*0602; outras causas de SED precisam ser excluídas.</p>
Familiar	SED com cataplexia ou episódios cataplexia-like; TMLS: latência média do sono < 8 minutos E > 1 SOREMP, e/ou deficiência de hipocretina; pelo menos 1 parente em primeiro grau com queixas semelhantes inclusive cataplexia.
Secundária	SED com cataplexia ou episódios cataplexia-like; o paciente apresenta diagnóstico de Niemann Pick tipo C, síndrome de Prader-Willi, ou apresenta uma lesão demonstrável no hipotálamo. TLMS: latência média do sono < 8 minutos E > 1 SOREMP ou deficiência de hipocretina.

Além de formas de classificação que otimizem a combinação dos mesmos critérios já utilizados, novos e surpreendentes elementos podem ser incorporados. Em estudo recente, a aplicação de redes neurais artificiais profundas (*deep learning*) para estagiamento do sono em polissonografia noturna mostrou sensibilidade de 91% e especificidade de 96% para discriminação de indivíduos com NT1⁵².

DESTAQUES

- **A narcolepsia é uma doença neurológica, caracterizada por presença de sonolência excessiva associada a manifestações de instabilidade do ciclo sono-vigília, particularmente de sinais de dissociação do sono REM.**
- **A narcolepsia é uma doença rara com a maior parte dos estudos demonstrando prevalência inferior a 65/100.000 habitantes, devendo ser contemplada em políticas públicas de atenção a doenças raras do Ministério da Saúde.**
- **Recomendamos a adoção da 3ª Classificação Internacional dos Transtornos do Sono, editada pela Associação Americana de Medicina do Sono, para fins de classificação e diagnóstico da narcolepsia.**
- **A Classificação de Narcolepsia deverá ser revista em momento futuro na medida em que evoluam o conhecimento fisiopatológico e a acurácia dos métodos diagnósticos.**

Recomendações

1. *International Classification of Sleep Disorders 3th edition. American Academy of Sleep Medicine.*

Por ser a classificação adotada e recomendada neste Consenso.

2. Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, et al. Narcolepsy – clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nature reviews* 2019;15(9):519-39.

Excelente artigo de revisão.

3. Lammers GJ, Bassetti CLA, Dolenc-Groselj L, et al. Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: A reappraisal by European experts. *Sleep medicine reviews* 2020;52:101306.

Importante direcionamento para perspectivas futuras no que se refere ao manejo da Narcolepsia.

Referências bibliográficas

1. Plazzi G, Serra L, Ferri R. Nocturnal aspects of narcolepsy with cataplexy. *Sleep medicine reviews* 2008;12(2):109-28.
2. Tafti M, Villemin E, Carlander B, Besset A, Billiard M. Sleep in human narcolepsy revisited with special reference to prior wakefulness duration. *Sleep* 1992;15(4):344-51.
3. Hong SC, Hayduk R, Lim J, Mignot E. Clinical and polysomnographic features in DQB1*0602 positive and negative narcolepsy patients: results from the modafinil clinical trial. *Sleep medicine* 2000;1(1):33-9.
4. Ferri R, Miano S, Bruni O, et al. NREM sleep alterations in narcolepsy/cataplexy. *Clin Neurophysiol* 2005;116(11):2675-84.
5. Harsh J, Peszka J, Hartwig G, Mitler M. Night-time sleep and daytime sleepiness in narcolepsy. *Journal of sleep research* 2000;9(3):309-16.
6. Schiappa C, Scarpelli S, D'Atri A, Gorgoni M, De Gennaro L. Narcolepsy and emotional experience: a review of the literature. *Behav Brain Funct* 2018;14(1):19.
7. Fortuyn HA, Mulders PC, Renier WO, Buitelaar JK, Overeem S. Narcolepsy and psychiatry: an evolving association of increasing interest. *Sleep medicine* 2011;12(7):714-9.
8. Fortuyn HA, Lappenschaar MA, Furer JW, et al. Anxiety and mood disorders in narcolepsy: a case-control study. *General hospital psychiatry* 2010;32(1):49-56.
9. Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, et al. Narcolepsy - clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nature reviews* 2019;15(9):519-39.
10. Westphal. Eigenthümliche mit Einschläfen verbundene Anfälle. *Arch Psychiat* 1877(7):631-5.
11. Gélinau J. De la narcolepsie. *Gazette des hôpitaux* 1880(53):626-8.
12. Yoss RE, Daly DD. Criteria for the diagnosis of the narcoleptic syndrome. *Proceedings of the staff meetings* 1957;32(12):320-8.
13. Löwenfeld. Über Narkolepsie. *Munch Med Wochenschr* 1902(49):1041-5.
14. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986;9(4):519-24.
15. Matsuki K, Grumet FC, Lin X, et al. DQ (rather than DR) gene marks susceptibility to narcolepsy. *Lancet (London, England)* 1992;339(8800):1052.
16. Mignot E, Lin X, Arrigoni J, et al. DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black Americans. *Sleep* 1994;17(8 Suppl):S60-7.

17. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998;95(1):322-7.
18. Vogel. Studies in psychophysiology of dreams III. The dream of narcolepsy. *Arch Gen Psychiatry* 1960(15):599-609.
19. Rechtschaffen, Wolpert, Dement, Mitchell, Fisher. Nocturnal sleep of narcoleptics. *Clin Neurophysiol* 1963(15):599-609.
20. Richardson, Carskadon, Flagg, denHoed V, Dement, Mitler. Excessive daytime sleepiness in man: multiple sleep latency measurement in narcoleptic and control subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1978(45):621-7.
21. Honda, Asake, Tanaka, Juji. Discrimination of narcolepsy by using genetic markers and HLA. *Sleep Res* 1983(12):154.
22. Aloy F, Alves RC, Araujo JF, et al. [Brazilian guidelines for the treatment of narcolepsy]. *Braz J Psychiatry* 2010;32(3):305-14.
23. Longstreth WT, Jr., Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, van Belle G. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 2007;30(1):13-26.
24. Ohayon MM, Priest RG, Zully J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002;58(12):1826-33.
25. Kim LJ, Coelho FM, Hirotsu C, et al. Frequencies and Associations of Narcolepsy-Related Symptoms: A Cross-Sectional Study. *J Clin Sleep Med* 2015;11(12):1377-84.
26. Ozdemir L, Akkurt I, Sumer H, et al. The prevalence of sleep related disorders in Sivas, Turkey. *Tuberkuloz ve toraks* 2005;53(1):20-7.
27. Abdel-Khalek AM. Epidemiologic study of sleep disorders in Kuwaiti adolescents. *Perceptual and motor skills* 2001;93(3):901-10.
28. Santos-Silva R, Castro LS, Taddei JA, Tufik S, Bittencourt LR. Sleep disorders and demand for medical services: evidence from a population-based longitudinal study. *PLoS one* 2012;7(2):e30085.
29. Scheer D, Schwartz SW, Parr M, Zgibor J, Sanchez-Anguiano A, Rajaram L. Prevalence and incidence of narcolepsy in a US health care claims database, 2008-2010. *Sleep* 2019;42(7).
30. Tio E, Gaig C, Giner-Soriano M, et al. The prevalence of narcolepsy in Catalunya (Spain). *Journal of sleep research* 2018;27(5):e12640.
31. Lee RU, Radin JM. A population-based epidemiologic study of adult-onset narcolepsy incidence and associated risk factors, 2004-2013. *Journal of the neurological sciences* 2016;370:29-34.

32. Oberle D, Drechsel-Bauerle U, Schmidtman I, Mayer G, Keller-Stanislawski B. Incidence of Narcolepsy in Germany. *Sleep* 2015;38(10):1619-28.
33. Heier MS, Eviukova T, Wilson J, Abdelnoor M, Hublin C, Ervik S. Prevalence of narcolepsy with cataplexy in Norway. *Acta neurologica Scandinavica* 2009;120(4):276-80.
34. Shin YK, Yoon IY, Han EK, et al. Prevalence of narcolepsy-cataplexy in Korean adolescents. *Acta neurologica Scandinavica* 2008;117(4):273-8.
35. Seneviratne U, Puvanendran K. Narcolepsy in Singapore: is it an elusive disease? *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 2005;34(1):90-3.
36. Wing YK, Li RH, Lam CW, Ho CK, Fong SY, Leung T. The prevalence of narcolepsy among Chinese in Hong Kong. *Annals of neurology* 2002;51(5):578-84.
37. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep* 2002;25(2):197-202.
38. Longstreth WT, Jr., Ton TG, Koepsell T, Gersuk VH, Hendrickson A, Velde S. Prevalence of narcolepsy in King County, Washington, USA. *Sleep medicine* 2009;10(4):422-6.
39. Jorge AdO, Júnior HMM, Passos JEF, Vasconcelos LLCd. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS. In: Ministério da Saúde, 2014.
40. Rosenberg R, Kim AY. The AWAKEN survey: knowledge of narcolepsy among physicians and the general population. *Postgraduate medicine* 2014;126(1):78-86.
41. Ito E, Inoue Y. [The International Classification of Sleep Disorders, third edition. American Academy of Sleep Medicine. Includes bibliographies and index]. *Nihon rinsho* 2014;73(6):916-23.
42. Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry* 2013;12(2):92-8.
43. Janisch W. [The 10th revision of the International Classification of Diseases]. *Zentralblatt für allgemeine Pathologie u* 1990;136(7-8):723-7.
44. Oka Y, Inoue Y, Kanbayashi T, et al. Narcolepsy without cataplexy: 2 subtypes based on CSF hypocretin-1/orexin-A findings. *Sleep* 2006;29(11):1439-43.
45. Andlauer O, Moore Ht, Hong SC, et al. Predictors of hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy without cataplexy. *Sleep* 2012;35(9):1247-55F.
46. Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1997;20(8):620-9.
47. Andlauer O, Moore H, Jouhier L, et al. Nocturnal rapid eye movement sleep latency for identifying patients with narcolepsy/hypocretin deficiency. *JAMA neurology* 2013;70(7):891-902.

48. Reiter J, Katz E, Scammell TE, Maski K. Usefulness of a Nocturnal SOREMP for Diagnosing Narcolepsy with Cataplexy in a Pediatric Population. *Sleep* 2015;38(6):859-65.
49. Ruoff C, Rye D. The ICSD-3 and DSM-5 guidelines for diagnosing narcolepsy: clinical relevance and practicality. *Current medical research and opinion* 2016;32(10):1611-22.
50. Fung KW, Xu J, Bodenreider O. The new International Classification of Diseases 11th edition: a comparative analysis with ICD-10 and ICD-10-CM. *J Am Med Inform Assoc*;27(5):738-46.
51. Lammers GJ, Bassetti CLA, Dolenc-Groselj L, et al. Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: A reappraisal by European experts. *Sleep medicine reviews* 2020;52:101306.
52. Stephansen JB, Olesen AN, Olsen M, et al. Neural network analysis of sleep stages enables efficient diagnosis of narcolepsy. *Nature communications* 2018;9(1):5229.

Capítulo 

FISIOPATOLOGIA DA NARCOLEPSIA

Coordenador

Alvaro Pentágna

Colaborador

Alan Eckeli

Em 1998, foram descobertos dois neuropeptídeos produzidos no hipotálamo lateral. Eles foram denominados *hipocretina 1* e *hipocretina 2*¹, também conhecidos como *orexinas A* e *B*². Essas proteínas têm efeitos excitatórios neuronais, ativando receptores hipocretinérgicos 1 e 2 (Hcrtr 1 e 2). No ano 2000, foi observada uma perda seletiva de neurônios hipocretinérgicos em pacientes com narcolepsia^{3,4}, resultando em baixos níveis de hipocretina no cérebro e no líquido cefalorraquidiano (LCR)⁵. Este achado permitiu o reconhecimento de dois tipos de narcolepsia: a narcolepsia tipo 1 (NT1), caracterizada por níveis indetectáveis ou muito baixos de hipocretina no LCR, e a narcolepsia tipo 2 (NT2), caracterizada pela presença de níveis normais, ou pouco reduzidos, deste neuropeptídeo⁶.

1

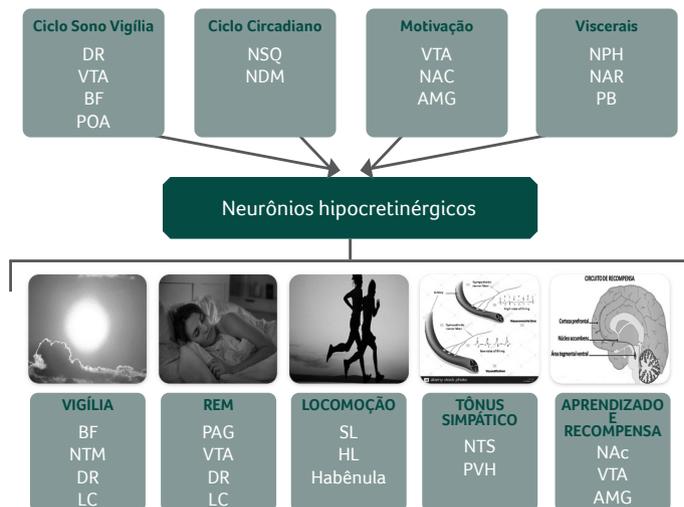
ANATOMIA DO SISTEMA HIPOCRETINÉRGICO

A produção de hipocretina ocorre no hipotálamo lateral em um pequeno grupo neuronal que emite projeções difusas para todo o sistema nervoso central (SNC), desde a medula espinhal até o córtex. Estes neurônios modulam atividades em regiões encefálicas com funções diversas:

- na promoção do alerta e supressão do sono REM (projeções ao núcleo tubero-mamilar, *locus caeruleus*, substância cinzenta periaquedutal e núcleos da rafe);
- regiões relacionadas ao circuito de recompensa (projeções à área tegmentar ventral e núcleo *accumbens*);
- áreas associadas ao comportamento alimentar e metabolismo (projeções ao núcleo arqueado e hipotálamo lateral);
- sistema do tônus autonômico (projeções aos núcleos paraventricular, parabraquial e do trato solitário).

Por outro lado, os neurônios hipocretinérgicos recebem aferências da maior parte desses mesmos núcleos, acrescidos de núcleos responsáveis pelo ritmo circadiano, pela modulação dos estados de medo e de ansiedade. Dessa maneira, tendo em vista esse amplo espectro de conexões, existe a hipótese de que os neurônios hipocretinérgicos funcionem como integradores neuronais relacionados ao ciclo sono-vigília, à motivação, ao comportamento alimentar, ao tônus autonômico e à resposta diante de ameaças (Figura 2.1).

Figura 2.1 - Esquema da integração dos neurônios hipocretinérgicos.



Legenda:

AMG: amígdala; **BF:** área frontobasal; **DR:** núcleo dorsal da rafe; **HL:** hipotálamo lateral; **LC:** locus cœruleus; **NAR:** núcleo arqueado; **NAC:** núcleo accumbens; **NDM:** núcleo dorsomedialateral do hipotálamo; **NSQ:** núcleo supraquiasmático; **NTM:** núcleo tuberomamila; **NTS:** núcleo do trato solitário; **PAG:** substância cinzenta periaquedutal; **PB:** núcleo parabraquial; **POA:** área pré-óptica; **PVH:** núcleo paraventricular do hipotálamo; **SL:** septo lateral; **VTA:** área tegmentar ventral.

NEUROFISIOLOGIA DOS SINTOMAS

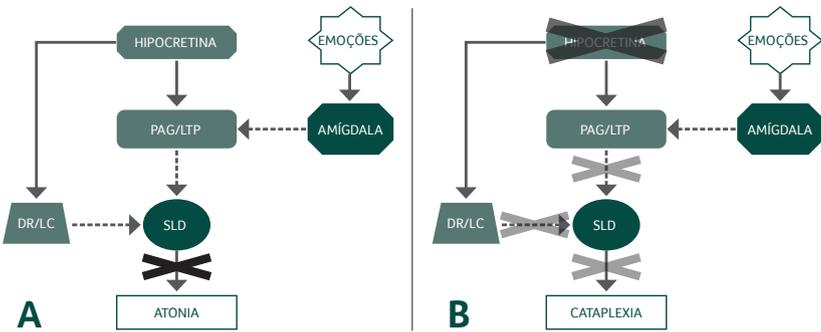
A hipocretina tem um papel importante na manutenção da vigília sustentada, sendo mediada pela ativação direta da área frontobasal, núcleo tuberomamilar e *locus cœruleus*. Na ausência da hipocretina, observamos nos pacientes uma dificuldade muito importante de manter períodos prolongados de vigília. Essa sonolência pode ser tão intensa que se manifesta como **ataques de sono**.

Outro papel da hipocretina é a regulação do sono REM, promovendo sua inibição. Assim, a falta dessa substância promove um desequilíbrio na consolidação do ciclo sono-vigília. Fenômenos só vistos durante o sono REM estável são observados em outros momentos, como a **paralisia do sono** (manutenção da atonia

do sono REM após o despertar), as **alucinações hipnagógicas e hipnopômicas** (introdução de elementos oníricos na transição entre o sono e a vigília). Observamos também que a deficiência de hipocretina promove uma instabilidade do sono, especialmente do sono REM. Assim, clinicamente observamos nos pacientes com NT1 um maior número de despertares e microdespertares durante o sono noturno e a presença mais frequente de transtorno comportamental do sono REM.

O tônus muscular do sono REM é reduzido pela ativação do núcleo sublaterodorsal (SLD), que, por sua vez, é modulado por interações entre a hipocretina, os núcleos da rafe, o *locus caeruleus* e amígdala. Em indivíduos normais, a hipocretina irá ativar neurônios gabaérgicos que inibem o núcleo SLD, impedindo a atonia durante a vigília. Durante o sono, a ausência de hipocretina irá permitir a ativação do núcleo SLD e a consequente atonia. Em pacientes com NT1, a ausência de hipocretina associada à ativação da amígdala por fenômenos emocionais intensos, como gargalhada, susto ou medo, permitem a ativação do núcleo SLD e consequente atonia durante a vigília, configurando a **crise de cataplexia**⁷ (Figura 2.2).

Figura 2.2 - Vias neurais relacionadas ao controle do tônus muscular (A) e na cataplexia (B).



Legenda:

Seta contínua: ativação; **seta pontilhada:** inibição. Em (A), temos o controle do tônus muscular normal, em que observamos uma inibição do SLD e manutenção do tônus muscular. Em (B), a ausência de hipocretina associada à presença de um estímulo emocional promoverá uma inibição do DR/LC e PAG/LTP, assim esses núcleos não exercerão sua ação inibitória no SLD e esse núcleo promoverá uma hipotonia intensa que caracteriza a cataplexia; **PAG:** substância cinzenta periquedutal; **DR:** núcleos da rafe dorsal; **LC:** *locus caeruleus*; **LTP:** tegmento pontino lateral; **SLD:** núcleo sublaterodorsal.

3.1. Aspectos genéticos do sistema imunológico

Até o momento, o conhecimento científico aponta a autoimunidade como a provável etiologia da narcolepsia. No entanto, esta reação imunológica contra o próprio organismo tem melhor evidência baseada na genética.

Desde a publicação por Juji et al. em 1984⁸, o complexo principal de histocompatibilidade, conhecido pela sigla inglesa MHC (*Major Histocompatibility Complex*), tornou-se o alvo das pesquisas genéticas relacionadas à etiologia da narcolepsia. Nos humanos, o MHC é denominado como *antígeno leucocitário humano*, ou HLA (*Human Leucocyte Antigen*). Trata-se do sistema de reconhecimento do antígeno “invasor”, levando à modulação da resposta inflamatória.

O sistema HLA tem sua localização genética no braço curto do cromossomo 6 (6p21) e apresenta três regiões que expressam moléculas diversas. A associação de um grupo de alelos em *loci* adjacentes de um mesmo cromossomo é denominada como *haplótipo*. A região I expressa as classes de HLA A, B e C e está presente em praticamente todas as células nucleadas. A região II apresenta famílias genéticas de HLA variadas (DP, DQ e DR), cada qual com genes A e B, sendo presentes apenas em linfócitos B, células apresentadoras de antígenos (monócitos, macrófagos e células dendríticas) e linfócitos T ativados. A região III não expressa moléculas HLA, mas substâncias variadas como o fator de necrose tumoral⁹.

Apesar de esse primeiro estudo ter demonstrado a associação entre a narcolepsia e o HLA DR numa população de indivíduos japoneses acometidos, estudos multiétnicos, principalmente na população negra, demonstraram que o HLA efetivamente envolvido é o DQB1*06:02^{10,11}. O achado primeiramente descrito explica-se pelo fato de o HLA DRB1*15:01 comumente estar associado ao DQB1*06:02, mas em populações negras o DQB1*06:02 por vezes apresenta-se sozinho, aumentando o risco destes indivíduos^{11,12}.

A presença do HLA DQB1*06:02 aumenta o risco de um indivíduo apresentar narcolepsia em 20 vezes quando comparado àqueles que não possuem o alelo¹³. Além disso, a presença de certos alelos pode apresentar até certo efeito protetor (DQB1*06:03)¹⁴. O HLA DQB1*06:02 pode estar presente em até 95% dos pacientes caucasianos com narcolepsia tipo 1¹¹ e em 40-50% dos casos com narcolepsia tipo 2¹⁵. Num estudo brasileiro que analisou 54 pacientes (43 com cataplexia e 11 sem cataplexia), a prevalência do HLA DQB1*06:02 foi de 67,4% para aqueles com cataplexia e 54,5% para os que não apresentavam cataplexia¹⁶. Tais diferenças

entre os tipos de narcolepsia podem se dever ao fato de que o HLA DQB1*06:02 seja o único com associação descrita na narcolepsia tipo 2, enquanto na narcolepsia tipo 1 existem outros alelos relatados, como o DQB1*03:01.

A associação entre haplótipos do sistema HLA não é uma exclusividade da narcolepsia e por isto outras doenças autoimunes também podem estar relacionadas. As mais descritas são o diabetes tipo 1, o lúpus eritematoso sistêmico, as doenças de Crohn e celíaca. Também deve-se destacar que os genes do sistema HLA não são os únicos estudados, sendo quase todos relacionados à imunidade (TRA, TRB, CTSH, TNFSF4, IFNAR1, ZNF365, P2RY11, SIRPG, PRF1, CD207, CCR1 e ZFAND2A). Apenas o CPT1B, gene relacionado ao metabolismo mitocondrial, não está associado à resposta imunológica¹³.

3.2. Aspectos antigênicos

Como já foi dito, o sistema HLA é um modulador da resposta inflamatória e credita-se à variante genética parte do padrão de resposta imunológica que ocorre. Todavia, é fundamental a presença de um antígeno para se determinar a autoimunidade da doença e talvez este seja o Graal da pesquisa em narcolepsia.

A indagação sobre a causa da narcolepsia aponta até o momento o sistema hipocretinérgico como alvo da doença. É marcante a paucidade de células hipocretinérgicas no hipotálamo lateral de indivíduos com narcolepsia, principalmente do tipo 1, tanto que a mensuração do neuropeptídeo hipocretina foi adotada como marcador diagnóstico. Mas até o momento, não se identificou um agente que fosse o promotor desta destruição neuronal tão seletiva.

Em 2010, foi identificado com entusiasmo um anticorpo como possível agente causador, o TRIB2¹⁷. O estudo foi replicado, mas após pesquisas mais recentes determinou-se que provavelmente este anticorpo estaria associado a algum agente infeccioso que ocorreu naquele período, mas sem persistir, não sendo identificado em novos casos¹⁸.

É exatamente sobre agentes infecciosos que as evidências de uma doença imunológica sobressaem, já que a epidemiologia sugere uma associação entre a narcolepsia e as infecções por influenza A e estreptococo β -hemolítico¹⁸. Também é descrita uma sazonalidade na incidência de narcolepsia em estudo chinês e taiwanês¹⁹. Além disso, há o conhecido caso da Pandemrix®, uma das imunizações lançadas em 2009 para a pandemia de H1N1. Ao contrário de outras imunizações existentes com o mesmo propósito, a Pandemrix® possuía um adjuvante imunogênico (AS03) que, associado ao HLA DQB1*06:02 e possivelmente à infecção pelo próprio vírus H1N1, desencadeou em alguns indivíduos um quadro de narcolepsia.

Este aumento na incidência foi maior em crianças e os adultos apresentaram quadros mais leves e de progressão mais lenta^{20,21}.

3.3. Aspectos das células imunológicas

A busca pelos linfócitos que levam à destruição das células hipocretinérgicas também é um grande desafio, visto que até o momento não se documentou a infiltração do hipotálamo por células inflamatórias, não se obteve sucesso em replicar a doença autoimune em modelos animais e as tentativas de causar a doença com o antígeno foram poucas e sem sucesso. Neste empenho, merecem destaque os recentes estudos de Latorre et al. e Luo et al., que detectaram células T CD4+ reativas à hipocretina nas amostras de pacientes com narcolepsia tipo 1. O estudo de Latorre identificou estas células nas amostras de 17 dos 18 pacientes com narcolepsia tipo 1 estudados contra 3 dos 12 indivíduos do grupo controle. Estas células eram raras (<89,7 células/1.000.000 linfócitos T CD4+) e apresentavam reatividade ao HLA-DR²². Já o estudo de Luo restringiu-se ao HLA-DQ e identificou células T CD4+ altamente reagentes a uma versão modificada da hipocretina²³.

Todavia, as células neuronais não apresentam MHC II, ou seja, não apresentam o HLA de classe II (DP, DQ, DR), fundamentais para a ação das células T CD4+. Além disso, a destruição celular depende de reações citotóxicas, propriedade das células CD8+, não das CD4+. Pedersen et al. compararam a reatividade de peptídeos de neurônios hipocretinérgicos por células T CD8+ de 20 pacientes com narcolepsia tipo 1 e 52 indivíduos controle. Quando comparados com os indivíduos saudáveis que também tinham o HLA DQB1*06:02, pacientes com narcolepsia tipo 1 apresentaram maior frequência e intensidade de resposta das células CD8+. No entanto, esta diferença não foi observada quando comparados com indivíduos saudáveis negativos para o HLA DQB1*06:02²⁴.

É possível que o papel das células T CD4+ na gênese da narcolepsia seja de forma indireta, promovendo a inflamação local e a quebra da barreira hematoencefálica, além da ativação das células T CD8+. O efeito citotóxico das células T CD8+ contra as células hipocretinérgicas pode não ser persistente e seu achado como efetor do ataque a estes neurônios dependa de um tempo menor de doença, ou seja, quanto mais próximo da instalação da resposta imunológica, maior a probabilidade de se identificar esta célula. Isto depende de um diagnóstico precoce, infelizmente um fenômeno incomum no cuidado da narcolepsia¹⁸.

Referências bibliográficas

1. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1998 Jan 6;95(1):322-7.
2. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* [Internet]. 1998 Feb 20;92(4):573-85.
3. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* [Internet]. 2000 Sep;27(3):469-74.
4. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* [Internet]. 2000 Sep;6(9):991-7.
5. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2000 Jan 1;355(9197):39-40.
6. ISCD-3. International classification of sleep disorders. Third Edit. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2014.
7. Fraigne JJ, Torontali ZA, Snow MB, Peever JH. REM Sleep at its Core - Circuits, Neurotransmitters, and Pathophysiology. *Front Neurol* [Internet]. 2015 Jan 29 [cited 2016 Oct 17];6:123.
8. Juji T, Satake M, Honda Y, Doi Y. HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. All the patients were DR2 positive. *Tissue Antigens* [Internet]. 1984 Nov;24(5):316-9.
9. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Medical Journal*. 2007;48:11-23.
10. Matsuki K, Grumet FC, Lin X, Gelb M, Guilleminault C, Dement WC, et al. DQ (rather than DR) gene marks susceptibility to narcolepsy. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1992 Apr 25;339(8800):1052.
11. Mignot E, Lin X, Arrigoni J, Macaubas C, Olive F, Hallmayer J, et al. DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black Americans. *Sleep* [Internet]. 1994 Dec;17(8 Suppl):S60-7.
12. Fernandez-Vina M, Moraes JR, Moraes ME, Miller S, Stastny P. HLA class II haplotypes in Amerindians and in black North and South Americans. *Tissue Antigens*. 1991;38(5):235-7.
13. Ollila HM. Narcolepsy type 1: what have we learned from genetics? *Sleep*. 2020;1-7.

14. Hor H, Kotalik Z, Dauvilliers Y, Valsesia A, Lammers GJ, Donjacour CEHM, et al. Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet* [Internet]. 2010 Sep;42(9):786-9.
15. Mignot E, Grumet FC. HLA DQB1*0602 is Associated With Cataplexy in 509 Narcoleptic Patients. *Sleep*. 1997;20(11):1012-20.
16. Coelho FMS, Pradella-Hallinan M, Predazzoli Neto M, Bittencourt LRA, Tufik S. Prevalence of the HLA-DQB1*0602 allele in narcolepsy and idiopathic hypersomnia patients seen at a sleep disorders outpatient unit in São Paulo TT - Prevalência do alelo HLA-DQB1*0602 em pacientes com narcolepsia e hipersonolência idiopática atendidos em. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. 2009;31(1):10-4.
17. Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, Maret S, Pradervand S, Dauvilliers Y, et al. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest* [Internet]. 2010 Mar;120(3):713-9.
18. Kornum BR. Narcolepsy type 1: what have we learned from immunology? *Sleep*. 2020;(March):1-5.
19. Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX, et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* [Internet]. 2011 Sep;70(3):410-7.
20. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Cochen V, Desautels A, Einen M, Lin L, et al. Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy. *Sleep*. 2010;33(11):1428-30.
21. Sarkanen TO, Alakuijala APE, Dauvilliers YA, Partinen MM. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2018;38:177-86.
22. Latorre D, Kallweit U, Armentani E, Foglierini M, Mele F, Cassotta A, et al. T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons. *Nature* [Internet]. 2018;562(7725):63-8.
23. Luo G, Ambati A, Lin L, Bonvalet M, Partinen M, Ji X, et al. Autoimmunity to hypocretin and molecular mimicry to flu in type 1 narcolepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(52):E12323-32.
24. Pedersen NW, Holm A, Kristensen NP, Bjerregaard AM, Bentzen AK, Marquard AM, et al. CD8 + T cells from patients with narcolepsy and healthy controls recognize hypocretin neuron-specific antigens. *Nat Commun* [Internet]. 2019;10(1).

Capítulo 

DIAGNÓSTICO CLÍNICO, LABORATORIAL E NEUROFISIOLÓGICO

Coordenadora

Rosa Hasan

Colaboradoras

Andrea Bacelar

Lucia Sukys Claudino

1

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA NARCOLEPSIA

A narcolepsia é um transtorno neurológico que envolve o deslocamento do estágio R (REM) do sono, não somente durante o sono noturno, mas também durante a vigília. As principais manifestações clínicas são: sonolência excessiva diurna, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas ou hipnopômicas, cataplexia e fragmentação do sono, chamadas de *pêntade da narcolepsia*¹.

1.1. Sonolência excessiva diurna

O sintoma mais consistente da narcolepsia é a sonolência excessiva diurna, que é um sintoma inespecífico definido como a necessidade súbita e incontrolável de dormir ou de cochilos, que seriam períodos curtos de sono durante o período de vigília, para a maioria, diurnos. Os ataques de sono se caracterizam por cochilos súbitos não intencionais, não precedidos de sonolência, queixa bastante frequente nos pacientes com narcolepsia. Uma característica interessante é que os cochilos são restauradores, deixando os pacientes em alerta por algumas horas pós-cochilo^{2,3}.

É importante já na história clínica tentar excluir situações de confusão para o diagnóstico das hipersonias de origem central, privação de sono, AOS, transtorno de ritmo circadiano, uso de substâncias, entre outros, que serão discutidos no capítulo sobre diagnósticos diferenciais.

A sonolência costuma ser importante com episódios de sono irresistível, chamados de *ataques de sono*, que podem ocorrer em situações não usuais, como comendo, caminhando, dirigindo. Ocasionalmente, sintomas de automatismo podem ser relatados pelo paciente quando realiza uma atividade, porém não há lembrança de como aconteceu.

Para a avaliação clínica de forma subjetiva da sonolência diurna, existem duas escalas validadas para a língua portuguesa que são utilizadas universalmente e que podem pontuar a gravidade da sonolência. Uma é a Escala de Sonolência de Stanford (ESS), descrita em 1972, que se caracteriza por avaliar sonolência em um único momento (Tabela 3.1)^{4,5}. A outra é a Escala de Sonolência de Epworth (ESE), descrita em 1991, e que analisa a chance de cochilar em oito situações diferentes. As respostas variam numa escala de 0 a 3 pontos com escore mínimo de 0 e máximo de 24 (Tabela 3.2)^{4,5}.

Tabela 3.1 – Escala de Sonolência de Stanford (ESS).

1. Totalmente alerta
2. Rendimento alto, mas não ao máximo; capaz de se concentrar
3. Acordado, mas relaxado; responsivo, mas não totalmente alerta
4. Um pouco sonolento
5. Sonolento, lentificado, desinteressado em ficar acordado
6. Sonolento, preferindo ir deitar
7. Não conseguindo ficar acordado

Tabela 3.2. Escala de Sonolência de Epworth (ESE):

Os valores considerados normais na ESE vão até 9. Entre 10 e 14 é considerado sonolência leve; entre 15 e 19 classifica-se como moderada; e entre 20 e 24, sonolência grave.

Qual a probabilidade de você cochilar ou adormecer nas situações que são apresentadas a seguir, em contraste de estar se sentindo simplesmente cansado(a)?

Isso diz respeito ao seu modo de vida atual. Ainda que você não tenha feito ou passado por nenhuma dessas situações, tente calcular como seria. Utilizando a escala apresentada, mais apropriada para cada situação.

0 = Nenhuma chance de cochilar

1 = Pequena chance de cochilar

2 = Moderada chance de cochilar

3 = Alta chance de cochilar

SITUAÇÃO	CHANCE DE COCHILAR
1. Sentado e lendo	
2. Vendo televisão	
3. Sentado em local público (sala de espera, ponto, teatro)	
4. Como passageiro de carro ou ônibus, andando 1h sem parar	
5. Deitado à tarde, quando as circunstâncias permitem	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado calmamente após o almoço sem tomar álcool	
8. Se você estiver de carro, enquanto para no trânsito por alguns minutos	

1.2. Alucinações hipnagógicas ou hipnopômpicas

Alucinações hipnagógicas, mais comuns, ou hipnopômpicas, são reportadas por 2/3 dos pacientes com narcolepsia e ocorrem, pelo menos, uma vez por semana em metade dos pacientes. Pode ser queixa isolada em 13 a 37% da população em geral⁶. Caracteriza-se por alucinações ao adormecer ou despertar, na maioria das vezes visual (uma imagem parada ou um sonho vívido em movimento, colorida ou em preto e branco – tais como pessoa ou animais próximos ou deitados na cama). A descrição do paciente é como se estivesse “sonhando acordado”. Logo que vai deitar não sabe descrever se já é sonho ou se ainda é realidade ou nos primeiros minutos quando desperta pela manhã se ainda está sonhando ou se já acordou e o que é ou não realidade.

1.3. Paralisia do sono

Paralisia do sono é definida como episódios de incapacidade de se movimentar no momento em que está adormecendo ou, mais frequentemente, quando está acordando. É descrita em quase 60% dos narcolépticos, porém sua frequência varia⁷. Pode também apresentar sintomas autonômicos, sensação de sufocamento, tremor nos olhos, dormência nas extremidades. Estes sintomas costumam durar até 10 min.

1.4. Cataplexia

A cataplexia é definida como mais de um episódio de perda súbita do tônus muscular, geralmente bilateral, simétrica e de duração breve (< 2 minutos), com **manutenção da consciência**. Os episódios são precipitados por emoções fortes, geralmente positivas, com quase todos os pacientes relatando alguns episódios precipitados por risos, susto ou choro. A perda transitória dos reflexos tendinosos profundos, durante o episódio, quando confirmada pelo médico, é um forte achado diagnóstico³.

A cataplexia pode se apresentar como hipotonia facial (com queda palpebral, abertura da boca e protrusão da língua, dificuldade em pronunciar sons, gagueira, queda da maxila), inclinação da cabeça, queda dos braços, flexão dos joelhos ou instabilidade de marcha⁸.

A gravidade dos sinais é variável; a maioria dos ataques de cataplexia são esporádicos e segmentados, porém em 1/3 dos pacientes há colapso corporal provocado por emoções diferentes.

Geralmente, durante um ataque de cataplexia, os pacientes permanecem conscientes, embora possam estar sonhando ou tendo alucinações, podendo ser

difícil diferenciá-la de respostas autonômicas, epilepsias, automatismos e distúrbios conversivos.

Considerando que fazer o diagnóstico clínico de cataplexia, muitas vezes, é extremamente difícil e um divisor de águas quanto à classificação de narcolepsia tipo 1 e tipo 2 (respectivamente NT1 e NT2), colocamos, no Anexo 1, o questionário de cataplexia de Stanford que está em processo de validação no Brasil, para melhor caracterização das diversas formas por que ela pode se apresentar^{9,10} (ANEXO 1).

1.5. Sono noturno fragmentado

Pacientes com narcolepsia apresentam relatos de sono com despertares noturnos frequentes e dificuldade de reinício do sono, e estudos polissonográficos destes pacientes evidenciam maior densidade de despertares noturnos, maior quantidade de sono fase N1 e maior instabilidade do sono¹¹.

Muitos pacientes queixam-se de inquietação motora durante o sono, algumas parassonias do sono REM e não REM e movimentos periódicos de membros⁸.

A gravidade destas cinco manifestações clínicas – a pêntade da narcolepsia – pode ser avaliada através da Escala de Gravidade da Narcolepsia (ANEXO 2), que está em processo de validação no Brasil¹⁰. São 15 perguntas com respostas que variam de 0 a 3 ou 0 a 5. Para análise dos dados consideramos: valor total 0 a 57, leve 0 a 14, moderado 15 a 28, grave 29 a 42 e muito grave acima de 43¹⁰.

1.6. Outras manifestações clínicas

Mais da metade dos pacientes portadores de narcolepsia apresentam depressão e/ou transtorno de ansiedade¹². Desde muito cedo há problemas com horários, com pontualidade, perdem oportunidades de estudos, empregos e relacionamentos, são estigmatizados e recebem rótulos de preguiçosos e irresponsáveis.

A maioria refere queixas cognitivas, como desatenção e déficit de memória, gerando baixo rendimento acadêmico e profissional⁸.

A desregulação do controle do apetite ou compulsão alimentar, principalmente à noite, com preferência para alimentos doces e a presença de parassonia NREM – o transtorno alimentar relacionado ao sono, – podem estar presentes nos pacientes com narcolepsia. A obesidade é comum na população narcoléptica.

A Tabela 3.3 resume os principais sinais e sintomas da narcolepsia, dividindo-os pelo momento de aparecimento nas 24 horas.

Tabela 3.3 - Sinais e Sintomas da Narcolepsia.

SINAIS E SINTOMAS	
DIURNOS	NOTURNOS
Sonolência excessiva diurna	Sono fragmentado
Ataques de sono	Alucinações hipnagógicas
Comportamentos automáticos	Parassonias NREM
Alucinações hipnopômpicas	Parassonias REM (tcrem, pesadelos)



DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA NARCOLEPSIA

2.1. Dosagem do HLA DQB1*06:02 na Narcolepsia

A avaliação do alelo HLA DQB1*06:02 já esteve entre os critérios diagnósticos para narcolepsia, na ICSD (*International Classification of Sleep Disorders*) de 1997¹³. De 2005 até os dias atuais, a dosagem sérica do HLA não faz mais parte dos critérios, e sim os níveis de hipocretina no líquido cefalorraquidiano¹⁴.

A positividade para HLA-DQB1*06:02 **suporta** o diagnóstico de NT1 com um risco relativo de 5 vezes e HLA-DQB1*06:02 negativo **sugere** que o paciente não sofra de NT1. Para NT2, o risco relativo é de 3,35 vezes, sugerindo também uma associação entre ser portador de HLA-DQB1*06:02 e o desenvolvimento de NT2, embora com uma especificidade menor¹⁵. Um HLA positivo é critério de suporte diagnóstico, mas sua ausência não elimina a hipótese de NT2. O uso clínico do alelo HLA-DQB1*06:02 é limitado nos pacientes sem cataplexia, já que possui baixas sensibilidade e especificidade.

Nos pacientes com cataplexia, a tipagem de HLA deve preceder as medidas de hipocretina no LCR, pois a deficiência de hipocretina é rara em pacientes com HLA-DQB1*06:02 negativo¹⁶ e, com isto, evitar realizar exame mais invasivo e ainda pouco disponível no Brasil.

Quando se suspeitar de cataplexia de origem psicogênica, se o teste das múltiplas latências do sono for negativo, a dosagem do HLA-DQB1*06:02 deve ser indicada e, somente se esta for positiva, deve-se dosar os níveis de hipocretina¹⁷.

2.2. Hipocretina e Narcolepsia

Os primeiros estudos sobre a correlação entre a deficiência de hipocretina/orexina vieram dos modelos animais. A narcolepsia canina é sabidamente causada pela mutação em um gene que codifica o receptor da hipocretina. Já no ano 2000 começaram as pesquisas com a mensuração dos níveis de hipocretina no líquido de pacientes com narcolepsia, demonstrando uma deficiência na transmissão hipocretinérgica^{18,19}. Mignot e colaboradores analisaram o líquido de 274 pacientes em 2002 e a partir deste estudo foram categorizados parâmetros valores de normalidade²⁰.

A mensuração é realizada por técnica de radioimunoensaio. Um *cut-off* de 110 pg/ml foi determinado como valor de maior sensibilidade.

Nos casos de NT1, a sensibilidade foi de 87% e a especificidade de 99% com valores ≤ 110 pg/ml, às vezes indetectáveis. A maioria dos pacientes com NT2 ou hipersonia idiopática tem níveis normais de hipocretina 1 no líquido (>110 pg/ml).

A incorporação dos níveis de hipocretina no líquido na avaliação da narcolepsia pode melhorar o diagnóstico, particularmente diferenciando NT1 e NT2. Um líquido com níveis de hipocretina < 110 pg/ml demonstra de forma inequívoca um comprometimento de neurônios hipocretinérgicos e NT1²¹, exceto em casos de encefalites, Guillain-Barré e trauma cerebral.

Segundo critérios de ICSD, 3ª edição³, uma concentração de hipocretina no líquido mensurada por radioimunoensaio menor que 110 picogramas por ml ou $< 1/3$ do valor da padronização de adultos normais é critério diagnóstico para NT1 (Tabela 3.4).

Tabela 3.4 - Critérios diagnósticos para narcolepsia segundo a Classificação Internacional dos Transtornos do Sono, 3ª edição.

Presença de sonolência excessiva diurna com duração de pelo menos 3 meses	
NARCOLEPSIA TIPO 1	NARCOLEPSIA TIPO 2
Narcolepsia com cataplexia ou com deficiência de hipocretina	Narcolepsia sem cataplexia
Presença de 1 ou ambos os critérios abaixo:	Todos os 5 critérios abaixo devem estar presentes:
<ul style="list-style-type: none"> • Cataplexia típica e latência média do sono ≤ 8 min com 2 ou mais períodos de SOREM no TMLS • Um SOREM registrado na PSG da noite anterior pode substituir um SOREM não TMLS • Concentração de hipocretina no líquido mensurada por radioimunoensaio menor que 110 picogramas por ml ou $< 1/3$ do valor da padronização de adultos normais 	<ul style="list-style-type: none"> • Latência média do sono ≤ 8 min com 2 ou mais períodos de SOREM no TMLS • Um SOREM na noite anterior pode substituir 1 SOREM do TMLS • Cataplexia típica ausente • Hipocretina no líquido não foi medida ou é maior que 110 picogramas/ml ou $> 1/3$ do valor da padronização de adultos normais. • Hipersonolência não pode ser explicada por outras causas médias, psiquiátricas, medicações ou outros distúrbios do sono

3

DIAGNÓSTICO NEUROFISIOLÓGICO DA NARCOLEPSIA

A avaliação neurofisiológica do paciente com suspeita de narcolepsia requer avaliação poligráfica de noite inteira (polissonografia – PSG) seguida, no dia seguinte, do teste das múltiplas latências de sono (TMLS)³. Estes exames devem ser realizados com muito rigor técnico, com intuito de evitar falsos resultados.

Alguns cuidados indispensáveis prévios ao registro de PSG seguido de TMLS, para um resultado válido e confiável³:

- o paciente não deve estar fazendo uso de drogas que interfiram no sono. Os medicamentos supressores do sono REM devem ser suspensos por um período de 14 dias ou o equivalente a cinco vezes a duração da meia-vida da droga;
- monitorar o sono por pelo menos duas semanas antes do teste com diários de sono ou preferencialmente actigrafia, com intuito de se afastar sono insuficiente e distúrbios de ritmo circadiano. É fundamental que, nas semanas anteriores ao exame, o paciente venha num regime regular de sono, idealmente férias, respeitando a quantidade necessária para a faixa etária;
- a polissonografia deve idealmente ser na noite precedente ao teste das múltiplas latências de sono, com tempo mínimo total de sono de sete horas².

3.1. Polissonografia

A polissonografia (PSG) é um termo que se refere ao registro simultâneo de determinadas variáveis fisiológicas durante o período principal de sono²². O exame deve ser realizado em laboratório de sono sob supervisão de pessoal técnico e de médicos habilitados em polissonografia. O tempo de registro deve ser de acordo com o habitual do paciente para evitar privação de sono, devendo ser monitorizados os seguintes parâmetros: eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma da região submentoniana e músculos tibiais anteriores, sensores de fluxo aéreo nasal e oral, bem como transdutor de pressão nasal (cânula), além de cintas de esforço respiratório torácico e abdominal, bem como oximetria digital, ronco, eletrocardiograma e posição corporal²³.

Estas variáveis são monitorizadas durante toda a noite de acordo com a elaboração de um programa de registro definido previamente, baseado nos dados clínicos do paciente e nos métodos de registro disponíveis no laboratório.

3.1.1. Indicação da PSG

A PSG seguida do TMLS é mandatória na investigação das hipersonias^{24,25}. A PSG é necessária não só para o diagnóstico da narcolepsia, mas também para o diagnóstico diferencial e de comorbidades associadas, como apneia do sono, movimentos periódicos de membros, entre outros²⁵.

3.1.2. Interpretação e achados da PSG

A arquitetura e o padrão do sono na narcolepsia costumam mostrar²⁶⁻²⁸:

- eficiência de sono normal nos pacientes mais jovens ou com início dos ataques de cataplexia mais recentes, podendo estar reduzida em pessoas com mais tempo de quadro clínico ou pessoas mais velhas;
- latência de sono NREM abaixo de 10 minutos;
- latência de sono REM abaixo de 10 minutos: 40% dos casos;
- latência de sono REM abaixo de 60 minutos: 75% dos casos;
- latência de sono REM acima de 100 minutos: 10% dos casos;
- aumento do número de despertares;
- aumento do número de transições entre os estágios de sono e vigília;
- aumento de tempo acordado após o início do sono;
- aumento de estágio N1.

Outros achados polissonográficos anormais que podem ocorrer na narcolepsia incluem²⁹⁻³¹ aumento da densidade de movimentos oculares durante o sono REM, sono REM sem atonia (SREMSA) e atividade fásica no EMG de mento. Estes achados são mais prevalentes na população de narcolépticos do que na população geral.

Excesso de atividade fásica muscular durante o sono REM registrada no canal de mento é observado em 50 a 70% dos pacientes.

3.2. Teste das Múltiplas Latências do Sono (TMLS)

3.2.1. Normatização do TMLS

O TMLS consiste de 5 oportunidades oferecidas ao paciente para dormir em intervalos de 2 horas, durante o principal período habitual de vigília. É realizado em laboratório do sono durante o dia seguinte à PSG, devendo ser iniciado em torno de 90 a 180 minutos após o despertar do paciente²⁴. Um TMLS com apenas 4 oportunidades de sono pode ser feito, mas não tem validade diagnóstica para narcolepsia a menos que ocorram 2 SOREMP (*sleep-onset REM period*).

3.2.2. Indicações do TMLS

O TMLS é indicado como parte da avaliação laboratorial em todos os pacientes com suspeita de narcolepsia para confirmação do diagnóstico³². Pode estar indicado como parte da avaliação de pacientes com suspeita de hipersonia idiopática para ajudar na diferenciação desta entidade com a narcolepsia.

3.2.3. Preparação para o TMLS

O TMLS deve ser realizado segundo diretrizes definidas pela força-tarefa da AASM³⁶. A padronização das condições do teste é crítica para a obtenção de resultados válidos.

Uma PSG realizada na noite que antecede ao TMLS é necessária para se documentar a quantidade noturna de sono e avaliar a distribuição dos estágios de sono (arquitetura do sono)²⁴.

O TMLS não deve ser realizado após uma polissonografia do tipo *split-night*.

Pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) em tratamento com aparelho de pressão positiva podem ou não utilizar o aparelho de CPAP durante os testes, sendo esta uma decisão baseada em julgamento clínico.

O paciente deve descontinuar qualquer medicação que interfira com a latência do sono (estimulantes, hipnóticos, anti-histamínicos) ou com a latência de sono REM (antidepressivos) por pelo menos 15 dias antes do estudo ou pelo período de cinco vezes a meia-vida da substância ou de seu metabólito de ação mais prolongada²⁴. Se isto não for clinicamente possível, a melhor opção é manter uma dose estável da medicação. A retirada abrupta de medicações pode resultar em efeito de rebote de sono REM durante o dia, causando resultado falso positivo. Dosagens de drogas na urina podem ser necessárias para se assegurar que a sonolência avaliada no teste não seja medicamentosa.

O teste não é validado para crianças com idade inferior a 8 anos.

3.2.4. Durante o exame

A temperatura do quarto deve ser adequada ao maior conforto do paciente. Os quartos devem ser silenciosos e com potencial para ficarem totalmente escuros durante o teste.

O paciente deve vestir roupas de trabalho ou diurnas e não pijamas. Antes de cada registro deve-se perguntar ao paciente sobre a necessidade de usar o banheiro e se quer modificar alguma coisa no ambiente para seu maior conforto. O paciente então se prepara para se deitar retirando os sapatos e cintos e afrouxando roupas apertadas.

Telefones celulares e bips não são permitidos no quarto de dormir. O paciente deve se abster de ingerir bebidas cafeinadas e evitar a exposição à luz solar.

O paciente deve estar na cama 5 minutos antes do início do registro.

Antes de cada teste, o técnico realiza a calibração biológica, que inclui pedir ao paciente que permaneça deitado quieto por 30 segundos com os olhos abertos e 30 segundos com os olhos fechados. Deve então olhar para a direita e para a esquerda por 2 vezes sem movimentar a cabeça, piscar 5 vezes e apertar os dentes. Trinta segundos antes do início de cada registro o paciente é orientado a se acomodar na cama confortavelmente para dormir: “Por favor, deite-se tranquilamente em uma posição confortável, mantenha seus olhos fechados e não resista ao sono.” O técnico então apaga a luz e marca o início do exame registrando luzes apagadas.

O ambiente do teste deve ser tranquilo e livre de ruídos gerados por elevadores, telefones, sirenes e outros e o mínimo de luz possível deve ser permitido no quarto do teste.

3.2.5. Intervalo entre testes

Durante os intervalos entre os testes, todos os cuidados devem ser adotados para que o paciente permaneça fora da cama e acordado. Isto geralmente requer a vigilância de um funcionário do laboratório para assegurar que nenhum cochilo ocorra entre os horários programados.

O fumo deve ser evitado nos 30 minutos antes do início de cada registro e atividade física vigorosa deve ser evitada durante todo o período do teste.

Atividades estimulantes devem ser interrompidas 15 minutos antes de cada teste.

Substâncias estimulantes de qualquer espécie devem ser evitadas. Atividade física vigorosa e exposição à luz solar nos intervalos também devem ser evitadas.

Recomenda-se que o paciente se alimente uma hora antes do primeiro teste e imediatamente após o segundo teste, com refeições leves.

3.2.6. Montagem

A montagem convencional de registro do TMLS inclui derivações de EEG (eletrodos frontais, centrais e occipitais bilaterais, referenciados com eletrodos posicionados na mastoide contralateral), registro dos movimentos oculares esquerdo e direito e eletromiograma mentoniano ou submentoniano²⁴.

Os eletrodos colocados nos músculos tibiais anteriores e todos os sensores respiratórios necessários para a realização da polissonografia são removidos, visando aumentar o conforto do paciente para facilitar o início do sono.

3.2.7. Parâmetros para interpretação e finalização de cada registro

Em cada teste, são consideradas a latência do sono (definida como o tempo decorrido entre o apagar das luzes e a primeira época de qualquer estágio de sono) e a presença de SOREMP (definida como a presença de sono REM nos primeiros 15 minutos do sono, em épocas de 30 segundos)²⁴.

A latência de sono REM é definida como o tempo decorrido da primeira época de sono ao tempo da primeira época de sono REM, independentemente dos estágios de sono ou de vigília entre estas duas épocas.

Cada registro é interrompido após 20 minutos se o paciente não dormir e a latência de sono nestes casos é definida como sendo de 20 minutos. Caso o paciente atinja qualquer estágio de sono durante o registro, o teste pode ser mantido por mais 15 minutos, contados a partir da primeira época de sono, para se detectar a ocorrência ou não de sono REM²⁴.

3.2.8. Interpretação do TMLS

Em cada registro mede-se a latência do sono e a latência média de sono é a média aritmética da soma das latências de cada um dos cinco registros. Também são contados os episódios de sono REM.

Na terceira edição da ICSD, a latência média de sono é considerada anormal quando inferior ou igual a 8 minutos, sendo necessária a presença de dois ou mais episódios de sono REM para o diagnóstico polissonográfico de narcolepsia³.

Um TMLS considerado negativo para narcolepsia não descarta definitivamente o diagnóstico, devendo ser repetido se a suspeita clínica de narcolepsia for forte e tomando-se todas as precauções já descritas anteriormente para evitar falsos negativos³².

Os SOREMPs não ocorrem apenas na narcolepsia e, portanto, é importante descartar ou tratar outras doenças antes de avaliar o achado de SOREMP para sustentar o diagnóstico de narcolepsia. Exemplo de doença associada com a presença de SOREMP é a SAOS ou qualquer outra condição que possa reduzir a quantidade noturna do sono REM, causando, portanto, um aumento da pressão de sono REM durante o teste das múltiplas latências do sono (falso positivo)³².

3.2.9. Relatório do TMLS

O relatório do TMLS deve incluir a hora de início e de término de cada registro, a latência do início de sono medida a partir das luzes apagadas, a latência média do início do sono e o número de SOREMP.

Alterações do protocolo padrão devem ser documentadas pelo técnico para revisão do especialista que interpretará o exame e o relatório final deve incluir quaisquer alterações e como estas podem afetar os resultados.

Exemplos de gráficos de registro de polissonografia seguido de TMLS de pacientes narcolépticos aparecem nas Figuras 3.1 e 3.2.

Figura 3.1 - Hipnograma (Polissonografia Noturna e TMLS).

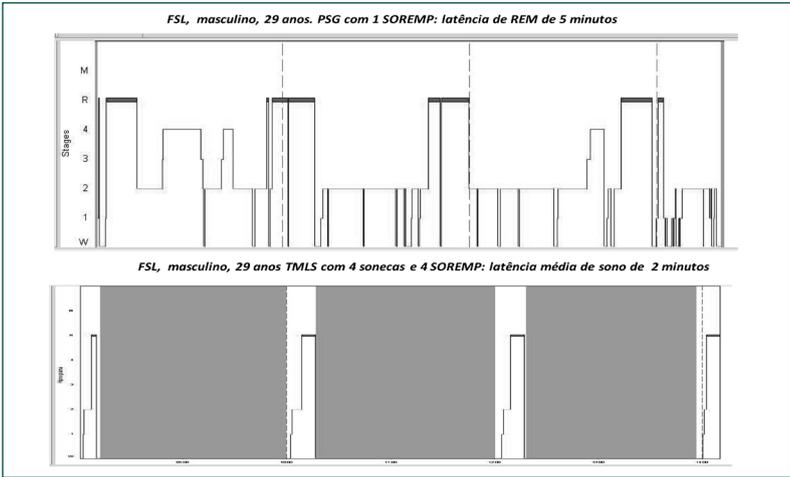
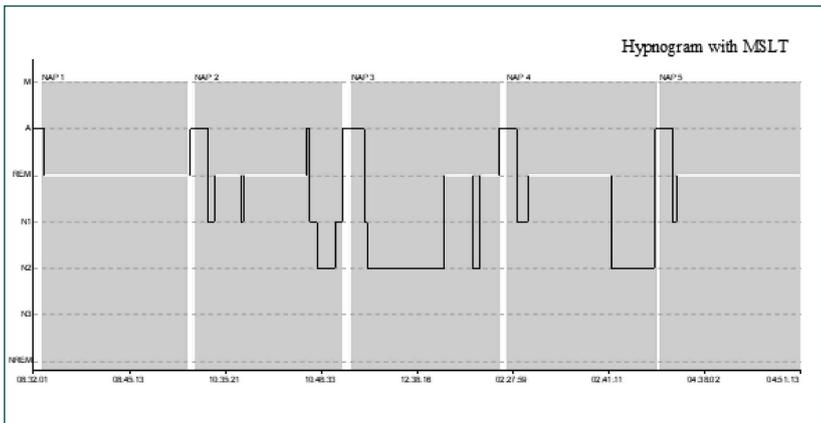


Figura 3.2. Hipnograma do TMLS com 5 SOREMPs.



3.2.10. Repetição do TMLS

Uma reavaliação pelo TMLS pode estar indicada nas seguintes situações²⁴:

- a) quando o teste inicial é afetado por circunstâncias externas ou quando as condições do estudo foram inapropriadas;
- b) quando achados ambíguos ou não interpretáveis estão presentes;
- c) quando o paciente tem a suspeita clínica de narcolepsia, porém um ou mais TMLS anteriores não mostraram a confirmação neurofisiológica.

3.2.11. Condições que podem afetar a validade do TMLS²⁴

- Sono insuficiente na noite ou semana anterior ao teste;
- realização do teste em horário diferente do período habitual de vigília do paciente (por exemplo, devido a transtorno de ritmo circadiano ou a trabalho de turno);
- barulho excessivo ou extremos de temperatura no ambiente de teste – uso de medicações que podem alterar a arquitetura do sono e a latência para o sono REM;
- atividades estimulantes ou eventos desagradáveis ocorrendo entre os registros;
- detecção de patologias do sono (por exemplo SAOS) na polissonografia noturna que levem ao aumento de pressão para sono REM no dia seguinte.

3.2.12. Conclusões da avaliação neurofisiológica

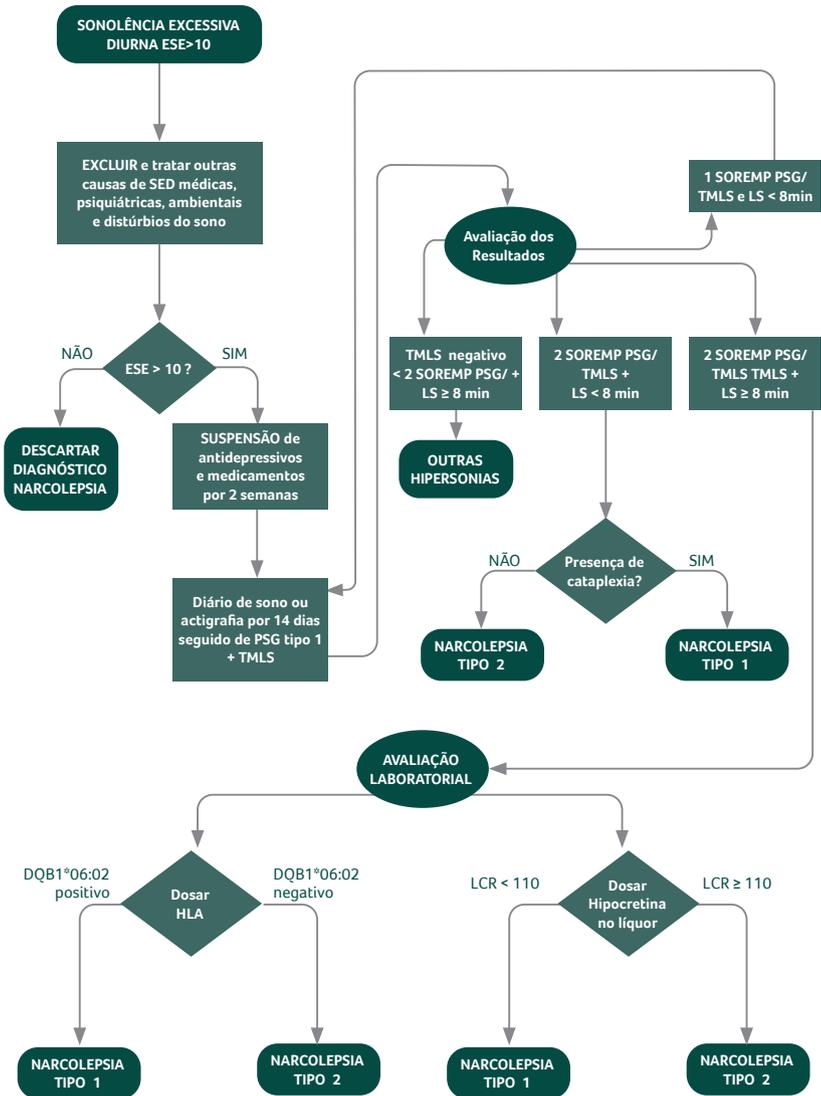
A PSG e o TMLS são úteis para se confirmar o diagnóstico de narcolepsia. Se a repetição da PSG seguida do TMLS mostrar a inexistência de dados positivos em diferentes ocasiões, isto exclui o diagnóstico de sonolência excessiva devido à narcolepsia.



CONSIDERAÇÕES GERAIS

O diagnóstico da narcolepsia pode ser complexo, particularmente os casos sem cataplexia ou com a clínica frustrada de cataplexia. Abaixo estão listadas condições clínicas associadas a cada tipo de narcolepsia (Tabela 3.4), bem como o fluxoograma da Figura 3.3 de raciocínio clínico para elucidação diagnóstica²¹.

Figura 3.3 - Fluxograma para diagnóstico/investigação de narcolepsia.



*Se disponível, preferência por dosagem de Hct. Caso não disponível, realizar tipagem de HLA sérica.

Referências bibliográficas

1. Plazzi, G., Serra, L. & Ferri, R. Nocturnal aspects of narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med Rev* 12, 109-128, doi:10.1016/j.smr.2007.08.010 (2008).
2. Lammers, G. J. et al. Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: A reappraisal by European experts. *Sleep Med Rev* 52, 101306, doi:10.1016/j.smr.2020.101306 (2020).
3. International classification of sleep disorders - third edition (ICSD-3). *American Academy of Sleep Medicine* (2014).
4. Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540-545, doi:10.1093/sleep/14.6.540 (1991).
5. Gordon, M. C. Age and performance differences of male patients on modified stanford hypnotic Susceptibility Scales. *Int J Clin Exp Hypn* 20, 152-155 (1972).
6. Ohayon, M. M., Priest, R. G., Caulet, M. & Guilleminault, C. Hypnagogic and hypnopompic hallucinations: pathological phenomena? *Br J Psychiatry* 169, 459-467, doi:10.1192/bjp.169.4.459 (1996).
7. Aldrich, M. S. Narcolepsy. *N Engl J Med* 323, 389-394, doi:10.1056/NEJM199008093230606 (1990).
8. Reading, P. J. Update on narcolepsy. *J Neurol* 266, 1809-1815, doi:10.1007/s00415-019-09310-3 (2019).
9. Gomes, A. c. D. *Tradução e validação para a Língua Portuguesa do Brasil do questionário de cataplexia de Stanford.*, UNIFESP, (dezembro 2020).
10. Pimentel Filho, L. H., Frange, C. & Coelho, F. M. S. Narcolepsy Severity Scale: experience of a Brazilian Sleep Center. *Sleep*, doi:10.1093/sleep/zsaa113 (2020).
11. Roth, T. et al. Disrupted nighttime sleep in narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 9, 955-965, doi:10.5664/jcsm.3004 (2013).
12. Fortuyn, H. A. et al. Anxiety and mood disorders in narcolepsy: a case-control study. *Gen Hosp Psychiatry* 32, 49-56, doi:10.1016/j.genhosppsych.2009.08.007 (2010).
13. in *American Sleep Disorders Association* 39-43 (Rochester, 1997).
14. The International Classification of Sleep Disorders: diagnostic and coding manual, revised, second edition. *American Sleep Disorders Association*, 79-93 (2005).
15. Capittini, C. et al. Correlation between HLA-DQB1*06:02 and narcolepsy with and without cataplexy: approving a safe and sensitive genetic test in four major ethnic groups. A systematic meta-analysis. *Sleep Med* 52, 150-157, doi:10.1016/j.sleep.2018.08.024 (2018).
16. Knudsen, S., Jennum, P. J., Alving, J., Sheikh, S. P. & Gammeltoft, S. Validation of the ICSD-2 criteria for CSF hypocretin-1 measurements in the diagnosis of narcolepsy in the Danish population. *Sleep* 33, 169-176, doi:10.1093/sleep/33.2.169 (2010).

17. Bourgin, P., Zeitzer, J. M. & Mignot, E. CSF hypocretin-1 assessment in sleep and neurological disorders. *Lancet Neurol* 7, 649-662, doi:10.1016/S1474-4422(08)70140-6 (2008).
18. Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., Lammers, G. J. & Mignot, E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 355, 39-40, doi:10.1016/S0140-6736(99)05582-8 (2000).
19. Ripley, B. et al. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 57, 2253-2258, doi:10.1212/wnl.57.12.2253 (2001).
20. Mignot, E. et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 59, 1553-1562, doi:10.1001/archneur.59.10.1553 (2002).
21. Schneider, L. & Mignot, E. Diagnosis and Management of Narcolepsy. *Semin Neurol* 37, 446-460, doi:10.1055/s-0037-1605554 (2017).
22. Kushida, C. A. et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 28, 499-521, doi:10.1093/sleep/28.4.499 (2005).
23. Berry RB, Q. S., Abreu AR, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.6. *American Academy of Sleep Medicine*. (2020).
24. Littner, M. R. et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep* 28, 113-121, doi:10.1093/sleep/28.1.113 (2005).
25. Billiard, M. Diagnosis of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. An update based on the International classification of sleep disorders, 2nd edition. *Sleep Med Rev* 11, 377-388, doi:10.1016/j.smrv.2007.04.001 (2007).
26. Broughton, R. et al. Ambulatory 24 hour sleep-wake monitoring in narcolepsy-cataplexy compared to matched controls. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 70, 473-481, doi:10.1016/0013-4694(88)90145-9 (1988).
27. Montplaisir, J. et al. Twenty-four-hour recording in REM-narcoleptics with special reference to nocturnal sleep disruption. *Biol Psychiatry* 13, 73-89 (1978).
28. Montplaisir, J. & Godbout, R. Nocturnal sleep of narcoleptic patients: revisited. *Sleep* 9, 159-161, doi:10.1093/sleep/9.1.159 (1986).
29. Vankova, J., Nevsimalova, S., Sonka, K., Spackova, N. & Svejdoma-Blazejova, K. Increased REM density in narcolepsy-cataplexy and the polysymptomatic form of idiopathic hypersomnia. *Sleep* 24, 707-711, doi:10.1093/sleep/24.6.707 (2001).
30. Dauvilliers, Y. et al. Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy. *J Sleep Res* 16, 333-339, doi:10.1111/j.1365-2869.2007.00601.x (2007).
31. Dauvilliers, Y. et al. REM sleep characteristics in narcolepsy and REM sleep behavior disorder. *Sleep* 30, 844-849, doi:10.1093/sleep/30.7.844 (2007).
32. Arand, D. et al. The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep* 28, 123-144, doi:10.1093/sleep/28.1.123 (2005).

ANEXO 1

Questionário de cataplexia de Stanford

Você apresenta ou já apresentou episódios de fraqueza nas suas pernas ou seus joelhos já falharam durante as situações seguintes? Marque SIM ou NÃO com um (x)

	SIM	NÃO
1. Quando você ri		
2. Quando está com raiva		
3. Quando está animado(a)		
4. Quando está surpreso(a)		
5. Quando se lembra de um momento feliz		
6. Quando se lembra de um evento emocionante		
7. Quando você precisa responder rapidamente numa situação engraçada e descontraída		
8. Quando está envergonhado(a)		
9. Quando você dá broncas em crianças		
10. Quando você tem relação sexual		
11. Durante atividades esportivas		
12. Depois de atividades esportivas		
13. Quando você está exaltado(a) / eufórico(a)		
14. Quando você está estressado(a)		
15. Quando você está assustado(a)		
16. Quando você está tenso(a)		
17. Enquanto você está jogando um jogo animado		
18. Quando você tem um pensamento ou momento romântico		
19. Quando você conta ou ouve uma piada		
20. Quando você é sensibilizado(a) por algo emotivo		
21. Outra (por favor descreva)		

22. Se você marcou SIM na tabela, por favor escreva no espaço abaixo o número correspondente a DUAS situações da TABELA 1 a 21 que estão MAIS COMUMENTE ASSOCIADAS a FRAQUEZA NAS PERNAS OU FALHA NOS JOELHOS. Por exemplo, se você apresentou mais comumente fraqueza nas pernas e falha do joelho quando estava contando piada ou surpreso, responda como: 19 e 4.

_____ e _____ (NÚMEROS DA TABELA 1 a 21)

23. Se você marcou SIM na tabela, qual frase melhor descreve esses episódios de fraqueza nas PERNAS E/OU JOELHOS? Marque com um (x)

- () a fraqueza muscular sempre afeta as duas pernas ou os dois joelhos (os dois lados juntos)
- () a fraqueza muscular sempre afeta uma perna ou um joelho (de um lado só)
- () a fraqueza muscular pode afetar as duas pernas ou os dois joelhos ou um lado só (algumas vezes envolve os dois lados e algumas vezes apenas um lado)

24. Você já apresentou fraqueza ou queda da MANDÍBULA durante uma das situações da TABELA 1-21?
SIM () ou NÃO ()

Se **SIM**, escreva no espaço abaixo os números que correspondem a duas situações das listadas acima (1-21) que mais frequentemente estão associadas com fraqueza ou queda da mandíbula.
_____ e _____ (NÚMEROS DA TABELA 1 a 21)

25. Você já apresentou fraqueza com queda da CABEÇA E/OU OMBROS durante uma daquelas situações da TABELA 1-21?
SIM () ou NÃO ()

Se **SIM**, escreva no espaço abaixo os números que correspondem a duas situações das listadas acima (1-21) que mais frequentemente estão associadas com queda da cabeça e/ou ombros.
_____ e _____ (NÚMEROS DA TABELA 1 a 21)

26. Você já deixou cair objetos das MÃOS ou sentiu fraqueza nos BRAÇOS durante uma das situações da TABELA 1-21?
SIM () ou NÃO ()

Se **NÃO**, vá para a questão 28. Se **SIM**, escreva no espaço abaixo os números que correspondem a duas situações da tabela (1-21) que mais comumente estão associadas com deixar cair abruptamente objetos das mãos ou fraquezas nos braços.
_____ e _____ (NÚMEROS DA TABELA 1 a 21)

27. Qual frase abaixo melhor descreve seus episódios de fraqueza muscular nas MÃOS OU BRAÇOS. Marque com um (x)

- () a fraqueza muscular sempre afeta ambas as mãos/braços
- () a fraqueza muscular sempre afeta apenas uma mão/braço
- () a fraqueza muscular pode afetar apenas uma ou ambas as mãos/braços (algumas vezes, envolve os dois lados e algumas vezes apenas um lado)

28. Você já apresentou a FALA ENROLADA durante uma das situações listadas acima (1-21)? Se SIM, escreva no espaço abaixo os números que correspondem a duas situações da TABELA 1-21 que mais comumente estão associadas com a fala enrolada.
_____ e _____ (NÚMEROS DA TABELA 1 a 21)

29. Você já CAIU AO CHÃO E TEVE DIFICULDADES DE MOVER O CORPO TODO (ficou paralisado(a)) durante uma das situações da TABELA 1-21?
SIM () ou NÃO ()

Se **SIM**, escreva no espaço abaixo os números que correspondem a DUAS situações da TABELA 1-21 que mais frequentemente estão associadas com cair ao chão e ter dificuldades de se mover.
_____ e _____ (NÚMEROS DA TABELA 1 a 21)

**Se você respondeu NÃO para TODAS as perguntas até agora,
não precisa continuar, PODE PARAR de responder**

30. Se você respondeu SIM para alguma das questões acima (1-29), por favor escreva abaixo 3 situações da TABELA 1-21, que são os principais gatilhos para um episódio de fraqueza afetando QUALQUER PARTE NO SEU CORPO, e dê um exemplo de um episódio de fraqueza muscular que você viveu durante cada situação.

a. _____ (situação mais associada com episódio de fraqueza muscular)

Exemplo: _____

b. _____ (segunda situação mais associada com episódio de fraqueza muscular)

Exemplo: _____

c. _____ (terceira situação mais associada com episódio de fraqueza muscular)

Exemplo: _____

31. Quanto tempo geralmente dura a fraqueza muscular ou paralisia? Marque com um (x).

- 5 segundos a 30 segundos 30 segundos a 2 minutos
 2 minutos a 10 minutos mais de 10 minutos

32. Com que frequência você apresenta um desses episódios de fraqueza muscular? Marque com um (x).

- 1 ou mais vezes por dia várias vezes por semana uma vez por semana
 uma vez por mês uma vez por ano ou menos

Para as questões de 33 a 41, por favor marque uma única resposta com um (x), que melhor corresponde aos seus episódios de fraqueza muscular.

33. Durante os episódios de fraqueza muscular, você consegue ouvir?

- sempre às vezes raramente nunca não tenho certeza

34. Durante os episódios de fraqueza muscular, você consegue ver?

- sempre às vezes raramente nunca não tenho certeza

35. Durante os episódios de fraqueza muscular, sua visão fica embaçada?

- sempre às vezes raramente nunca não tenho certeza

36. Durante os episódios de fraqueza muscular, você sonha?

- sempre às vezes raramente nunca não tenho certeza

37. Durante os episódios de fraqueza muscular, você dorme?

- sempre às vezes raramente nunca não tenho certeza

38. Durante os episódios de fraqueza muscular, você perde controle da bexiga (perde urina)?

- sempre às vezes raramente nunca não tenho certeza

39. Durante os episódios de fraqueza muscular, você perde controle das fezes?

- sempre às vezes raramente nunca não tenho certeza

40. Durante os episódios de fraqueza muscular, você desmaia?

- sempre às vezes raramente nunca não tenho certeza

41. Durante os episódios de fraqueza muscular, você tem tempo suficiente para se sentar ou segurar em algo para evitar a queda?

- sempre às vezes raramente nunca não tenho certeza

- () Imipramina (Tofrani[®], Imipra[®], Ditisan[®], Madalon[®])
- () Desipramina (Norpramin[®])
- () Fluoxetina (Prozac[®], Daforin[®])
- () Sertralina (Asserr[®], Sercerin[®], Serenata[®], Tolrest[®] ou Zoloft[®])
- () Citalopram (Citagranv, Denyl[®], Cipramil[®], Procimax[®], Cipran[®], Celexa[®], Pram[®], Cittá[®], Alcytam[®], Maxapran[®])
- () Escitalopram (Lexapro[®], Exodus[®], Espran[®], Reconter[®], Neuropan[®], Nexipran[®], Sedapan[®], Vidapran[®])
- () Trazodona (Donaren[®], Triticum[®], Loredon[®])
- () Venlafaxina (Efexor[®], Alenthus[®], Venlift[®], Venlaxin[®])
- () Mirtazapina (Remeron[®], Zispin[®], Avanza[®], Norset[®], Remergil[®], RemeronSoltab[®], Menelat[®], Razapina[®])
- () L- Carnitina
- () Outros (especifique) _____

51. Se uma ou mais medicações melhoraram seus episódios de fraqueza muscular, mas posteriormente você parou de tomá-las, por favor liste abaixo o(s) nome(s) da(s) medicação(ões) suspensa(s) e a razão da suspensão (ex.: se você teve algum efeito colateral ou se ela não teve efeito).

ANEXO 2

Escala de gravidade de narcolepsia

Tendo em consideração os sintomas apresentados no último mês.

1. Você tem ataques de sono irresistível (cochilos inesperados) durante o dia?

- | | |
|-------------------|----------------------|
| 5 () > 1 por dia | 4 () > 1 por semana |
| 3 () > 1 por mês | 2 () > 1 por ano |
| 1 () < 1 por ano | 0 () nunca |

2. Você tem receio (preocupação) de cochilar sem perceber, brutalmente (de uma hora pra outra)?

- | | |
|--------------------------|---------------------|
| 3 () tenho muito receio | 2 () tenho receio |
| 1 () pouco receio | 0 () nenhum receio |

3. Seus ataques de sono irresistível (cochilos inesperados) são um incômodo para seu trabalho/estudo/atividade do dia a dia?

- | | |
|---------------------------------|---|
| 3 () incômodo muito importante | 2 () incômodo importante |
| 1 () incômodo pouco importante | 0 () nenhum incômodo/não tenho episódios de sono irresistíveis |

4. Seus ataques de sono irresistível (cochilos inesperados) representam um incômodo para sua vida com família e amigos?

- | | |
|---------------------------------|---|
| 3 () incômodo muito importante | 2 () incômodo importante |
| 1 () incômodo pouco importante | 0 () nenhum incômodo/não tenho episódios de sono irresistíveis |

5. Após um cochilo, como você se sente geralmente?

- | | | |
|---|----------------|----------------------|
| 0 () totalmente descansado/não tenho episódios de cochilos | | |
| 1 () descansado | 2 () fatigado | 3 () muito fatigado |

6. Após um cochilo, quanto tempo mínimo até acontecer um novo ataque de sono irresistível (cochilo inesperado)?

- | | |
|-------------------------|--------------------------------|
| 5 () < 1 hora | 4 () entre 1 e 3 horas |
| 3 () entre 3 e 6 horas | 2 () entre 6 e 8 horas |
| 1 () > 8 horas | 0 () sem cochilos inesperados |

7. Seus ataques de sono irresistível (cochilos inesperados) trazem desconforto para dirigir?

- | | |
|------------------------------------|--|
| 3 () desconforto muito importante | 2 () desconforto importante |
| 1 () desconforto pouco importante | 0 () nenhum desconforto/eu não dirijo |

8. Com que frequência você tem ataques de cataplexia generalizada desencadeada por emoções (rir, prazer intenso, surpresa) (cataplexia = perda de força muscular)?

- | | |
|----------------------------|---|
| 5 () > 1 episódio por dia | 4 () > 1 episódio por semana |
| 3 () > 1 episódio por mês | 2 () > 1 episódio por ano |
| 1 () < 1 episódio por ano | 0 () nunca/não tenho cataplexia generalizada |

9. Com que frequência você tem ataque de cataplexia parcial (rosto, pescoço, braço, Joelho) desencadeada por emoções?

- | | |
|----------------------------|--|
| 5 () > 1 episódio por dia | 4 () > 1 episódio por semana |
| 3 () > 1 episódio por mês | 2 () > 1 episódio por ano |
| 1 () < 1 episódio por ano | 0 () nunca/não tenho cataplexia parcial |

10. Esses ataques de cataplexia trazem desconforto no trabalho, lazer, convivência com amigos e família?

- 3 () desconforto muito importante 2 () desconforto importante
1 () desconforto pouco importante 0 () nenhum desconforto/ não tenho cataplexia

11. Com que frequência você tem alucinações no momento de dormir ou ao despertar?

- 5 () > 1 episódio por dia 4 () > 1 episódio por semana
3 () > 1 episódio por mês 2 () > 1 episódio por ano
1 () < 1 episódio por ano 0 () nunca/não tenho alucinações

12. Essas alucinações causam desconforto?

- 3 () desconforto muito importante 2 () desconforto importante
1 () desconforto pouco importante 0 () não causam desconforto/ não tenho alucinações

13. Com que frequência você tem paralisia do sono no momento de dormir ou ao despertar? (paralisia do sono: fraqueza temporária de todo o corpo logo ao acordar ou no início do sono)

- 5 () > 1 episódio por dia 4 () > 1 episódio por semana
3 () > 1 episódio por mês 2 () > 1 episódio por ano
1 () < 1 episódio por ano 0 () nunca/não tenho paralisia do sono

14. Essas paralisias causam desconforto?

- 3 () desconforto muito importante 2 () desconforto importante
1 () desconforto pouco importante 0 () nenhum desconforto/ não tenho paralisia do sono

15. Seu sono da noite é perturbado?

- 3 () muito perturbado 2 () perturbado
1 () pouco perturbado 0 () não é perturbado

Capítulo **4**

NARCOLEPSIA: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Coordenador

R. Nonato D. Rodrigues

Colaboradores

Geraldo Nunes Vieira Rizzo
Márcio Luciano Souza Bezerra

Antes de começar a se pensar em diagnosticar uma doença crônica e rara como a narcolepsia, é necessário delimitar a abrangência e o significado da queixa “sonolência”. Infelizmente, muitos indivíduos não entendem o que estão a sentir e, por isso, não o definem claramente. Desta forma, o primeiro passo é estabelecer o que o paciente apresenta: fadiga ou sonolência? A confusão entre os dois termos é comum.

Na verdade, deve-se entender sonolência como a incapacidade de permanecer acordado quando se deveria, enquanto fadiga é a absoluta falta de energia ou o esgotamento, frequentemente associados à apatia¹. Evidentemente, o indivíduo fatigado pode manter-se mais tempo no leito e conseqüentemente cair no sono sem que a sonolência seja “excessiva”.

A determinação da sonolência excessiva vem inicialmente pelo interrogatório: o paciente encontra-se sonolento ou chega mesmo a cochilar durante o dia, em situações nas quais habitualmente não se dormiria, em particular quando executa uma tarefa importante ou perigosa?

Uma breve história dos hábitos de sono pode ajudar, encontrando características específicas de estilo de vida ou de ambiente (horários de sono desregrados, criança pequena na casa, ambiente de sono hostil) ou ainda comorbidades (dor, asma, noctúria) responsáveis por um sono de baixa qualidade ou duração¹.

Dentro dos quadros patológicos comórbidos há que se investigar também o uso eventual de medicações que possam interferir direta ou indiretamente no sono noturno ou gerar sonolência diurna (antidepressivos sedativos, anti-histamínicos, antieméticos, betabloqueadores).

No entanto, na ausência dos elementos listados acima, pode-se estar diante de transtornos outros que merecem estudo específico com profissional habilitado em Medicina do Sono. Assim, dentre as causas mais frequentes de sonolência excessiva diurna (SED), podemos encontrar as que interrompem ou fragmentam o sono noturno, como o Transtorno de Insônia, a Síndrome da Apneia Obstrutiva de Sono (SAOS) ou os Transtornos de Movimento durante o Sono (Doença de Willis Ekbom ou Síndrome de Movimentos Periódicos de Membros)². De outra parte, temos as Hipersonias Recorrentes, derivadas de alterações intrínsecas ao Sistema Nervoso Central². Discutiremos mais detalhadamente estas últimas em razão de sua relevância para o diagnóstico diferencial da narcolepsia.

Também foram incluídos no texto desta seção, por sua frequência e importância em nossa sociedade tecnológica e competitiva, a Síndrome do Sono Insuficiente de Origem Comportamental e a Hipersonia associada a Transtornos do Humor.



HIPERSONIA ASSOCIADA À SÍNDROME DO SONO INSUFICIENTE DE ORIGEM COMPORTAMENTAL

Esse transtorno de sono também é conhecido como *síndrome do sono insuficiente induzido pelo comportamento, sono noturno insuficiente, privação crônica de sono e restrição de sono*.

Segundo a Classificação Internacional dos Transtornos de Sono, em sua terceira edição², deve preencher os seguintes critérios:

- A.** O paciente tem períodos diários de sono irrepresível ou lapsos de sono diurnos ou, em casos de crianças, queixa de anormalidades de comportamento atribuídas à sonolência.
- B.** O tempo de sono do paciente é mais curto do que o esperado para sua idade.
- C.** O padrão de tempo curto de sono ocorre na maioria dos dias, por pelo menos 3 meses.
- D.** O tempo de sono é encurtado pelo paciente com o uso de despertador ou sendo acordado por alguém e, geralmente, dorme mais quando essas medidas não são usadas.
- E.** A extensão do tempo total de sono resulta no término da sonolência.
- F.** Os sintomas não são explicados por algum outro transtorno de sono não tratado, efeitos de drogas ou medicamentos ou por outra doença médica, mental ou neurológica.

Os sintomas da síndrome do sono insuficiente e/ou privação do sono são diferentes entre adultos e crianças/adolescentes. Enquanto os adultos apresentam sonolência excessiva diurna, irritabilidade e fadiga, as crianças têm hiperatividade, alteração na curva do crescimento e baixa estatura e os adolescentes apresentam sonolência e baixo rendimento escolar.

Ao falarmos em quantidade insuficiente de sono, é importante que saibamos qual a quantidade prevista nas várias faixas etárias. A *National Sleep Foundation* (NSF) recomenda uma média entre 7 e 9 horas de sono para indivíduos com idade entre 18 e 64 anos, de 8 a 10 horas para adolescentes entre 14 e 17 anos, de 9 a 11 horas para crianças em idade escolar e de 10 a 13 horas para crianças no período pré-escolar.

A síndrome do sono insuficiente vem se tornando uma epidemia no mundo moderno. Dorme-se muito menos do que no início do século passado. Vive-se numa sociedade 24 horas, com excesso de atividades e de estímulos, especialmen-

te os eletrônicos à noite. Só depois de se realizar tudo o que se quer, aí sim se decide ir dormir. Entretanto, isso não funciona como um botão *on-off*. Quanto mais estímulos à noite, mais dificuldade para dormir, menos horas de sono noturno e mais sonolência diurna³. O impacto da restrição de sono pode ser observado em vários campos⁴.

No que se refere ao “mundo” dos adolescentes, podemos dizer que ocorre um ciclo vicioso, iniciando-se pelo horário tardio de ir para a cama, agravado em fins de semana e reforçando o atraso de fase comum nessa faixa etária. Assim, os jovens apresentam dificuldade para iniciar o sono, sono insuficiente durante os dias de escola, problemas de atenção, cochilos à tarde, levando a atrasar o horário de dormir à noite. Há bastante tempo surgiu uma tentativa de atrasar o horário escolar dos adolescentes a fim de evitar a restrição de sono ou a síndrome de sono insuficiente, mas em poucos lugares do mundo esse projeto foi executado com sucesso^{5,6}.

Algumas pessoas se privam de sono durante toda a semana e tentam recuperar o tempo de sono perdido durante o final de semana, como se saldassem um déficit na conta bancária. Não funciona assim tão facilmente e os prejuízos à saúde são diversos: risco de acidentes⁷, alterações de humor⁸, alterações da atenção, concentração e memória; ganho de peso por desregulação de hormônios como grelina e leptina e consequente aumento do apetite por alimentos de alto teor energético⁹, diminuição da libido, aumento do stress, risco aumentado para doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, degenerativas, diabetes, infecções e doenças autoimunes⁹⁻¹¹.

Em termos de diagnóstico dessa síndrome, considera-se suficiente a história clínica, geralmente bem elucidativa. Entretanto, achados objetivos na actigrafia combinada com diários de sono podem ser bastante úteis. A polissonografia, quando realizada, revela redução da latência para o início do sono e uma eficiência de sono superior a 90%¹².

A síndrome do sono insuficiente é um dos transtornos do sono de mais fácil solução, teoricamente. Diferente do que se poderia imaginar, o tratamento não costuma ser medicamentoso, mas comportamental, ou seja, exige uma mudança de hábitos e estilo de vida. Entretanto, o papel dos estimulantes em reverter vários efeitos induzidos pela perda de sono tem recebido atenção, particularmente no que concerne a simples tarefas psicomotoras e propensão para dormir. Os estimulantes disponíveis atualmente (ou “agentes promotores da vigília”, no caso da modafinila), incluindo cafeína, pitolisant (não disponível no Brasil), os agentes simpaticomiméticos dextroanfetamina e metilfenidato, melhoram a velocidade de resposta e a capacidade de manter a vigília numa forma dose-dependente e com duração de efeito relacionada à meia-vida de cada uma das substâncias¹³⁻¹⁶.

Cabe aqui um pequeno adendo sobre uma variação da normalidade que, em alguns casos, pode trazer certa confusão diagnóstica, a saber, os dormidores longos.

É considerado dormidor longo aquele indivíduo que necessita dormir mais de 9,5 horas por noite. No passado, eram considerados “dormidores longos naturais” por estarem fora de média da população adulta normal. Entretanto, cada vez mais estudos têm demonstrado nesse grupo um aumento da mortalidade e da incidência de doenças cardiovasculares¹⁷.



HIPERSONIA ASSOCIADA A TRANSTORNOS DO HUMOR

A ocorrência de estados de sonolência excessiva em transtornos psiquiátricos não é incomum, sobretudo na depressão maior, na depressão com sintomas atípicos, na distímia, em quadros de bipolaridade (podendo predizer polos de mania ou depressão) ou na depressão sazonal^{18,19}. É importante tentar identificar estas condições na medida em que podem levar a consequências funestas como, por exemplo, a resistência ao tratamento do transtorno psiquiátrico, recorrência dos sintomas, resistência ao tratamento, suicídio ou perda da funcionalidade diurna (Tabela 4.1).

Tabela 4.1 - Transtornos psiquiátricos potencialmente associados a estados de hipersonolência.

T. PSIQUIÁTRICO	SUBTIPOS	ESPECIFICIDADE
T. Bipolar	Tipo I	Com caract. atípicas
	Tipo II	Com padrão sazonal
T. Depressivos	T. Depressivo Maior	Com caract. atípicas
	T. Depressivo Persistente	Com caract. sazonais
	T. Disfórico Pré-menstrual	--
	Outros T. depressivos	--
Espectro da esquizofrenia e outros T. psiquiátricos	T. Esquizoafetivo	--

Fonte: adaptado de Peter-Derex et al (2013).

Do ponto de vista clínico, no entanto, os sintomas não são específicos e os diversos trabalhos na literatura, por vezes, não definem claramente o que entendem por “sonolência”. Em geral, nota-se a presença de cochilos não refrescantes, um tempo total de sono que pode ou não estar aumentado e uma tendência à inércia de sono¹⁸, também chamada de *embriaguez do despertar*, definida como dificuldade de acordar de manhã ou depois de um cochilo¹⁹. A diferenciação com o sintoma fadiga frequentemente não é fácil.

A investigação em laboratório de sono é muitas vezes frustrante, pois nem o teste de múltiplas latências do sono, nem a polissonografia (comum, estendida por 24 horas ou após sono compensatório/*ad-libitum*) demonstram diferenças claras na latência de sono, episódios de REM precoce ou de tempo total de sono entre pacientes sonolentos com transtornos psiquiátricos e indivíduos normais ou mesmo quadros de hipersonia de origem central¹⁸. A actigrafia pode ser um recurso de importância por permitir o estudo das queixas de SED no decurso de um tempo prolongado. No entanto, ela pode superestimar o tempo total de sono e subestimar a vigília em pacientes com excessivo período de quiescência¹⁹. Alguns autores estudaram o uso de potenciais evocados de longa latência (P300) na confirmação da SED nessa população^{19,20}.

Obviamente, pode-se fazer uso de questionários que visam caracterizar, de maneira objetiva, uma sonolência que, por vezes, é bem subjetiva. Dentre eles citamos o questionário de sonolência de Epworth, o de Stanford e o Karolinska¹⁹.

A fisiopatologia da sonolência excessiva nesses quadros é considerada por muitos como parte integrante dos mecanismos da própria doença psiquiátrica, isto é, desequilíbrio da atividade monoaminérgica relacionado ao aumento do tônus colinérgico^{18,19,21}. Sabe-se, porém, que a relação da SED com o transtorno mental deve ser mais provavelmente bidirecional com significativo caráter genético, provavelmente com desregulação de genótipos que condicionem a resposta ao estresse, a presença de microdespertares, a hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) ou ainda a resposta a medicações potencialmente sedativas e/ou sua metabolização a nível heparrenal¹⁸.

Algumas alterações polissonográficas podem ser encontradas nesses casos, a saber, aumento do percentual e densidade do REM, instabilidade do NREM e redução do sono de ondas lentas¹⁹.

Embora com grande associação a apatia e outros sintomas do espectro depressivo, segundo alguns autores a SED pode ser encontrada também como sintoma residual em bipolares e em quadros de depressão maior, após tratamento²².

É muito importante afastar a presença de outras condições clínicas ligadas ao sono e que possam agir como veiculadoras da SED. Um bom exemplo é a SAOS, bastante comum na população e responsável por importante SED, sobretudo na depressão e transtornos bipolares²³. Podem contribuir para SAOS alterações metabólicas comórbidas, sobrepeso e efeitos secundários de drogas antidepressivas e

estabilizadores do humor¹⁹. A SAOS pode ser suspeitada clinicamente, com ou sem a utilização de questionários específicos para esse fim e confirmada pela realização de PSG, em suas diversas modalidades.

Em termos terapêuticos, a sugestão é reduzir a dose de medicações que possam levar à SED ou até mesmo substituí-las por outras com menor poder sedativo (Tabela 4.2). Por outro lado, o uso de ativadores do sistema nervoso central, na ausência de associação com hipersonias centrais, não está codificado plenamente e ainda permanece *off-label*^{18,19}. Alguns trabalhos chegam mesmo a não recomendar seu uso, mormente em quadros de bipolaridade ainda não tratados com estabilizadores do humor¹⁸. Uma exceção pode ser o fármaco Pitolisant, não comercializado no Brasil, um inibidor específico de receptores pré-sinápticos H3, ao qual se atribuem efeitos antidepressivos por meio de ação possivelmente hipocampal^{18,24}. O tratamento de alterações coexistentes do ritmo circadiano, como o bem conhecido atraso de fase de sono, está plenamente indicado.

Contudo, apesar de todos esses recursos e cuidados, não é infrequente que o especialista se veja face ao dilema de estar diante de um quadro de doença psiquiátrica associada à SED ou de hipersonia central com sintomas psiquiátricos.

Tabela 4.2 - Drogas antidepressivas mais comuns classificadas de acordo com seu poder sedativo/estimulante.

	ANTIDEPRESSIVO
Sedativo	Moclobemida
	Amitriptilina, clomipramina, mirtazapina
	Trazodona
Neutro	Agomelatina
	Paroxetina
	Fluvoxamina, citalopram, escitalopram, sertralina
	Tianeptina Fluoxetina Venlafaxina e duloxetina
Estimulante	Protriptilina, nortriptilina
	Reboxetina, viloxazina
	Bupropiona, atomoxetina

Fonte: adaptado de Barateau et al. (2017).

3

HIPERSONIAS RECORRENTES DO S. N. C.

3.1. Hipersonia Idiopática (HI)

A hipersonia idiopática (HI) é um raro transtorno do sono caracterizado por SED, com sono de duração normal ou prolongada. No entanto, essa definição simples abrange, amplamente, vários perfis clínicos que podem ser demonstrados por diferentes métodos de monitoramento do sono e ilustram o interesse deste tema²⁵.

Devido à incerteza sobre os limites nosológicos da HI, nenhum estudo de prevalência foi realizado. No entanto, existem estudos estatísticos comparativos de HI e narcolepsia em coortes de pacientes publicadas há bastante tempo. Essas proporções variam de 9,2%^{26,27}, correspondendo a prevalências estimadas de 0,0048-0,095% para HI e cerca de 0,045% para narcolepsia²⁸. O início da doença ocorre com mais frequência durante a adolescência ou a idade adulta jovem. De acordo com alguns estudos, existe uma maior prevalência de HI em mulheres do que em homens²⁸.

3.1.1. Quadro Clínico

Sonolência diurna excessiva

A sonolência nos pacientes com HI varia de cochilos frequentes, breves, ir-resistíveis e restauradores (como na narcolepsia) à sonolência contínua, invasiva, culminando em cochilos prolongados e não restauradores. Muitos pacientes com HI, particularmente aqueles com tempo de sono prolongado, descrevem raros ataques de sono durante o dia. Com relação aos cochilos, 87% dos pacientes com HI relatam uma duração superior a 60 minutos; 52% a 78% consideram que seus cochilos não são restauradores a ponto de muitos pacientes os evitarem por conta dos episódios de inércia pós-cochilo²⁸. Os pacientes com HI geralmente relatam sofrer de uma sonolência contínua à qual resistem parcialmente, o que os leva a nunca se sentirem totalmente acordados durante o dia, o que lhes reduz a atenção. A inércia ou embriaguez do sono é máxima ao acordar e pode desaparecer temporariamente à noite²⁹. Este sintoma é relatado em 37% a 100% dos pacientes com HI. Consequentemente, muitos pacientes com HI ficam mais alertas à noite do que pela manhã. Manter um estado de atividade pode ajudar pacientes com HI a resistir à sonolência. Isso pode consistir no aumento de qualquer atividade motora (ficar em pé, caminhar enquanto aprende, falar continuamente) ou realizar várias atividades ao mesmo tempo (escrever enquanto ouve, ouvir um audiolivro durante as tarefas)²⁹. Alguns pacientes com HI têm fala rápida e contínua durante a consulta,

como se precisassem ser estimulados para manter um estado de alerta suficiente. No entanto, muitas vezes são extremamente organizados, fazendo listas de tarefas e reagindo rápida e precisamente a perguntas e solicitações, em nítido contraste com a procrastinação e desorganização frequentes observadas nos pacientes com narcolepsia ou déficit de atenção/hiperatividade²⁸.

Características do sono noturno

O perfil do principal episódio de sono na HI varia de uma duração normal (7 a 8 horas), às vezes com despertares frequentes, a uma duração prolongada (10 a 15 horas) com uma alta eficiência do sono. O sono noturno é anormalmente longo em pelo menos um terço dos pacientes². Nos pacientes com HI, o conteúdo mental no sono também varia, não sendo incomum a existência de sonhos vívidos (25% dos pacientes), com o relato de “estarem cansados de tanto sonhar”²⁸.

Sintomas associados

São relatados por metade dos pacientes sintomas autonômicos (incluindo hipotensão ortostática, dor de cabeça e fenômeno de Raynaud), assim como comportamentos automáticos, problemas de concentração, alucinações relacionadas ao sono (4% a 43% dos pacientes) e paralisia do sono (10% a 40%)²⁸.

Diagnóstico

A polissonografia (PSG), seguida pelo teste das múltiplas latências do sono, (TMLS) são obrigatórios. A PSG geralmente demonstra uma arquitetura normal do sono. Um TMLS realizado de acordo com as técnicas padrão mostra menos de dois episódios precoces de sono REM (ou até mesmo nenhum episódio) se a latência do REM na PSG anterior for menor ou igual a 15 min. Por fim, um dos seguintes itens deve estar presente: uma latência média de sono < 8 min no TMLS ou um tempo total de sono de 24 horas superior a 660 min, documentado em PSG de 24 horas ou em uma actigrafia de 7 dias ao menos, realizada em um período de sono irrestrito (feriados, por exemplo), associada a um diário de sono².

3.2. Síndrome de Kleine-Levin

A síndrome de Kleine-Levin (SKL) é uma doença rara e remitente-recorrente que afeta principalmente os adolescentes. Essa síndrome é caracterizada por episódios de hipersonia grave de uma a várias semanas, além de transtornos cognitivos,

comportamentais (megafagia e hipersexualidade) e psiquiátricos. O episódio dura no mínimo 2 dias e, na maioria dos pacientes, é monofásico, isto é, com todos os sintomas presentes durante o episódio completo. O paciente menos comumente pode ter episódios bifásicos, consistindo de uma fase de excitação, desinibição e, por vezes, insônia temporária, seguida por um período mais longo de hipersonia². Os pacientes são assintomáticos entre os episódios. A hipersonia repentina, grave (mais de 18 horas de sono por dia) e recorrente ajuda a diferenciar essa doença de outras condições psiquiátricas³⁰. Apesar de hipersexualidade, megafagia, predomínio masculino e início na adolescência terem sido considerados como características típicas da doença, grandes séries de pacientes publicadas recentemente mostram uma imagem mais precisa e diferente, destacando a desrealização, confusão e apatia em todos os pacientes, enquanto o comportamento desinibido é menos frequente. A doença afeta 30% a 34% de mulheres e 66% a 70% de homens, iniciando-se em pacientes com menos de 12 anos ou adultos (com idade acima de 20 anos) em 10% dos casos³¹. Gadoth et al. obtiveram como principais achados, analisando 35 polissonografias de pacientes durante ou entre os ataques, uma diminuição da eficiência do sono e despertares frequentes a partir de N2³⁰. A maioria dos pacientes experimenta sonhos intensos e alucinações hipnagógicas (50%), embora a paralisia do sono seja incomum³¹. Os episódios da SKL tendem a ser menos frequentes e desaparecem com o avanço da idade. No entanto, um quarto dos pacientes ainda tem episódios longos de sono (> 30 dias) e cerca de 15% nenhum sinal de recuperação após mais de 20 anos de doença³¹.

3.3. Transtorno do ritmo circadiano – Atraso de fase do sono

O ciclo sono-vigília é gerado por uma interação complexa de processos circadianos endógenos e homeostáticos do sono (a necessidade de sono aumenta em função da vigília anterior), assim como fatores sociais e ambientais. Os transtornos do ritmo circadiano (TRC) surgem quando há interrupção do mecanismo interno de temporização ou desalinhamento entre a hora do relógio circadiano e os ambientes sociais e físicos (24 horas). Abordaremos aqui o atraso de fase do sono AFS por ser o mais prevalente dentre os TRC², caracterizando-se por um atraso no episódio principal do sono em relação aos tempos de sono e vigília desejados ou necessários. É mais prevalente em adolescentes e jovens adultos (7-16%) do que na meia-idade (3,1%)². Outro fator que precisa ser considerado é que nos estudos de prevalência não se diferencia AFS “circadiano” e “não circadiano”. Murray et al. descreveram uma amostra clínica de 182 pacientes com AFS onde apenas 57% apresentavam um atraso de fase real (medido pelo tempo de início da secreção da melatonina com

pouca luz, ou DLMO, que ocorria após o horário de dormir). Estes são designados AFS “circadianos” verdadeiros, enquanto 43% (DLMO ocorrendo antes da hora de dormir) são os AFS “não circadianos”³². Portanto, o AFS significa que o tempo circadiano e o do sono estão atrasados em relação ao ciclo solar. Devido ao atraso em adormecer e ainda assim, precisar levantar-se no horário necessário para o trabalho ou a escola. Crianças ou adolescentes com AFS geralmente experimentam sonolência diurna excessiva, sobretudo matinal, como resultado do horário de sono dessincronizado ao relógio social.

3.4. Cataplexia

A cataplexia, cujas características clínicas foram definidas nos capítulos precedentes, quando associada à SED constitui-se em indicador relevante na confirmação diagnóstica da NT1. Isoladamente, no entanto, raramente é encontrada fora de serviços especializados e, por conseguinte, dificilmente representará um real problema na prática diária do diagnóstico diferencial da NT1.

Apresentamos aqui algumas condições clínicas onde esse sinal poderá ser encontrado isoladamente, sem manter, no entanto, estrita relação com a NT1.

Algumas medicações, a depender da dose, podem causar quadros semelhantes a cataplexia e que podem ser reversíveis. Dentre elas: a lamotrigina, clozapina, modafinila e o oxibato de sódio (atualmente não disponível no mercado brasileiro)³³.

A cataplexia, em algumas situações menos comuns, pode não se relacionar diretamente à deficiência de hipocretina. A literatura parece sugerir nesses casos a implicação de lesões estruturais em regiões não hipotalâmicas³⁴, bem como um desequilíbrio do balanço colinérgico (elevado) e monoaminérgico (reduzido)³³.

É preciso citar, sob o plano clínico, o diagnóstico diferencial com quedas sincopais do tipo crises de *drop attack*, onde a consciência não está preservada e não existe necessariamente atonia muscular concomitante³⁵, crises epiléticas generalizadas atônicas e lesões em tegumento pontino³⁴.

Há que mencionar ainda diversas situações, mormente em pacientes com traços hipocondríacos ou ansiosos, por vezes ávidos frequentadores de websites médicos, em que se pode encontrar queixas de perda de tônus muscular associada a emoções, que não tem cunho cataplético. Tais casos podem representar fenômenos dissociativos ou pura simulação³⁶. Vale lembrar que durante verdadeiros episódios catapléticos nota-se frequentemente a abolição de reflexos osteotendinosos e eventualmente a presença do fenômeno de extensão do hálux³⁷.

DESTAQUES

Adaptado de (a) Barateau L, Lopez R, Franchi JAM, Dauvilliers Y. Hypersomnolence, Hypersomnia, and Mood Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(2):1-11. doi:10.1007/s11920-017-0763-0 e (b) Femenía T, Magara S, DuPont CM, Lindskog M. Hippocampal-dependent antidepressant action of the H3 receptor antagonist clobenpropit in a rat model of.

CLÍNICA	NT1	NT2	HI	SSI	DEPRE
Sensação matinal	Descansado	Descansado	Inércia Sono	Melhor FDS	Pouca inércia
Percepção SED	Aumentada	Aumentada	Aumentada	Aumentada	Aumentada
Sono quando passivo	Aumentado	Aumentado	Aumentado	Aumentado	Possível
Sono em atividade	Possível ^(A)	Possível	Aumentado	Possível	?
Soneca restauradora	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Evolução SED	Crônica	Crônica	Crônica	Crônica (Trabalho)	Crônica
Alucinações	Sim	Sim	Possível	Possível	Não
Paralisia de Sono	Sim	Sim	Possível	Possível	Possível
Cataplexia	Sim	Não	Não	Não	Não
TMLS-LatSono	Reduzida	Reduzida	Reduzida	Reduzida	Normal
TMLS Possível SOREMP	Sim, sempre	Sim, início	Possível	Possível	Possível
TMLS REM a partir de	V/N1	N1 ou N2	N2	N2	?
PSG 24h NAPS em NREM	Muito aumentados	Aumentados	Aumentados	?	Redução N3(A)
PSG 24h NAPS no REM	Sim	Sim	Não	?	Redução Lat do REM ^(B)
PSG 24h Sono total	Normal/Aumentado	Normal	Pode estar aumentado	Reduzido (semana)	Pode estar aumentado

Continua...

...continuação

CLÍNICA	NT1	NT2	HI	SSI	DEPRE
Actigrafia Sono diurno	Aumentado	Variável	Variável	Reduzido (semana)	Pode estar aumentado
Actigrafia Frag Sono	Sim	Não	Não	Não	Possível ^(C)
Perfil Circad Semana/FDS	Não	Variável	Não	Maior Sono FDS	Menor amplitude ^(C)

(A) = Relato de sonhos

(B) = PSG noturna

(C) = Ativ. diurna / Ativ. noturna

Recomendações

1. Palma JA, Urrestarazu E, Iriarte J. Sleep loss as risk factor for neurologic disorders: A review. *Sleep Med.* 2013;14(3):229-236. doi:10.1016/j.sleep.2012.11.019

Revisão abrangente concernindo aspectos de intercessão dos estados de sono insuficiente com as devidas consequências no sistema nervoso central.

2. Lopez R, Barateau L, Evangelista E, Dauvilliers Y. Depression and Hypersomnia: A Complex Association. *Sleep Med Clin.* 2017;12(3):395-405. doi:10.1016/j.jsmc.2017.03.016

Excelente compilação do conhecimento atual sobre a interação sonolência na depressão e sintomas depressivos nos sonolentos.

3. Pandi-Perumal, Goswami M, S.R. MJT. Hypersomnias Other Than Narcolepsy: Differential Diagnosis. In: Springer C, ed. *Narcolepsy*. 1st ed. Zurich, Switzerland: Springer International Publishing Switzerland 2016; 2015:129-146. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-319-23739-8

Compêndio simples e informativo sobre os aspectos mais importantes da narcolepsia e seu diagnóstico diferencial com as demais hipersonias, escrito por figuras de expressão no estudo desta condição clínica em Medicina do Sono.

Referências bibliográficas

1. Brown J, Makker HK. An approach to excessive daytime sleepiness in adults. *Bmj*. 2020;1047(March):m1047. doi:10.1136/bmj.m1047
2. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3)*. 3rd ed. Darien; 2014.
3. Alimoradi Z, Lin CY, Broström A, et al. Internet addiction and sleep problems: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2019;47(2019):51-61. doi:10.1016/j.smr.2019.06.004
4. Gradisar M, Wolfson AR, Harvey AG, Hale L, Rosenberg R, Czeisler CA. The sleep and technology use of Americans: Findings from the National Sleep Foundation's 2011 sleep in America poll. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(12):1291-1299. doi:10.5664/jcs.m.3272
5. Carskadon MA. Sleep in Adolescents: The Perfect Storm. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(3):637-647. doi:10.1016/j.pcl.2011.03.003.Sleep
6. Prichard JR. Sleep Predicts Collegiate Academic Performance: Implications for Equity in Student Retention and Success. *Sleep Med Clin*. 2020;15(1):59-69. doi:10.1016/j.jsmc.2019.10.003
7. Philip P, Taillard J, Micoulaud-Franchi JA. Sleep Restriction, Sleep Hygiene, and Driving Safety: The Importance of Situational Sleepiness. *Sleep Med Clin*. 2019;14(4):407-412. doi:10.1016/j.jsmc.2019.07.002
8. Short MA, Booth SA, Omar O, Ostlund L, Arora T. The relationship between sleep duration and mood in adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2020;52:1-12. doi:10.1016/j.smr.2020.101311
9. Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: Analyses of the NHANES I. *Sleep*. 2005;28(10):1289-1296. doi:10.1093/sleep/28.10.1289
10. Palma JA, Urrestarazu E, Iriarte J. Sleep loss as risk factor for neurologic disorders: A review. *Sleep Med*. 2013;14(3):229-236. doi:10.1016/j.sleep.2012.11.019
11. Komada Y, Inoue Y, Hayashida K, Nakajima T, Honda M, Takahashi K. Clinical significance and correlates of behaviorally induced insufficient sleep syndrome. *Sleep Med*. 2008;9(8):851-856. doi:10.1016/j.sleep.2007.08.018
12. Roehrs T, Sicklesteel J, Wittig R, Roth T. Excessive daytime sleepiness associated with insufficient sleep. *Sleep*. 1983;6(4):319-325. doi:10.1093/sleep/6.4.319
13. Killgore WDS, McBride SA, Killgore DB, Balkin TJ. The effects of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil on humor appreciation during sleep deprivation. *Sleep*. 2006;29(6):841-847. doi:10.1093/sleep/29.6.841

14. Wesensten NJ, Killgore WDS, Balkin TJ. Performance and alertness effects of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil during sleep deprivation. *J Sleep Res.* 2005;14(3):255-266. doi:10.1111/j.1365-2869.2005.00468.x
15. Buguet A, Montmayeur A, Pigeau R and NP. Modafinil, d-amphetamine and placebo during 64 hours of sustained mental work. Effects on two nights of recovery sleep. *J Sleep Res.* 1995;4:229-241. doi:Modafinil, d-amphetamine and placebo during 64 hours of sustained mental work. Effects on two nights of recovery sleep.
16. Carrier J, Fernandez-Bolanos M, Robillard R, et al. Effects of caffeine are more marked on daytime recovery sleep than on nocturnal sleep. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(4):964-972. doi:10.1038/sj.npp.1301198
17. Jike M, Itani O, Watanabe N, Buysse DJ, Kaneita Y. Long sleep duration and health outcomes: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep Med Rev.* 2018;39:25-36. doi:10.1016/j.smrv.2017.06.011
18. Barateau L, Lopez R, Franchi JAM, Dauvilliers Y. Hypersomnolence, Hypersomnia, and Mood Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(2):1-11. doi:10.1007/s11920-017-0763-0
19. Lopez R, Barateau L, Evangelista E, Dauvilliers Y. Depression and Hypersomnia: A Complex Association. *Sleep Med Clin.* 2017;12(3):395-405. doi:10.1016/j.jsmc.2017.03.016
20. Peter-Derex L, Perrin F, Petitjean T, Garcia-Larrea L, Bastuji H. Discriminating neurological from psychiatric hypersomnia using the forced awakening test. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* 2013;43(3):171-179. doi:10.1016/j.neucli.2013.04.002
21. Pandi-Perumal, Goswami M, S.R. MJT. Hypersomnias Other Than Narcolepsy: Differential Diagnosis. In: Springer C, ed. *Narcolepsy.* 1st ed. Zurich, Switzerland: Springer International Publishing Switzerland 2016; 2015:129-146. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-319-23739-8
22. Worthington J, Fava M, Davidson K, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Patterns of improvement in depressive symptoms with fluoxetine treatment. In: *Psychopharmacology Bulletin.* Vol 31. ; 1995:223-226.
23. Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N, et al. The prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016;197:259-267. doi:10.1016/j.jad.2016.02.060
24. Femenía T, Magara S, DuPont CM, Lindskog M. Hippocampal-dependent antidepressant action of the H3 receptor antagonist clobenpropit in a rat model of depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18(9):1-11. doi:10.1093/ijnp/pyv032

25. Pizza F, Filardi M, Moresco M, et al. Excessive daytime sleepiness in narcolepsy and central nervous system hypersomnias. *Sleep Breath.* 2019;3(3). doi:10.1007/s11325-019-01867-7
26. Billiard M, Dauvilliers Y. Idiopathic Hypersomnia. *Sleep Med Rev.* 2001;5(5):349-358. doi:10.1053/smr.2001.0168
27. Roth B. Narcolepsy and hypersomnia: review and classification of 642 personally observed cases. *Schweizer Arch fur Neurol Neurochir und Psychiatr.* 1976;119(1):31-41.
28. Arnulf I, Leu-Semenescu S, Dodet P. Precision Medicine for Idiopathic Hypersomnia. *Sleep Med Clin.* 2019;14(3):333-350. doi:10.1016/j.jsmc.2019.05.007
29. Vernet C, Leu-Semenescu S, Buzare MA, Arnulf I. Subjective symptoms in idiopathic hypersomnia: Beyond excessive sleepiness. *J Sleep Res.* 2010;19(4):525-534. doi:10.1111/j.1365-2869.2010.00824.x
30. Arnulf I, Lin L, Gadoth N, et al. Kleine-Levin syndrome: A systematic study of 108 patients. *Ann Neurol.* 2008;63(4):482-493. doi:10.1002/ana.21333
31. Arnulf I. Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med Clin.* 2015;10(2):151-161. doi:10.1016/j.jsmc.2015.02.001
32. Murray JM, Sletten TL, Magee M, et al. Prevalence of circadian misalignment and its association with depressive symptoms in delayed sleep phase disorder. *Sleep.* 2017;40(1). doi:10.1093/sleep/zsw002
33. Lima FCB, do Nascimento Junior EB, Teixeira SS, Coelho FM, Oliveira G da P. Thinking outside the box: cataplexy without narcolepsy. *Sleep Med.* 2019;61:118-121. doi:10.1016/j.sleep.2019.03.006
34. Reynolds TQ, Roy A. Isolated cataplexy and REM sleep behavior disorder after pontine stroke. *J Clin Sleep Med.* 2011;7(2):211-213. doi:10.5664/jcsm.28111
35. Egel RT, Lee A, Bump T, Javois A. Isolated Cataplexy in the Differential Diagnosis of Drop Attacks: A Case of Successful Clinical Diagnosis and Treatment. *Case Rep Neurol Med.* 2012;2012(1916):1-4. doi:10.1155/2012/757586
36. Krahn LE. Reevaluating spells initially identified as cataplexy. *Sleep Med.* 2005;6(6):537-542. doi:10.1016/j.sleep.2005.04.006
37. Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, et al. Narcolepsy — clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(9):519-539. doi:10.1038/s41582-019-0226-9

Capítulo 5

COMORBIDADES E CONSEQUÊNCIAS DA NARCOLEPSIA

Coordenadora

Márcia Assis

Colaboradora

Giuliana Macedo Mendes

Condições médicas e psiquiátricas são frequentemente associadas à narcolepsia e colaboram para o aumento de morbidade. O reconhecimento e tratamento destas comorbidades são essenciais para a melhora clínica e qualidade de vida destes pacientes. O estudo *Burden Narcolepsy Disease* (BOND) analisou retrospectivamente os atendimentos médicos de 9.312 adultos narcolépticos americanos em comparação com grupo controle (n = 46.559) e mostrou como resultado a elevada prevalência de comorbidades médicas e psiquiátricas no grupo com narcolepsia. A maior prevalência no estudo foi de doença psiquiátrica (31%)^{1,2}. Cohen identificou comorbidades em uma população de narcolépticos comparados a controle conforme gênero e idade e apontou que, ao diagnóstico, narcolépticos apresentam elevada prevalência de ansiedade, doença de tireoide, hipertensão e hiperlipidemia, e que obesidade, dor lombar baixa, depressão, ansiedade foram persistentemente elevadas no momento do diagnóstico da narcolepsia e após um prolongado período de observação de 9.9 anos³. Ohayon comparou 320 narcolépticos a 1.464 controles e identificou elevada prevalência de doenças do trato respiratório (27,5%), hipertensão arterial (19,2%), doenças do trato digestivo (16,3%) e hipercolesterolemia (10,3%)⁴.

1

DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS

1.1. Transtornos Depressivos e Ansiosos

Entre as comorbidades psiquiátricas, a depressão é descrita como a mais frequente^{1,2}. Depressão e narcolepsia apresentam queixas em comum, o que contribui para o atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, tratamento específico da depressão contribuindo para a piora da qualidade de vida em narcolépticos. Vignatelli e colaboradores relataram que a presença de depressão é o maior fator preditivo e independente de piora na qualidade de vida em narcolépticos num período de 5 anos⁵. A ideação suicida é comum em indivíduos com sonolência excessiva e torna-se ainda mais frequente quando associada à depressão. Estudos que utilizaram questionários para a avaliação de depressão em narcolépticos relataram que 45,1% a 56,9% destes indivíduos apresentam critérios clínicos para depressão^{6,7}. Alguns sintomas comuns em ambas as patologias atuam como confundentes, os quais podem ser interpretados como a justificativa das elevadas estatísticas, como o sono noturno fragmentado, ganho de peso, fadiga e alterações de atenção. Entretanto, observa-se que após a exclusão destes confundentes, um número elevado de sintomas

de depressão ainda estão presentes, como anedonia, culpa e labilidade emocional⁷. Experimentos em animais mostram que o balanço de atividade de receptores hipocretinérgicos apresentam forte relação com gênese de sintomas depressivos, configurando a hipótese da depressão endógena em narcolepsia⁸.

Em um estudo populacional realizado em Taiwan, Lee e colaboradores acompanharam pacientes com narcolepsia (n = 258) por um período de 9 anos e os compararam à população geral (n = 2580), constatando que a depressão ocorreu em 32,7% dos pacientes narcolépticos, distímia em 24,8% e depressão maior em 10,9% destes. Ainda neste estudo, o diagnóstico de depressão antecedeu o da narcolepsia em 50% dos participantes, o que retrata que narcolépticos apresentaram o risco seis vezes superior para a ocorrência de depressão⁹. Ohayon comparou narcolépticos (n = 320) a uma amostra da população geral (n = 1464), baseando-se pelos critérios da quarta edição do Manual de Diagnósticos de Transtornos Mentais (DSM IV), e constatou que ansiedade e depressão são comuns em narcolépticos, 19,2% e 21,1%, respectivamente, em comparação à população geral (6,4%). Ainda neste estudo, 37% dos narcolépticos utilizavam medicação antidepressiva, o que traduziu um número três vezes superior à população geral⁴.

Ruoff e colaboradores avaliaram a frequência de comorbidades psiquiátricas e o uso de antidepressivos e ansiolíticos numa população de 9.312 adultos narcolépticos em comparação à população geral (n = 46.559) e descreveram alta prevalência de transtornos do humor, de 37,9% em comparação a 13,8% nos controles. Constatou-se que a depressão foi a mais prevalente na população narcoléptica, 35,8% em comparação a 13% dos controles, e ansiedade em 25,1%, comparativamente com 11,9% dos controles. A prevalência de ansiedade e depressão mostrou-se mais elevada em adultos jovens e o uso de antidepressivos (36%) e ansiolíticos (34%) benzodiazepínicos é mais frequente em narcolépticos comparados aos controles³.

Os transtornos ansiosos podem se manifestar no início ou na evolução dos sintomas de narcolepsia. Entretanto, Ohayon descreve que fobia social e transtorno obsessivo compulsivo precedem o quadro clínico de narcolepsia em 50% e 46,4% dos pacientes, respectivamente. A síndrome do pânico e a fobia simples normalmente ocorrem após o aparecimento dos sintomas de narcolepsia. O transtorno do estresse pós-traumático e pânico ocorreram em 10% da população narcoléptica e foram mais frequentes em mulheres⁴. Acredita-se que tais manifestações psiquiátricas podem ser precipitadas pela incapacidade de controle pessoal, como a cataplexia, e também podem estar relacionadas à percepção fragmentada da realizada pela experiência de alucinações, entretanto, o sistema hipocretinérgico exerce função importante na coordenação de sistemas neurais relacionados a manifestações clínicas de ansiedade e pânico^{10,11}.

1.2. Transtornos Alimentares

Obesidade é comumente descrita na narcolepsia, inclusive em crianças, e justificada pela pouca atividade física desencadeada pela sonolência e também redução do metabolismo basal. Somados a estes fatores, encontram-se os transtornos alimentares. Marcados por compulsão alimentar, tais transtornos são descritos em 23% dos narcolépticos. A deficiência de hipocretina está relacionada a efeitos reduzidos da saciedade alimentar, como também foi relacionada à redução de mecanismos neurocognitivos de processamento dos sinais alimentares, favorecendo o excesso de alimentação¹².

1.3. Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

Estudos recentes mostram a associação entre narcolepsia e déficit de atenção, embora os mecanismos fisiopatológicos comuns às duas doenças não sejam totalmente compreendidos. A desregulação do sistema noradrenérgico e a fragmentação do sono são mecanismos patológicos comuns, podendo justificar, em parte, a frequente associação entre ambas.¹³ A ausência de hipocretina em narcolépticos provoca uma disfunção na região medial do córtex pré-frontal, que está relacionada à função associativa e de atenção. Em teoria, a ausência de hipocretina promove o déficit de atenção e de memória. A prevalência de sintomas de déficit de atenção e hiperatividade é de 33,5% em pacientes narcolépticos segundo uma revisão sistemática de trabalhos envolvendo 328 pacientes adultos e crianças^{14,15}. A prevalência de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade em crianças com narcolepsia tipo 1 (NT1) é de 35,3% e com narcolepsia tipo 2 (NT2) de 19,7% em comparação com controles (4,8%)¹⁵.

1.4. Transtornos Psicóticos

Segundo um artigo original de comorbidade entre narcolepsia e transtornos psicóticos, em Taiwan (2020), os principais sintomas foram ilusões, alucinações e prejuízos à realidade, com 8,1% dos narcolépticos exibindo transtorno psicótico versus 1,5% do grupo controle, sendo que a farmacoterapia não foi associada ao risco de desenvolver a psicose. Os 258 casos de narcolepsia (n = 258) foram comparados a 2.580 indivíduos saudáveis e as comorbidades encontradas foram: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (8,9%), epilepsia (8,9%), transtorno psicótico (8,1%), transtorno do espectro autista (2,3%) e deficiência intelectual (2,3%). A

idade de início do transtorno psicótico foi menor nos narcolépticos (29,4 anos) do que nos controles (36,3 anos)¹⁶. O narcoléptico tem quatro vezes mais chances de ter como comorbidade o transtorno psicótico, uma vez que a neurotransmissão hipocretinérgica regula o disparo da dopamina nos neurônios do mesencéfalo ascendente na área tegmentar ventral e no córtex pré-frontal e possivelmente no núcleo accumbens, que são áreas críticas na fisiopatologia da esquizofrenia. A hipocretina pode influenciar a dopamina, causando disfunção dos circuitos mesocorticolímbico e mesocorticotriatal, que são as duas vias envolvidas na fisiopatologia dos sintomas psicóticos. Os sintomas positivos da esquizofrenia são causados por excesso de dopamina (DA) no mesencéfalo e na substância negra; já os estimulantes do SNC, como a modafinila, somente aumentam a DA no córtex pré-frontal. Os autores evidenciaram que tanto a epilepsia como a deficiência intelectual são fatores de risco para o surgimento de transtornos psicóticos¹⁶.



COMORBIDADES MÉDICAS

2.1. Dor Crônica

Pacientes com narcolepsia frequentemente referem dor crônica, sendo cefaleia, cervicalgia, dor lombar e dor em membros superiores e inferiores as queixas mais comuns². A dor é descrita como mais comum em NT1 e causa maior impacto na qualidade de vida em comparação a controles saudáveis, o que hipotetiza a deficiência de hipocretina como causa da desregulação do controle de nocicepção¹⁷. Além desse descontrole, a depressão e a qualidade do sono estão envolvidos na frequência e intensidade da dor. Avaliando a frequência de dor em narcolépticos tipo 1, Dauvilliers mostrou que 32,8% destes apresentaram dor mensalmente e 27,3% diariamente em comparação a 6% de controles saudáveis¹⁸. A presença de dor crônica em NT2 foi unicamente relatada por Cremaschi, sendo que estes apresentaram elevada percentagem de depressão em comparação a controles saudáveis e NT1 e obesidade mostrou-se uma fator independente para a ocorrência de dor, mostrando que a deficiência de hipocretina não é o fator único para a dor, sendo relevante a coexistência de fatores psiquiátricos, fisiológicos e genéticos¹⁹.

2.2. Hipertensão Arterial Sistêmica

A elevada prevalência de redução do descenso noturno fisiológico da pressão arterial em narcolepsia é relacionado ao aumento do risco cardiovascular. A hipertensão arterial em pacientes narcolépticos também está associada a alta prevalência de fragmentação do sono, movimentos periódicos de membros e despertares relacionados a estes^{20,21}. Dauvilliers comparou pacientes com NT1 a controles saudáveis e relatou que 30% dos narcolépticos apresentam prejuízo de descenso noturno diastólico em comparação a 3% de saudáveis. O autor relata que as alterações da pressão arterial podem não ser resultado exclusivamente da deficiência de hipocretina, mas também estarem relacionadas com a falta de regulação do ciclo vigília-sono observada em NT1. Partindo do pressuposto de que a deficiência de hipocretina não é o único fator da hipertensão arterial, Sieminski comparou indivíduos com narcolepsia associada a cataplexia a insones e apontou igual prevalência de “*non-dippers*” em ambos os transtornos do sono. Estes achados reforçam que as alterações da arquitetura do sono, independente de sua etiologia, são fatores de risco cardiovascular²².

2.3. Doenças Metabólicas

A obesidade é mais comum em pacientes narcolépticos, ao passo que o IMC é 10 a 20% maior nestes em comparação com a população geral²³. A etiologia do ganho de peso pode ser considerada multifatorial e existe uma tendência ao aumento de peso com os anos de doença, independente do tipo de narcolepsia^{23,24}. Os pacientes com narcolepsia apresentam uma taxa reduzida de lipólise e uma sensibilidade maior à insulina nos tecidos, inclusive em tecido adiposo. Estas anormalidades explicam, em parte, a obesidade como comorbidade na narcolepsia e, por sua vez, a obesidade justifica a maior prevalência de diabetes mellitus. O balanço leptina-grelina também contribui para alterações do metabolismo de lipídios e glicose, bem como a coexistência de diabetes tipo 2^{23,24,25}. Além disto, estudos em animais relacionam a deficiência de hipocretina à taxa metabólica reduzida, o que leva a um maior balanço calórico. Esses fatores, quando somados à ocorrência de transtornos alimentares e à inatividade provocada pela sonolência em narcolépticos, contribuem para as alterações metabólicas, especialmente o ganho de peso¹².

2.4. Alergias e Doenças Autoimunes

As doenças autoimunes tendem a coexistir e a comorbidade imunopatológica é descrita na narcolepsia, especialmente em NT1. Evidências indiretas fortalecem e suportam a hipótese da origem imunológica da narcolepsia e a existência de

um fator imuno genético na associação entre as patologias. Kalweit e colaboradores, em 2018, realizaram a descrição de 6 casos de esclerose múltipla (EM) e narcolepsia e os compararam a 20 casos descritos na literatura. A incidência de EM em NT1 mostrou-se rara (0,5%) no estudo, entretanto casos de narcolepsia associados a EM foram descritos na ausência de lesões da esclerose múltipla detectáveis em hipotálamo, mais uma vez aventando a possibilidade de fatores imunológicos na coexistência destas patologias²⁶. Doenças autoimunes não neurológicas também apresentam alta prevalência em narcolepsia. Martinez-Orozco e colaboradores compararam 156 pacientes narcolépticos com e sem doenças imunológicas e encontraram que 16% dos pacientes com narcolepsia (50% destes do gênero feminino) apresentam uma ou mais doenças autoimunes (púrpura trombocitopênica, esclerose múltipla, lúpus eritematoso, psoríase, doença de Crohn, colite ulcerativa, tireoidite, dermatite atópica, rinite alérgica e alergia alimentar) e que a cataplexia se apresenta de forma grave neste grupo. Os mesmos autores, quando compararam 158 indivíduos com NT1 a uma grupo controle saudável, encontraram alta frequência de doenças autoimunes (18,8%) em pacientes narcolépticos e, mais uma vez, a cataplexia apresentou-se de forma mais grave^{27,28}. Quando pacientes com narcolepsia foram comparados a controles em dois diferentes estudos, observou-se que pacientes com NT1 e NT2 apresentaram alta prevalência de alergias, porém doenças autoimunes e autoinflamatórias não foram prevalentes em NT1, conforme apresentado anteriormente. Entretanto, a história familiar de alergias e doença autoimune permaneceu mais frequente em NT1. Alomar et al. comparou 80 pacientes com narcolepsia (56 NT1 e 24 NT2) e relatou a prevalência de 21,4% de doenças autoimunes e 55,4% de doenças alérgicas em pacientes com NT1 em comparação, respectivamente, a 12,2% e 27,5% em controles após realizado o ajuste de fatores conflitantes^{29,39}.

2.5. Outros Transtornos do Sono

A disfunção do controle motor é comum em pacientes com Narcolepsia e pode se apresentar como movimentos periódicos de membros inferiores e transtorno comportamental do sono REM, sendo que muitos destes se manifestam desde a infância³¹. Movimentos periódicos de membros inferiores são comuns em narcolépticos, com frequência de 25-50% dos pacientes, podendo ocorrer em sono NREM, REM e em vigília, de modo que existe uma correlação com a gravidade da sonolência e a deficiência da hipocretina^{32,33}. As manifestações motoras do transtorno comportamental do sono REM ocorrem em 25-70% dos pacientes, ao passo que não são comuns as formas mais graves com movimentos complexos. Tais apresentações clínicas motoras consideradas graves são relacionadas a quadros de narcolepsia com cataplexia e deficiência de hipocretina³⁴.

A sonolência excessiva é o principal sintoma da narcolepsia e apneia obstrutiva do sono (AOS) e a coexistência de ambas pode ser um diagnóstico desafiador, especialmente nos casos de narcolepsia sem cataplexia. Um estudo retrospectivo de 133 pacientes com narcolepsia mostrou que 25% destes apresentam apneia obstrutiva moderada a grave e 30% foram diagnosticados apenas com AOS e houve um atraso no diagnóstico da narcolepsia em 6,1 + 7,8 anos^{37,38}. O ganho de peso na narcolepsia é um importante fator de risco para AOS, por outro lado, a persistência de sonolência após a adequada adaptação do APA pode ser um sinalizador de narcolepsia e necessitar de uma cautelosa avaliação naqueles pacientes previamente diagnosticados de AOS^{37,38}.

DESTAQUES

- **Comorbidades psiquiátricas e médicas são comuns em pacientes narcolépticos.**
- **São mais frequentes depressão e ansiedade entre as comorbidades psiquiátricas.**
- **Obesidade, dor crônica, hipertensão arterial, doenças metabólicas e outros transtornos do sono, como apneia obstrutiva do sono, movimentos periódicos de membros inferiores e transtorno comportamental do sono REM, são as mais frequentes dentre as comorbidades médicas.**
- **O diagnóstico e o tratamento de comorbidades melhoram a qualidade de vida e reduzem morbidade.**

3

CONSEQUÊNCIAS

Os efeitos da narcolepsia na qualidade de vida levam a consequências físicas, emocionais e psicossociais em adultos e crianças. Sabe-se que prejuízos são atribuídos ao pobre entendimento e compreensão dos sintomas, atraso no diagnóstico e disfunções cognitivas.

3.1. Qualidade de Vida

O impacto na qualidade de vida (QV) dos pacientes narcolépticos é imenso e a sonolência excessiva diurna (SED) tem uma influência importante na QV, mais do que os outros sintomas desse distúrbio que também têm papéis perturbadores³⁹. Vários estudos confirmam que a narcolepsia tem um efeito prejudicial na QV, sendo a SED o principal sintoma⁴⁰.

As alucinações hipnagógicas também incomodam muito os pacientes narcolépticos, tanto as visuais, auditivas, vestibulares, somáticas, olfativas, como as táteis. Se as alucinações ocorrem associadamente à paralisia do sono e/ou com a cataplexia, são relatadas pelos pacientes narcolépticos como assustadoras⁴¹. Estudos demonstram alta frequência de sintomas depressivos e maior impacto na QV, especialmente na (NT1), além de revelar que os narcolépticos são menos ativos, devido à fadiga e à falta de energia, resultando em uma prevalência maior de comorbidades, como a obesidade⁴². Em outros estudos⁴³, a SED e a duração da doença influenciam a QV, mas de maneira inversa, o que pode indicar uma adaptação durante a vida, ou seja, quanto menor o tempo de doença, maior o impacto da SED na vida dos narcolépticos, e quanto mais anos da narcolepsia, maior a adaptação do paciente à presença de SED.

3.2. Aspectos Emocionais e Psicossociais

As consequências emocionais e psicossociais da narcolepsia são relevantes em adultos e crianças, pois o prejuízo causado pelos sintomas como sonolência, ataques de sono e cataplexia comprometem o relacionamento interpessoal, conjugal, profissional e social. A falta de informação a respeito de sintomas da narcolepsia, como a sonolência e a cataplexia, pode levar a julgamentos inapropriados acerca da pessoa que apresenta tais sintomas. Estudos neuropsicológicos fornecem algumas evidências para disfunções cognitivas subclínicas e reversíveis⁴⁴.

Uma série de consequências psicossociais significativas são relatadas em crianças, adolescentes e adultos jovens com narcolepsia mesmo após o início do tratamento. Portanto, os profissionais de saúde, bem como os professores, devem estar atentos e cuidar desses problemas, evitando assumir que os medicamentos são suficientes para lidar com eles.

As relações sociais prejudicadas são citadas na maioria dos estudos. Cada vez mais, considerando o alto impacto dos sintomas da narcolepsia na autopercepção do bem-estar, novas avaliações clínicas abrangentes dessa condição devem considerar a correlação com as medidas de QV^{41,42,43}.

Uma Escala de Severidade da Narcolepsia (ESN), que avalia tanto a gravidade como as consequências dos sintomas em pacientes com NT1, é uma ferramenta

de avaliação das principais características da doença, onde é avaliada a frequência e o impacto dos sintomas nas diferentes esferas da vida dos pacientes. Quinze itens clínicos são avaliados, sendo os mais importantes: sonolência excessiva diurna, cataplexia, alucinações hipnagógicas, paralisia do sono e interrupção do sono noturno⁴⁵. Os escores foram menores nos pacientes com NT1 tratados, do que nos não tratados, com diferença de 10 pontos entre os grupos. Assim, a ESN é uma ferramenta clínica confiável e válida para a quantificação dos sintomas da narcolepsia e para monitorar e otimizar o tratamento da doença, refletindo diretamente na gravidade das consequências da narcolepsia não tratada, com piora na QV.

3.3. Consequências da Sonolência Excessiva Diurna (SED)

Outro impacto da narcolepsia na vida dos narcolépticos refere-se aos problemas ocupacionais ou dificuldade de dirigir, que são reconhecidos há muito tempo, em função dos ataques de sono, aumentando o risco de acidentes de trânsito^{46,47}. Além disso, a SED pode ocasionar estigma social; comorbidades somáticas/psíquicas; dificuldades educacionais; dificuldade em manter o emprego; consequências socioeconômicas significativas e todos estes fatores reduzindo a qualidade de vida^{48,49,50}. O manejo psicossocial dessa condição é essencial e deve incluir promoção de higiene de sono; cochilos diurnos programados e atividade física regular para reduzir o risco de obesidade e conselhos sobre atividades de lazer⁵¹.

3.4. Efeitos no Humor

Sintomas depressivos podem ser explicados pela presença de sonolência excessiva diurna e ataques de sono inapropriados, podendo causar constrangimento nos pacientes narcolépticos^{51,52}. O transtorno depressivo também pode ser uma consequência da narcolepsia pela disfunção do sono REM, em comum nas duas doenças⁵². Em crianças, costuma ser a principal consequência da doença, além de ansiedade, comportamento retraído e queixas somáticas⁵³. Portanto, é importante avaliar os pacientes com narcolepsia cuidadosamente em termos de sintomas depressivos, pois eles podem ter um grande impacto na QV com importantes implicações clínicas^{54,55,56}.

O amplo efeito da narcolepsia na QV remete à necessidade de intervenções adicionais além da abordagem farmacológica, o que representa o primeiro passo no tratamento psicológico dos pacientes narcolépticos, porque seu desconforto decorre dos sintomas desse distúrbio, principalmente da SED^{57,58,59}.

3.5. Risco de Fraturas e Abuso de Substâncias

Existe um risco aumentado de fraturas ósseas em pacientes com narcolepsia, segundo um estudo publicado em 2020, onde 493 pacientes narcolépticos foram comparados a 490 pacientes saudáveis, controles, pareados por sexo e idade, entre os anos de 1998 e 2013, mostrando um risco aumentado de 19,6% dos narcolépticos de apresentar fratura óssea versus 12,4% dos indivíduos controle. Entretanto, quando os narcolépticos estavam sob tratamento com medicamentos estimulantes, este risco diminuiu significativamente, para 14,2%⁶⁰.

Já em relação ao risco aumentado de abuso de tabaco, álcool e drogas ilícitas nos narcolépticos, um estudo transversal em Centros de Referência Franceses para Doenças Raras, 450 adultos com narcolepsia foram avaliados⁶¹. Destes, 243 tinham NT1; 116 NT2 e 91 Hipersonia Idiopática (HI). Estes 3 grupos foram comparados a 710 controles, saudáveis. Foi aplicada uma avaliação neuropsiquiátrica e foi constatado que, no subgrupo NT1, teve aumento do uso de tabaco e do uso de álcool, de forma regular e frequente, mas os etilistas pesados foram significativamente reduzidos no subgrupo NT1, o que pode ser explicado pelos efeitos sedativos que o consumo exagerado de álcool pode causar, piorando ainda mais a SED. A nicotina é considerada um potenciador cognitivo, atuando como um psicoestimulante e melhorando a sonolência excessiva diurna (SED), por isso o aumento do seu uso. O uso excessivo de drogas (codeína, cocaína e cannabis) e a dependência das mesmas foram baixas em todos os subgrupos, inclusive no subgrupo NT1⁶¹.

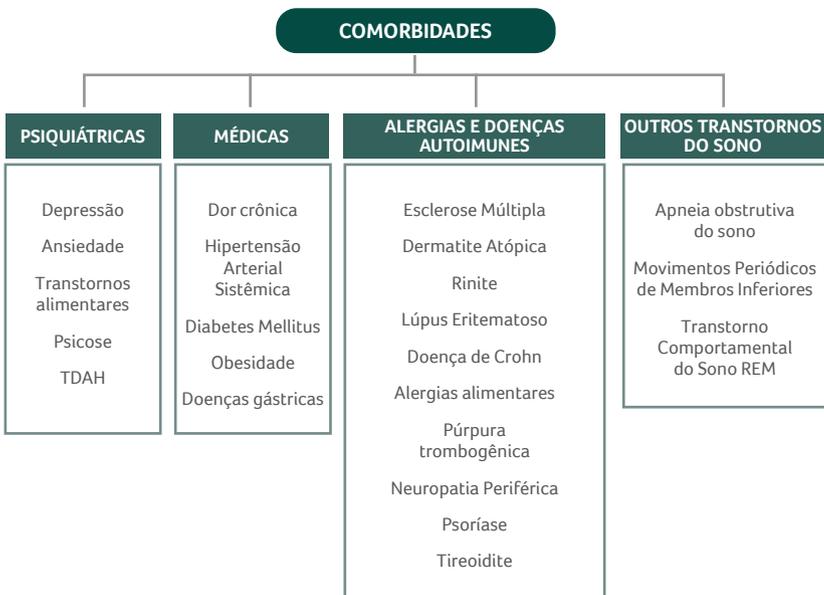
3.6. Qualidade de Vida nos domínios físico e mental

Um trabalho recentemente publicado, em junho de 2020, por um grupo de brasileiros teve como objetivo relatar a qualidade de vida (QV) em uma amostra de pacientes com narcolepsia e a influência nos domínios da saúde física e mental. Para tanto foram selecionados 2 grupos de 33 pacientes cada (NT1 e NT2) e comparados a um grupo controle, também constituído por 33 pacientes saudáveis, sem sonolência diurna e pareados por idade e sexo. No grupo dos narcolépticos, a pontuação foi menor para todos os domínios: físico, emocional e de energia/ fadiga, sendo que o subgrupo NT1 foi pior no domínio físico. Já os obesos do subgrupo NT2 tiveram menor pontuação na esfera mental, concluindo que tanto a saúde física como a mental estavam comprometidas nos subgrupos NT1 e NT2⁶². Concluindo, existem consequências deletérias na qualidade de vida dos pacientes com narcolepsia, que afetam os aspectos físicos, emocionais e psicossociais, sendo a sonolência excessiva diurna o sintoma mais relevante, capaz de resultar em comprometimentos significativos nas esferas pessoais e profissionais destes pacientes.

DESTAQUES

- O principal sintoma que afeta a qualidade de vida dos pacientes narcolépticos é a sonolência excessiva diurna, impactando nos aspectos ocupacionais.
- As consequências emocionais e psicossociais da narcolepsia são relevantes e decorrem do prejuízo causado pelos sintomas, como sonolência, ataques de sono e cataplexia.
- Sintomas depressivos e transtornos depressivos podem ser consequência da narcolepsia, por fatores externos e endógenos, como a disfunção do sono REM, comum nas duas condições.
- Existe um risco aumentado de fraturas ósseas, uso de tabaco e álcool nos pacientes narcolépticos.

Tabela 5.1 - Comorbidades



Referências bibliográficas

1. Black J, Reaven NL, Funk SE. Medical comorbidity in narcolepsy ; findings from the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study. *Sleep Med* 2017;33:13-18
2. Ruoff A M, Reaven NL, Funk AE. High Rates of Psychiatric Comorbidity in Narcolepsy: Findings From the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) Study of 9,312 Patients in the United States *J Clin Psychiatry* 2017 Feb;78(2):171-176.
3. Cohen A, Mandrekar J, St Louis EK. Comorbidities in a community sample of narcolepsy. *Sleep Med* 2018;43:14-18
4. Ohayon MM. Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities: a comparison with the general population. *Sleep Med.* 2013;14:488-92.
5. Vignatelli L, Plazzi G, Peschechera F, Delaj L, D'Alessandro R. A 5-year prospective cohort study on health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Med.* 2011 Jan;12(1):19-23.
6. Dauvilliers, Y.; Paquereau, J.; Bastuji, H.; Drouot, X.; Weil, J.S.; Viot-Blanc, V. Psychological health in central hypersomnias: The french harmony study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2009, 80, 636–641.
7. Fortuyn, H.A.D.; Mulders, P.; Renier, W.; Buitelaar, J.; Overeem, S. Narcolepsy and psychiatry: An evolving association of increasing interest. *Sleep Med.* 2011, 12, 714–719.
8. Barateau L, Lopez R, Franchi J A M, Duvilliers Y. Hypersomnolence, Hypersomnia, and Mood Disorders. *Curr Psychiatry Rep* (2017) 19:13.
9. Lee MJ, Lee SY, Yuan SS, Yang CJ, Yang KC, Lee TL, Sun CC, Shyu YC, Wang LJ. Comorbidity of narcolepsy and depressive disorders: a nationwide population-based study in Taiwan. *Sleep Med.* 2017 Nov;39:95-100.
10. Morse AM, Sanjeev K. *Med Sci (Basel)*. Narcolepsy and Psychiatric Disorders: Comorbidities or Shared Pathophysiology? 2018 Feb 15;6(1):16.
11. Heydendael W, Sengupta A, Beck S, Bhatnagar S. Optogenetic examination identifies a context-specific role for orexins/hypocretins in anxiety-related behavior. *Physiol Behav.* 2014;130:182-90.
12. Droogleever Fortuyn HA; Swinkels S; Buitelaar J; Renier WO; Furer JW; Rijnders CA; Hodiamont PP; Overeem S. High prevalence of eating disorders in narcolepsy with cataplexy: a case-control study. *SLEEP* 2008;31(3):335-341.
13. Biederman J, Spencer T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry* 1999;46:1234e42.
14. Kim J, Lee GH, Sung SM, Jung DS, Pak Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder symptoms in narcolepsy: a systematic review. *K. Sleep Med.* 2020 Jan;65:84-88. doi: 10.1016/j.sleep.2019.07.022. Epub 2019 Aug 3. PMID: 31739230

15. Lecendreux M, Lavault S, Lopez R, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms in pediatric narcolepsy: a cross-sectional study. *Sleep* 2015;38:1285e95.
16. Yeh JY, Shyu YC, Lee SY, Yuan SS, Yang CJ, Yang KC, Lee TL, Sun CC, Wang LJ. Comorbidity of Narcolepsy and Psychotic Disorders: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *Front Psychiatry*. 2020 Mar 25;11:205. doi: 10.3389/fpsy.2020.00205. eCollection 2020. PMID: 32269533
17. Spielberger, S., Hogl, B., Mitterling, T., Frauscher, B., & Loscher, W. N. (2015). Pain perception in narcolepsy with cataplexy patients. *Sleep Medicine*, 16, 310.
18. Dauvilliers, Y., Bayard, S., Shneerson, J. M., Plazzi, G., Myers, A. J., & Garcia-Borreguero, D. (2011). High pain frequency in narcolepsy with cataplexy. *Sleep Medicine*, 12, 572–577.
19. Chronic pain in narcolepsy type 1 and type 2 - an underestimated reality. Cremaschi RC, Hirotsu C, Tufik S, Coelho FM. *J Sleep Res*. 2019 Jun;28(3):e 12715. doi: 10.1111/jsr.12715. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29923259
20. Dauvilliers Y, Jaussent I, Krams B, Scholz S, Lado S, Levy P, et al. Non-dipping blood pressure profile in narcolepsy with cataplexy. *PLoS ONE*. 2012;7: e38977
21. Grimaldi D, Calandra-Buonaura G, Provini F, Agati P, Pierangeli G, Franceschini C, et al. Abnormal sleep-cardiovascular system interaction in narcolepsy with cataplexy: effects of hypocretin deficiency in humans. *Sleep*. 2012;35: 519–528.
22. Sieminski M, Partinen M. “Non-dipping” is equally frequent in narcoleptic patients and in patients with insomnia. *Sleep Biol Rhythms*. 2016;14: 31–36.
23. Beitinger PA; Fulda S; Dalal MA; Wehrle R; Keckeis M; Wetter TC; Han F; Pollmächer T; Schuld A. Glucose Tolerance in Patients with Narcolepsy. *Sleep*. 2012; 35(2):231-6
24. Mohammadi S, Dolatshahi M, Zare-Shahabadi A, Rahmani F. Untangling narcolepsy and diabetes: Pathomechanisms with eyes on therapeutic options. *Brain Res* 2019 Sep 1;1718:212-222
25. Donjacour, C. E. et al. Glucose and fat metabolism in narcolepsy and the effect of sodium oxybate: a hyperinsulinemic-euglycemic clamp study. *Sleep* 2014.37,795–801
26. Kallweit Ulf, Claudio L A Bassetti, Oberholzer M, Rolf Fronczek Mathieu Béguin, Matthias Strub⁵, Gert Jan Lammers⁴ ⁶Coexisting Narcolepsy (With and Without Cataplexy) and Multiple Sclerosis: Six New Cases and a Literature Review
27. Martínez-Orozco, F. J., Vicario, J. L., Villalibre-Valderrey, I., De Andrés, C., Fernández-Arquero, M., & Peraita-Adrados, R. (2014). *Narcolepsy with cataplexy and comorbid immunopathological diseases*. *Journal of Sleep Research*, 23(4), 414–419. doi:10.1111/jsr.12143

28. Martínez-Orozco, F. J., Vicario, J. L., De Andrés, C., Fernández-Arquero, M., & Peraita-Adrados, R. J. Comorbidity of Narcolepsy Type 1 with autoimmune Diseases and Other Immunopathological Disorders: A Case-Control Study. *Clin Med Res.* 2016;8(7):495-505
29. Barateau L, Lopez R, Arnulf I, Lecendreux M, Franco P, Drouot X, Leu-Semenescu S, Jaussent I, Dauvilliers Y. Comorbidity between central disorders of hypersomnolence and immune-based disorders. *Neurology.* 2017 Jan 3; 88(1):93-100.
30. Alomar M, Almeneessier AS, Olaish AH, Alshiban A, Alomar A, BaHammam AS. Immune-mediated comorbidities in Saudi patients with narcolepsy. *Nat Sci Sleep.* 2019 May 3;11:35-43. doi: 10.2147/NSS.S195650. eCollection 2019.
31. Mayer, G. & Meier-Ewert, K. Motor dyscontrol in sleep of narcoleptic patients (a lifelong development?). *J. Sleep Res.* 2, 143–148 (1993).153
32. Pizza, F, Tartarotti, S, Poryazova, R., Baumann, C. R. & Bassetti, C. L. Sleep-disordered breathing and periodic limb movements in narcolepsy with cataplexy: a systematic analysis of 35 consecutive patients. *Eur. Neurol.* 70, 22–26 (2013).
33. Dauvilliers, Y. et al. Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy. *J. Sleep Res.* 16, 333–339 (2007).157. Plazzi, G. et al. Restless legs syndrome is frequent in narcolepsy with cataplexy patients. *Sleep* 33, 689–694 (2010)
34. Nevsimalova, S., Prihodova, I., Kemlink, D., Lin, L. & Mignot, E. REM behavior disorder (RBD) can be one of the first symptoms of childhood narcolepsy. *Sleep Med.* 8, 784–786 (2007).154
35. Sahní AS, Carlucci M, Malik M, Prasad B. Management of excessive sleepiness in patients with narcolepsy and OSA: current challenges and future prospects [published online October 23, 2019]. *Nat Sci Sleep.* doi: 10.2147/NSS.S218402.
36. Sansa G, Iranzo A, Santamaria J. Obstructive sleep apnea in narcolepsy. *Sleep Med* 2010 ;11(1):93–95. doi:10.1016/j.sleep.2009.02.009
37. Kim H, Song JH, Kim TW, Kim SM, Hyun Y U, Oh JH, Cho H, Hong SC, Comorbidity of Narcolepsy and Obstructive Sleep Apnea: A Case Report. *Sleep Med Res* 2018;9(2):124-127.
38. Aguilar AC, Brandt PHRC, Tufik S, Coelho FM. Finding a needle in the haystack-narcolepsy and obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 23, 1301–1302 poliomielite. [Orientações para profissionais de saúde]. São Paulo: SES/SP; 2008.
39. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Caldwell A, Cadieux RJ, Verrechio JM, Kales JD. Narcolepsy-cataplexy. II. Psychosocial consequences and associated psychopathology. *Arch Neurol.* 1982 Mar;39(3):169-71.
40. Raggi A, Plazzi G, Ferri R. J Nerv Ment Dis. Health-Related Quality of Life in Patients With Narcolepsy: A Review of the Literature. 2019 Feb;207(2):84-99

41. Alaia SL (1992) Life effects of narcolepsy: Measures of negative impact, social support and psychological well-being. *Loss Grief Care*. 5:1–22.
42. Naumann A, Bellebaum C, Daum I (2006) Cognitive deficits in narcolepsy. *J Sleep Res*. 15:329–338.
43. Avis KT, Shen J, Weaver P, Schwebel DC (2015) Psychosocial characteristics of children with central disorders of hypersomnolence versus matched healthy children. *J Clin Sleep Med*. 11:1281–1288.
44. Barrera M Jr. (1986) Distinctions between social support concepts, measures, and models. *Am J Community Psychol*. 14:413–445.
45. Dauvilliers Y, Beziat S, Pesenti C, Lopez R, Barateau L, Carlander B, Luca G, Tafti M, Morin CM, Billiard M, Jausseint I (2017) Measurement of narcolepsy symptoms: The Narcolepsy Severity Scale. *Neurology*. April 4; 88:1358–1365.
46. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Caldwell A, Cadieux RJ, Verrechio JM, Kales JD (1982) Narcolepsy-cataplexy. II. Psychosocial consequences and associated psychopathology. *Arch Neurol*. 39:169–171.
47. Passouant P, Billiard M (1976) The evolution of narcolepsy with age. In Guilleminault C, Dement WC, Passouant P (Eds). *Narcolepsy* pp 179–196. New York: Spectrum.
48. Inocente CO, Gustin MP, Lavault S, Guignard-Perret A, Raoux A, Christol N, Gerard D, Dauvilliers Y, Reimão R, Bat-Pitault F, Lin JS, Arnulf I, Lecendreux M, Franco P (2014) Quality of life in children with narcolepsy. *CNS Neurosci Ther*. 20: 763–771.
49. Rocca FL, Finotti E, Pizza F, Ingravallo F, Gatta M, Bruni O, Plazzi G (2016) Psychosocial profile and quality of life in children with type 1 narcolepsy: A case-control study. *Sleep*. 39:1389–1398.
50. Birgitte Rahbek Kornum & Poul Jennum (2020) The case for narcolepsy as an autoimmune disease, *Expert Review of Clinical Immunology* .The case for narcolepsy as an autoimmune disease
51. Vignatelli L, Plazzi G, Peschechera F, Delaj L, D'Alessandro R (2011) A 5-year prospective cohort study on health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Med*. 12:19–23.
52. Kim LJ, Coelho FM, Hirotsu C, Araujo P, Bittencourt L, Tufik S, Andersen ML (2015) Frequencies and associations of narcolepsy-related symptoms: A cross-sectional study. *J Clin Sleep Med*. 11:1377–1384.
53. McKenna L, McNicholas F (2003) Childhood onset narcolepsy—A case report. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 12:43–47.
54. Kapella MC, Berger BE, Vern BA, Vispute S, Prasad B, Carley DW (2015) Health-related stigma as a determinant of functioning in young adults with narcolepsy. *PLoS One*. 10:e0122478.

55. Broughton WA, Broughton RJ (1994) Psychosocial impact of narcolepsy. *Sleep*. 17 (suppl 8):S45–S49.
56. Vignatelli L, D'Alessandro R, Mosconi P, Ferini-Strambi L, Guidolin L, De Vincentiis A, Plazzi G; GINSEN (Gruppo Italiano Narcolessia-Studio Epidemiologico Nazionale) (2004) Health-related quality of life in Italian patients with narcolepsy: The SF-36 health survey. *Sleep Med*. 5:467–475.
57. Goswami M (1998) The influence of clinical symptoms on quality of life in patients with narcolepsy. *Neurology*. 50(suppl 1):S31–S36.
58. Ohayon MM (2013) Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities: A comparison with the general population. *Sleep Med*. 14:488–492.
59. Dauvilliers Y, Paquereau J, Bastuji H, Drouot X, Weil JS, Viot-Blanc V (2009) Psychological health in central hypersomnias: The French Harmony study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 80:636–641.
60. Chang ET, Lin CL, Chen SF, Hsu CY, Shen YC. Risk of bone fractures in patients with narcolepsy: a nationwide population-based cohort study. *Sleep Med*. 2020 Feb 26;70:55-59
61. Luci Barateau; Isabelle Jaussent, PhD; Régis Lopez, MD; Benjamin Boutrel; Smaranda; Leu-Semenescu; Isabelle Arnulf; Yves Dauvilliers (2016) Smoking, Alcohol, Drug Use, Abuse and Dependence in Narcolepsy and Idiopathic Hypersomnia: A Case-Control Study. *Sleep*, Vol. 39, N 3, 573-580.
62. Cremaschi Renata Carvalho; Hirotsu Camila; Tufik Sergio, Coelho Fernando Morgadinho. (2020). Health-related quality of life in patients with narcolepsy types 1 and 2 from a Sleep Center in Brazil (Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com narcolepsia tipos 1 e 2 de um Centro de Sono no Brasil).

Destaques de referências

1. Black J, Reaven NL, Funk SE. **Medical comorbidity in narcolepsy ; findings from the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study. *Sleep Med* 2017;33:13-18**
2. Ruoff A M, Reaven NL, Funk AE. **High Rates of Psychiatric Comorbidity in Narcolepsy: Findings From the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) Study of 9,312 Patients in the United States *J Clin Psychiatry* 2017 Feb;78(2):171-176.**
3. Cohen A, Mandrekar J, St Louis EK. **Comorbidities in a community sample of narcolepsy. *Sleep Med* 2018;43:14-18**

As referências acima citadas apresentam dados estatísticos das principais comorbidades em Narcolepsia com destaque ao número elevado de doentes estudados e comparados à população geral.

Capítulo 

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Coordenador

Alexandre Pinto de Azevedo

Colaboradores

Fernando Morgadinho Santos Coelho

Leonardo Ierardi Goulart

O tratamento farmacológico para pacientes com narcolepsia visa reduzir a sonolência excessiva diurna (SED) e, por consequência, melhorar o funcionamento diurno, minimizar a fragmentação do sono noturno, controlar os episódios de cataplexia e os fenômenos do sono REM evidenciados (como alucinações hipnagógicas e hipnopômicas e paralisia do sono)¹. As opções farmacológicas disponíveis são essencialmente sintomáticas e muitas vezes limitadas em sua atuação. Neste contexto, o acompanhamento individualizado focado no controle dos sintomas e qualidade de vida, direcionado às necessidades de cada paciente, além da atenção às comorbidades, é fundamental para maximizar a eficácia do uso de estimulantes e das medicações para o manejo adequado em pacientes com narcolepsia.

O primeiro medicamento utilizado no tratamento da narcolepsia foi a epinefrina, a qual foi abandonada após Prinzmetal e Bloomberg, em 1935, introduzirem o tratamento com anfetaminas². O metilfenidato foi introduzido em 1959 por Yoss and Daly³, tornando-se a principal droga para o tratamento da SED por quase 40 anos. Na década de 90, iniciou-se o uso de um estimulante atípico conhecido como modafinila e outras opções terapêuticas vieram depois deste¹.

Os vários sistemas neuroquímicos envolvidos na promoção da vigília fornecem múltiplos alvos para intervenção farmacológica⁴. Medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento da SED em adultos com narcolepsia incluem diferentes estimulantes tradicionais e agentes promotores de vigília¹. No Brasil, com indicação registrada em bula aprovados pela ANVISA, há disponível a modafinila e o metilfenidato de liberação imediata. As demais opções de tratamento são suportadas por evidências científicas de qualidade, porém sem a formal aprovação pelos órgãos reguladores oficiais.

Os efeitos promotores da vigília da dopamina são amplamente conhecidos; drogas que aumentam a sinalização de dopamina promovem a vigília, aumentando as concentrações sinápticas, enquanto antagonistas da dopamina têm efeitos sedativos marcantes⁴. Contudo, considerando que a dopamina também está envolvida em outros comportamentos e processos psicológicos, como função motora, motivação, aprendizado e recompensa, medicamentos promotores de vigília que atuam no sistema de dopamina podem ter outros efeitos auxiliares, além de algum potencial para abuso e dependência⁵.

As vias neurais envolvidas na manutenção do tônus muscular normal durante a vigília incluem neurônios monoaminérgicos do *locus coeruleus* (norepinefrina) e núcleo dorsal da rafe (serotonina)⁶. Em pacientes com cataplexia, a atividade noradrenérgica e serotoninérgica é reduzida, permitindo que a atonia do sono REM surja durante a vigília. Parece que o aumento da sinalização noradrenérgica através do *locus coeruleus* é importante para o tratamento de pacientes com cataplexia⁶. Além disso, o aumento da sinalização serotoninérgica pode suprimir a cataplexia, reduzindo a atividade na amígdala⁷.

O ácido gama-aminobutírico, o GABA, desempenha um papel multifacetado na regulação do sono e da cataplexia. Neurônios contendo GABA que se originam no núcleo pré-óptico ventro-lateral (VLPO) e no núcleo pré-óptico mediano (MNPO) promovem o sono não REM, inibindo a promoção da vigília via neurônios GABAérgicos na medula ventral, mediando a atonia muscular encontrada na cataplexia⁴. Além disso, neurônios GABAérgicos na amígdala podem contribuir para o desencadeamento da cataplexia por emoções positivas⁸. A histamina promove a vigília e acredita-se que ela desempenhe um papel na estabilização das transições sono-vigília. Neurônios histaminérgicos ativam neurônios corticais e subcorticais, incluindo neurônios promotores de vigília no *locus coeruleus*, ponte, prosencéfalo e núcleo dorsal da rafe⁹. O aumento da sinalização de histamina no cérebro promove a vigília e suprime o sono não REM e REM. A atividade histaminérgica relacionada à vigília é mediada pelos receptores H1 e H3 no cérebro⁹.



FARMACOTERAPIA DISPONÍVEL NO BRASIL

1.1. Tratamento da sonolência excessiva diurna

1.1.1. Estimulantes do SNC

Modafinila

Considerada como primeira linha de tratamento, a modafinila é a droga de escolha mundial para o tratamento da sonolência excessiva em pacientes com narcolepsia. É um estimulante do sistema nervoso central considerado não típico pela estrutura diferente dos estimulantes típicos tipo anfetamina¹⁰. Possui um mecanismo de ação ainda não totalmente conhecido, sendo um aumento da ativação pré-sináptica da transmissão dopaminérgica em algumas regiões do encéfalo o mecanismo de ação mais provável. Parece envolver a ligação ao transportador de dopamina e inibindo sua recaptação no neurônio pré-sináptico, aumentando a disponibilidade na fenda sináptica. O transportador de dopamina é necessário para a ativação da vigília.

A modafinila foi aprovada pelo FDA para uso como agente promotor de vigília em 1998¹¹. Em pacientes randomizados, a modafinila reduz a SED em pacientes com narcolepsia, com pouco ou nenhum efeito na cataplexia¹¹. A ausência

de atividade adrenérgica nas áreas do tronco cerebral, que regulam as alterações dependentes do estado do sono, pode explicar a falta de eficácia anticatapléctica da modafinila. A modafinila pode também ter efeitos indiretos em outros sistemas de neurotransmissores, como noradrenalina, GABA e o glutamato¹.

Pacientes em uso de modafinila possuem menos efeitos colaterais e menor incidência de tolerância do que os pacientes em uso de anfetaminas. Na prática, a dose recomendada por dia varia de 100 a 400 mg ao dia, sendo usada não raramente de duas tomadas diárias. A última dose deve ser tomada, no máximo, até quatro horas antes de deitar, para evitar insônia^{1, 12, 13}. A modafinila pode impactar no nível sérico dos anticoncepcionais hormonais orais, sendo recomendada a revisão do método anticonceptivo em mulheres em uso, em idade reprodutiva^{1, 13}. Um efeito colateral comum é a cefaleia, mas o medicamento costuma ser muito bem tolerado e com pouco efeitos adversos na prática clínica. Controle de níveis pressóricos em pacientes hipertensos devem ser feitos, embora a modafinila tenha menor ação simpatomimética do que as anfetaminas^{1, 12}.

Metilfenidato

Considerada como segunda linha de tratamento, o metilfenidato foi introduzido na prática clínica em 1959³, tendo sido a principal droga para o tratamento da SED por décadas. O metilfenidato é uma droga estimulante do sistema nervoso central, com características semelhantes às anfetaminas, sendo um bloqueador da recaptação de monoaminas, especialmente da dopamina¹⁴. A duração de ação do metilfenidato de liberação imediata é ao redor de 4 horas, podendo chegar a 12 horas, para comprimidos com liberação lenta e ação prolongada^{1, 14}. A apresentação de escolha para tratamento da narcolepsia é a de liberação imediata, com dosagem de prescrição variando entre 10 e 60 mg por dia, geralmente em doses divididas, duas a três vezes^{1, 14, 15}. A terapêutica deve ser iniciada com 5 mg, duas vezes ao dia, no início do período de maior necessidade/atividade do paciente. A última dose do metilfenidato deve ser tomada, no máximo, até quatro horas antes de deitar para evitar insônia¹⁴. É importante orientar o paciente a fazer pausas do uso ou reduzir doses, em alguns dias em que haja menor necessidade do estado de alerta, para evitar a tolerância^{1, 15}. Os possíveis efeitos colaterais incluem: irritabilidade, agressividade, insônia, palpitações, hipertensão e perda de peso^{14, 16}. O potencial de abuso pode ser uma fonte de preocupação, mas parece baixo em pacientes com narcolepsia¹⁶.

1.1.2. Outros agentes com potencial terapêutico

Lisdexanfetamina

A lisdexanfetamina é uma pró-molécula do isômero-d da anfetamina, uma amina simpatomimética, não catecolamina, com atividade estimulante do SNC¹⁷. A lisdexanfetamina é convertida em dextroanfetamina através da clivagem do grupo lisina. A dextroanfetamina atua facilitando a liberação de noradrenalina e dopamina, inibindo sua captação no sistema mesocorticolímbico¹⁷. Possui uma ação importante do sistema de recompensa do SNC, com alterações comportamentais como euforia, alerta mental e excitação e supressão do apetite^{17,18}. Efeitos colaterais comuns aos estimulantes típicos são comuns em pacientes em uso, como o aumento da pressão arterial e a anorexia^{16,19}.

No Brasil, a lisdexanfetamina é aprovada pela ANVISA para uso no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e no transtorno da compulsão alimentar. As doses usadas para narcolepsia não estão determinadas, e devem variar entre 30 e 70 mg por dia, com bom controle da SED e com diminuição de peso^{18,19}.

1.1.3. Outros agentes farmacológicos com evidências conflitantes

As medicações aqui incluídas apresentam evidência científica de menor qualidade, com baixo poder de assumi-las como parte de diretrizes formais, ou que já foram citadas em revisões sistemáticas ou metanálises.

Baclofeno

O baclofeno é um agonista do GABA_B de ação central, comumente utilizado em pacientes com doenças neurológicas acometidos de rigidez e da espasticidade muscular²⁰. O baclofeno parece ter ação mais dirigida ao controle dos episódios de cataplexia^{21,22}, contudo, há evidências de que o baclofeno pode promover redução da latência do sono, aumentando o sono de ondas lentas e o tempo total de sono²¹. Além disso, alguns autores recentemente têm demonstrado o benefício do uso do baclofeno no tratamento da SED²¹. O mecanismo de ação específico da via terapêutica GABA_B na redução da cataplexia permanece pouco claro^{21,22}.

Selegilina

A selegilina é um inibidor da monoamina oxidase, promovendo aumento da disponibilidade dos níveis de dopamina, bem como a noradrenalina e a serotonina. É regulado no Brasil, pela ANVISA, como agente utilizado no tratamento

da Doença de Parkinson, mas também tem sido relatado em algumas publicações para a narcolepsia, sendo considerado uma opção de terceira linha no tratamento da SED^{1,23,24}. A supressão do sono REM e as reduções na SED e na cataplexia foram observadas em um pequeno estudo controlado com placebo com selegilina²³, mas a utilidade deste agente é limitada pela necessidade de restrições alimentares específicas (restrição imposta de alimentos com tiramina)¹, pelo risco de interações medicamentosas e por efeitos adversos graves, particularmente nas altas doses necessárias para a eficácia no tratamento dos sintomas da narcolepsia^{1,24}.

Cafeína

A cafeína é um derivado da xantina que atua como um agente não seletivo, antagonista dos receptores de adenosina (receptores A1 e A2a). O bloqueio desses receptores provavelmente modula seus efeitos estimulantes²⁵. Contudo, a potência de promoção da vigília da cafeína geralmente não é forte o suficiente e, em altas doses, pode induzir efeitos colaterais como ansiedade, tremores, dor de cabeça e irritação gastrointestinal²⁵. A cafeína, ingerida por via oral, é rapidamente absorvida, atingindo o pico de concentrações plasmáticas em 30 a 75 minutos²⁶. Estudo piloto conduzido por Aldosari e colaboradores²⁷, randomizado, duplo-cego, com controle de placebo, avaliou 16 indivíduos portadores de narcolepsia, com o uso via oral em dose única diária de 200 mg de cafeína em cápsulas durante 1 semana. O estudo revelou que doses baixas de cafeína têm efeitos benéficos no estado de alerta em pacientes com narcolepsia, embora estudos de amostragem maior devam ser conduzidos para confirmação destes resultados iniciais²⁷.

1.2. Tratamento da cataplexia

Dos agentes disponíveis para prescrição no Brasil, e embora com indicação ainda *off-label*, os antidepressivos são os fármacos de escolha no tratamento da cataplexia. Os inibidores de recaptura de serotonina e noradrenalina, como a venlafaxina, são os agentes considerados de primeira linha neste tratamento²⁸. Geralmente, o efeito anticataplético atinge seu pico em alguns dias, é bem tolerado e pode ter alguns efeitos colaterais típicos, como risco de aumento da pressão arterial, dor de cabeça, sensação de boca seca, náusea e tontura²⁹. A prescrição sugerida deve ser, inicialmente, de 37,5 mg até uma dose máxima usual de 225 mg, podendo ser utilizada em dose única, pela manhã^{1,28,29}. Não raramente, a retirada pode produzir um efeito rebote e até um estado cataplético, onde os episódios tornam-se persistentes por minutos ou horas.

Outros antidepressivos, como os inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS) e os clássicos tricíclicos, com menor suporte de evidência científica,

podem também ser indicados no tratamento de cataplexia em adultos, sendo considerados escolhas de segunda linha^{13,28}. Os principais ISRS utilizados são fluoxetina (10 a 60 mg/dia) e citalopram (10 a 40 mg/dia)²⁸. Contudo, apesar de seu bom perfil de segurança e tolerância, efeitos colaterais não devem ser ignorados, pois podem representar uma desvantagem na prática clínica¹³. Os principais efeitos colaterais são queixas gastrointestinais, insônia e comprometimentos sexuais (queda de libido e anorgasmia). Durante muito tempo, desde a década de 1960, a clomipramina (10 a 75 mg/dia) foi o principal antidepressivo tricíclico usado para tratar a cataplexia com uma redução relevante dos ataques^{1,13,28}. Os efeitos colaterais relatados são boca seca, constipação, diarreia, ganho de peso, hipotensão, dificuldade em urinar e prejuízo na esfera sexual. Estudo prospectivo publicado por Jin e colaboradores³⁰ apontou que além da fluoxetina e venlafaxina, a sertralina (50 a 100mg/dia) mostrou-se igualmente eficaz na redução dos episódios de cataplexia³⁰.

1.3. Tratamento da fragmentação do sono

Não há nenhum agente farmacológico ou classe específica de medicamentos disponível no Brasil com evidência científica de qualidade que suporte sua indicação para o tratamento específico do sono noturno fragmentado encontrado na narcolepsia^{21,32}. A eficácia do baclofeno, outro agonista do receptor GABA_B, disponível no Brasil, não foi provada de forma convincente na promoção de melhora da continuidade do sono em pacientes com narcolepsia, embora haja relatos eventuais de sua eficácia³³.

1.4. Tratamento de outras manifestações do sono REM

Antidepressivos tricíclicos, como a clomipramina, inibem o sono REM e, assim, controlam a paralisia do sono e alucinações hipnagógicas-hipnopômnicas, além da cataplexia^{24,34}. Segundo os parâmetros práticos recomendados pela AASM para tratamento de narcolepsia, por consenso, há uma recomendação de que antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina e venlafaxina podem ser um tratamento eficaz para paralisia do sono e alucinações hipnagógicas-hipnopômnicas^{24,35}. Esses tratamentos podem ser considerados para esta indicação quando o médico e o paciente em tratamento acreditam que os benefícios do tratamento superam os riscos^{34,35}.



2.1. Oxibato de sódio

O oxibato de sódio é atualmente considerado tratamento de primeira linha para SED e cataplexia¹. Embora não autorizado para comercialização no Brasil, desde 2019 é reconhecido pela ANVISA como medicamento experimental e autorizado para estudos clínicos para doenças raras e para sonolência excessiva diurna³⁶. O oxibato de sódio ou ácido gama-hidroxibutírico é um depressor do sistema nervoso central que age como agonista do receptor GABA_B, mas cujo mecanismo específico de ação nos sintomas da narcolepsia não é amplamente conhecido^{1,36}. Aprovado pela EMA (European Medicines Agency) para NT1 e pelo FDA para NT1 e NT2, é eficaz para sonolência excessiva, cataplexia, fragmentação do sono noturno, paralisia do sono e alucinações hipnagógicas e hipnopômicas³⁷. A dose utilizada é de 4,5 a 9,0 mg divididas em duas tomadas, uma antes do período de sono noturno e a segunda duas a quatro horas após a primeira^{1,37}. Além da dificuldade posológica, pelos horários administrados, outras desvantagens incluem potencial risco de quadro psiquiátrico, depressão respiratória, vertigem, náuseas, enurese noturna, despertar confusional, além do potencial para abuso³⁸.

2.2. Armodafinil

A armodafinil é também considerada como opção de primeira linha no tratamento da SED^{1,18}. É enantiômero racêmico da modafinila, com uma meia-vida mais longa (cerca de 15 horas)¹⁸. De forma semelhante à modafinila, um dos mecanismos de ação é o aumento da neurotransmissão dopaminérgica pelo aumento nos transportadores e inibição na receptação¹. As doses usuais variam de 50 a 250 mg ao dia. Aprovada pelo FDA para sonolência diurna excessiva em NT1 e NT2. Ainda não se encontra disponível na Europa.

2.3. Pitolisant

O pitolisant é um agonista inverso seletivo do receptor histamina H3, promovendo vigília através da estimulação do sistema histaminérgico, e considerado um tratamento de primeira linha para SED e cataplexia¹. Estudos controlados de-

monstraram eficácia do pitolisant para sonolência excessiva diurna semelhante à modafinila, além de também possuir efeito anticataplético^{1,39}. Uma metanálise recente evidenciou ainda um melhor perfil de segurança do pitolisant quando comparado a modafinila e oxibato de sódio⁴⁰. Aprovado pela EMA para NT1 e NT2. Em avaliação pelo FDA no momento atual. A dose usual vai de 4,5 a 36 mg^{1,39,40}. A meia-vida é de cerca de 20 horas e os efeitos adversos mais comuns são náuseas, dor de cabeça e insônia³⁹.

2.4. Solriamfetol

O solriamfetol é um inibidor da recaptura da dopamina e noradrenalina indicado para o tratamento da sonolência diurna excessiva na narcolepsia, aprovado em 2019 pelo FDA e em avaliação atual pelo EMA^{1,41}. O mecanismo de ação parece ser exclusivamente dopaminérgico e noradrenérgico, poupando outros sistemas⁴². A dose usual está entre 75 e 100 mg, com meia-vida de cerca de 7 horas^{1,42}. A droga apresentou tolerabilidade e segurança adequadas e os efeitos adversos mais comuns foram cefaleia, hiporexia, náusea, ansiedade, insônia, xerostomia, constipação e palpitações^{41,42}.



MANEJO DO TRATAMENTO E USO COMBINADO DE MEDICAMENTOS

3.1. Diretrizes e avaliação de resposta

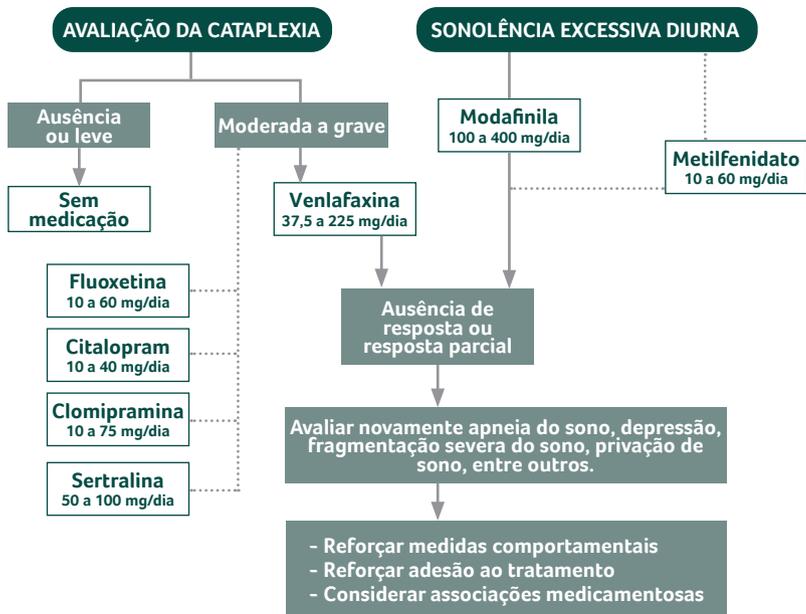
O tratamento farmacológico deverá se iniciar após finalizada a investigação diagnóstica e após as recomendações comportamentais para manejo dos sintomas principais da narcolepsia. Para a SED, a modafinila é o fármaco de eleição, em dose média usual de 200 mg/dia, com intervalo de dose possível entre 100 e 400 mg/dia¹. Em princípio, as evidências apontam que a modafinila é mais eficaz do que outras terapias farmacológicas, mas alguns pacientes ainda podem se beneficiar de outra medicação estimulante⁴³. Assim, a estratégia atual ainda é de escalonamento de dose da monoterapia farmacológica com modafinila, mas deve-se pensar em substituição de medicamento na ausência de resposta⁴³. O uso de metilfenidato de liberação imediata deve ser uma opção na ausência de resposta ou de possibilidade de acesso à modafinila, com resultados consistentes de seu uso. A dose terapêutica deverá ser individualizada, mas usualmente está entre 10 e 60 mg/dia^{1,14,15}.

A combinação de medicamentos pode ser uma opção, uma vez afastadas outras causas de aparente refratariedade à sonolência excessiva diurna, quando é observada uma resposta parcial ou ausência de resposta à monoterapia. Embora a monoterapia tenha se mostrado mais eficaz em comparação à terapia combinada, em publicações científicas comparativas, isso provavelmente reflete no viés de que a terapia combinada foi reservada para pacientes com SED refratária à monoterapia já estabelecida¹². Em 55% desses pacientes, a terapia combinada ofereceu uma resposta completa ou melhorada da SED, justificando clinicamente a continuação do uso de medicamentos¹².

Uma vez definido o tratamento da SED, deve-se paralelamente investigar a presença e severidade dos episódios de cataplexia. O tratamento da cataplexia deverá ser reservado aos quadros considerados de moderados a graves¹, e, na ausência de contraindicações formais, deverá ser utilizada venlafaxina em escalonamento de dose entre 37,5 mg a 225 mg/dia^{1,28} em associação com os estimulantes. Outros antidepressivos podem ser opções, como fluoxetina, citalopram, clomipramina e sertralina^{1,28,29}.

Observar Tabela 1 para o manejo do tratamento farmacológico da narcolepsia.

Tabela 6.1 - Manejo do tratamento farmacológico da narcolepsia.



3.2. Potenciais associações medicamentosas

Cerca de 65% a 85% dos pacientes respondem satisfatoriamente em monoterapia aos estimulantes⁴⁴⁻⁴⁶. Nos casos reconhecidos como refratários, deve-se reiniciar a investigação de quadros associados que podem comprometer a resposta ao tratamento da SED, investigando novamente apneia do sono, depressão com características atípicas, fragmentação do sono grave, privação de sono, entre outros^{1,35}. Pode-se optar inicialmente por fracionamento das doses do estimulante ao longo do dia em monoterapia, mas como opção, há a possibilidade de associar modafinila ao metilfenidato de liberação imediata em doses baixas^{24,35}. É importante ressaltar que a associação medicamentosa é uma exceção no tratamento da SED e, frequentemente, um paciente bem investigado, aderente ao tratamento e engajado nas medidas comportamentais, responderá à monoterapia^{24,35}. Não existem estudos de segurança de associação de estimulantes na narcolepsia.

3.3. Interações medicamentosas

A associação entre modafinila e metilfenidato foi testada em estudo realizado com voluntários sadios com coadministração de doses únicas de modafinila (200 mg) e metilfenidato (40 mg)⁴⁷. Não foram observadas alterações significativas na farmacocinética de qualquer um dos fármacos. Entretanto, a absorção da modafinila pode ser retardada em cerca de uma hora quando da coadministração com metilfenidato⁴⁷. Hellrieger e colaboradores⁴⁸ testaram a farmacocinética em voluntários saudáveis da modafinila adicionada ao metilfenidato, não demonstrando quaisquer diferenças na absorção oral ou farmacocinética de disposição de modafinila no estado de equilíbrio, quando administrado sozinho ou no regime terapêutico de associação com metilfenidato⁴⁸. É importante alertar que, embora não se encontrem estudos avaliando os potenciais riscos da combinação medicamentosa, os riscos de potencialização dos efeitos adversos são esperados. A associação entre estimulantes do SNC e os antidepressivos citados costuma ser segura, mas os efeitos adversos usuais podem ser potencializados.



TRATAMENTO FARMACOLÓGICO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

4.1. Gravidez e amamentação

O manejo do tratamento em pacientes grávidas com narcolepsia, considerando o risco para a mãe e para o feto, é ainda desafiador, no que diz respeito à escolha medicamentosa, entendendo que potenciais efeitos teratogênicos não podem ser excluídos⁴⁹. O curso e evolução da gravidez e narcolepsia concomitantes podem ser bidirecionalmente afetados, sendo muitas vezes necessária a terapia farmacológica⁵⁰.

Embora não haja evidências suficientes, os resultados sugerem que os riscos percebidos de usar medicação para narcolepsia durante a gravidez são superestimados, pois a teratogenicidade dos medicamentos utilizados para narcolepsia, em doses terapêuticas, com base nos dados atuais, pode ser essencialmente inexistente⁵¹. Caso haja a indicação de descontinuação medicamentosa, os riscos devem ser cuidadosamente explicados para cada paciente⁵¹. A paciente e seu médico juntos, dependendo dos riscos e benefícios estimados do tratamento, devem decidir a retirada ou continuação da terapia farmacológica⁵².

Maurovich-Horvat⁵³, em estudo multicêntrico conduzido com 249 mulheres grávidas, com narcolepsia com e sem cataplexia, revelou que mulheres grávidas com narcolepsia têm desfechos comparáveis às mulheres da população geral. Contudo, devido a uma pequena porcentagem das mulheres estarem utilizando medicação, durante a gravidez, na pesquisa, há insuficiência de dados de segurança e nenhuma conclusão robusta pode ser extraída deste estudo. Em recente publicação, Pascoe e colaboradores⁵⁴ relataram que das 182 mulheres com narcolepsia, cerca de 78% não utilizou farmacoterapia durante a gravidez, seja devido ao medo de prejudicar o desenvolvimento fetal, seja por receberem orientação médica de descontinuação do medicamento⁵⁴. Como alternativa à farmacoterapia, utilizaram medidas comportamentais e mudanças de estilo de vida, como prolongar o tempo de sono noturno, interromper o trabalho cotidiano e/ou abandonar a condução de veículos. Reportaram também que a evolução da gravidez e o desenvolvimento fetal foram semelhantes entre as mulheres que se mantiveram em tratamento medicamentoso, em monoterapia ou politerapia ou nenhuma farmacoterapia, durante a gravidez⁵⁴.

Por fim, McLafferty⁵⁵ fez uma revisão de literatura, dos riscos do tratamento farmacológico na gravidez, relatando que embora o uso de estimulantes no tratamento da narcolepsia no período gestacional não tenha sido sistematicamente pesquisado, resultados clínicos de estudos sobre o tratamento do transtorno de déficit

de atenção e hiperatividade (TDAH) podem orientar a discussão, do risco-benefício, do uso destes medicamentos estimulantes, para o manejo da narcolepsia⁵⁵. Estudos em animais sobre o uso de estimulantes em gravidez sugeriram teratogenicidade. Um estudo caso-controle dinamarquês com 480 mulheres, em uso de metilfenidato ou modafinila, durante a gravidez, encontrou um aumento de 2 vezes no risco de aborto em gestações expostas a essas medicações⁵⁶. Metilfenidato e modafinila são classificados como agentes categoria classe C (não há estudos de segurança adequados em mulheres). Talvez, a alternativa mais segura seja a suspensão das medicações.

O metilfenidato é excretado no leite materno em pequenas quantidades e, até o momento, não houve relatos de bebês amamentados demonstrando efeitos adversos. Com base nos dados disponíveis, o metilfenidato parece ser compatível com a amamentação; no entanto, os efeitos do desenvolvimento neurológico, em longo prazo, não foi adequadamente estudado⁵⁷. Não existem estudos de segurança sobre o efeito dos estimulantes na amamentação. Não se sabe qual percentual de modafinila é excretada no leite materno.

A L-carnitina é uma amina naturalmente produzida pelo organismo a partir dos aminoácidos lisina e metionina. Sua principal função é participar do metabolismo de lipídios, desempenhando papel fundamental no transporte desses do citoplasma para a matriz mitocondrial, onde são oxidados⁵⁸. Achados recentes apontam uma via de beta oxidação de ácidos graxos disfuncional em pacientes com narcolepsia⁵⁸. Estudo randomizado, controlado por placebo, em pacientes com narcolepsia mostrou a eficácia da L-carnitina oral em reduzir a SED, pelo aumento da ação da enzima L-carnitina-palmitoil transferase⁵⁹. O uso da L-carnitina foi seguro durante a gravidez e alguns casos de pacientes narcolépticas grávidas são descritos na literatura^{59,60}.

4.2. Crianças

Atualmente, o oxibato de sódio é o único medicamento aprovado pelo FDA para tratamento de SED e cataplexia em crianças e adolescentes^{1,28}. A seleção de medicamentos na população pediátrica é baseada apenas em correlações empíricas e indicações *off-label*. As evidências clínicas mostram que os medicamentos aprovados para adultos no tratamento da SED também parecem ser eficazes em crianças, e têm sido comumente usados na narcolepsia infantil, como modafinila, metilfenidato e outros, em doses que podem se assemelhar às utilizadas em adultos^{1,28}. Para o tratamento da cataplexia, também sob a perspectiva de prescrição *off-label*, há evidência de prescrições de antidepressivos como venlafaxina, fluoxetina, clomipramina e imipramina^{1,28}. Para as doses específicas indicadas, verificar o capítulo específico de diagnóstico e tratamento na população pediátrica.

5.1. Terapias baseadas nas vias das hipocretinas

A narcolepsia com cataplexia (NT1) é mais comumente causada por uma perda de neurônios produtores de peptídeo hipocretina no hipotálamo. Como a deficiência de hipocretina é considerada a principal causa dos sintomas narcolépticos, a reposição da hipocretina será o tratamento mais essencial para a narcolepsia⁶¹. Infelizmente, esta opção ainda não está disponível clinicamente. Existem muitas abordagens potenciais para aumentar a hipocretina no cérebro, como por via intranasal, por administração de peptídeos de hipocretina⁶², por desenvolvimento de receptor de hipocretina de outras potenciais moléculas agonistas, por transplante neuronal de hipocretina (transformando células-tronco de hipocretina em neurônios hipotalâmicos) e por terapia genética com hipocretina^{61,62}.

5.2. Imunoterapia

Com base na evidência de que a narcolepsia tipo 1 é causada pela seletiva perda irreversível de neurônios hipocretinérgicos hipotalâmicos, e embora a causa exata seja desconhecida, evidências indiretas suportam fortemente uma origem autoimune, sendo a ideia de terapias imunológicas, iniciadas precocemente ao início da doença, para impedir sua progressão, um questionamento dos últimos 15 anos^{35,63}. Tentativas de usar essas terapias em pacientes narcolépticos foram relatadas, mas todos são estudos de caso não controlados, com número muito pequeno de pacientes³⁵ e resultados ainda controversos⁶³. Esses tratamentos, se eficazes para desacelerar ou parar o processo autoimune, se destinam a modificar a história natural da doença em países mais prevalentes^{35,63}. Contudo, nenhum estudo controlado bem projetado foi realizado até agora.

DESTAQUES

- O tratamento farmacológico da sonolência excessiva diurna deverá ser realizado com modafinila de 100 a 400 mg/dia ou metilfenidato em doses de 10 a 60 mg/dia, ambos em doses únicas pela manhã ou fracionado ao longo do dia conforme avaliação individualizada do paciente.
- Importante orientar o paciente a escolher dias em que utilizará menor dose ou realizará suspensão do estimulante para evitar efeito de tolerância e perda da eficácia do tratamento da SED.
- Em caso de refratariedade, faz-se necessária melhor investigação de causas que justifiquem a persistência da SED: apneia do sono, privação de sono, fragmentação severa do sono, depressão comórbida, entre outros. A associação de dois estimulantes do SNC deve ser evitada, mas em situações especiais pode ser utilizada, mantendo atenção aos efeitos adversos.
- O tratamento da cataplexia é preferencialmente realizado com uso de antidepressivos, sendo a venlafaxina com maior evidência de resposta (37,5 a 225 mg/dia), mas fluoxetina (10 a 60 mg/dia), citalopram (10 a 40 mg/dia), sertralina (50 a 100 mg/dia) e clomipramina (10 a 75 mg/dia) podem ser utilizadas.
- Os fenômenos do sono REM (paralisia do sono e alucinações hipnagógicas e hipnopômicas) devem ser tratados com as mesmas opções indicadas para o tratamento da cataplexia, usualmente em doses mais baixas.
- Não há ainda disponível no Brasil terapêutica específica para a fragmentação do sono encontrada na narcolepsia. Porém, empiricamente, alguns antidepressivos, como os tricíclicos, podem auxiliar a reduzir os números de despertares.

Recomendações

1. Thorpy MJ, Bogan RK. Update on the pharmacologic management of narcolepsy: mechanisms of action and clinical implications, *Sleep Medicine*. 2020;68:97-109. ISSN 1389-9457. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.09.001>

Publicação de abril de 2020 que traz uma compilação de atuais informações sobre o manejo do tratamento farmacológico da narcolepsia e as principais vias neuronais envolvidas.

2. Black SW, Yamanaka A, Kilduff TS. Challenges in the development of therapeutics for narcolepsy. Prog Neurobiol. 2017;152:89-113. Doi:10.1016/j.pneurobio.2015.12.002

O artigo expõe um grande apanhado de potenciais novas alternativas terapêuticas, incluindo os mecanismos das vias de hipocretina e possibilidades terapêuticas relacionadas à hipótese da origem autoimune da NT1.

3. Pérez-Carbonell L, Lyons E, Gnoni V, et al. Adherence to wakefulness promoting medication in patients with narcolepsy. Sleep Medicine. 2020;70:50-54. ISSN 1389-9457. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.02.013>

O artigo publicado em junho de 2020 faz um alerta sobre a adesão ao tratamento farmacológico aos promotores de vigília (estimulantes). Este é um aspecto essencial a ser considerado na possibilidade de refratariedade ao tratamento medicamentoso.

Referências bibliográficas

1. Thorpy MJ, Bogan RK. Update on the pharmacologic management of narcolepsy: mechanisms of action and clinical implications. *Sleep Medicine*. 2020;68:97-109. ISSN 1389-9457. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.09.001>
2. Prinzmetal M, Bloomberg W. The use of benzedrine for the treatment of narcolepsy. *Jama*. 1935;105(25):2051-2054. Doi:10.1001/jama.1935.02760510023006
3. Yoss RE, Daly D. Treatment of narcolepsy with Ritalin. *Neurology* Mar 1959;9(3):171. Doi: 10.1212/WNL.9.3.171
4. Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural circuitry of wakefulness and sleep. *Neuron* 2017;93:747e65.
5. Arias-Carrión O, Püppel E. Dopamine, learning, and reward-seeking behavior. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2007:481e8.
6. Wu MF, Gulyani SA, Yau E, et al. Locus coeruleus neurons: cessation of activity during cataplexy. *Neuroscience* 1999;91:1389e99.

7. Hasegawa E, Maejima T, Yoshida T, et al. Serotonin neurons in the dorsal raphe mediate the anticataplectic action of orexin neurons by reducing amygdala activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114:E3526e35.
8. Mahoney CE, Agostinelli LJ, Brooks JN, et al. GABAergic neurons of the central amygdala promote cataplexy. *J Neurosci*. 2017;37:3995e4006.
9. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev* 2008;88:1183e241.
10. Perez-Carbonell L. Treatment of excessive daytime sleepiness in patients with narcolepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(11):57.
11. Billiard M, Broughton R. Modafinil: its discovery, the early European and North American experience in the treatment of narcolepsy and idiopathic hypersomnia, and its subsequent use in other medical conditions. *Sleep Medicine*. 2018;49:69-72. ISSN 1389-9457. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.05.027>
12. Thakrar C, Patel K, D'acona G, et al. Effectiveness and side-effect profile of stimulant therapy as monotherapy and in combination in the central hypersomnias in clinical practice. *J Sleep Res*. 2018;27(4):e12627. Doi:10.1111/jsr.12627
13. Mignot EJM. A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes. *Neurotherapeutics*. 2012;9:739-52. Doi 10.1007/s13311-012-0150-9
14. Wise MS; Arand DL; Auger RR; Brooks SN; Watson NF. Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep*. 2007;30(12):1712-27.
15. Szabo ST, Thorpy MJ, Mayer G, Peever JH, Kilduff TS. Neurobiological and immunogenetic aspects of narcolepsy: Implications for pharmacotherapy. *Sleep Med Rev*. 2019;43:23-36. Doi:10.1016/j.smr.2018.09.006
16. Siefried KJ, Acheson LS, Lintzeris N, Ezard N. Pharmacological treatment of methamphetamine/amphetamine dependence: a systematic review. *CNS Drugs*. 2020;34(4):337-65.
17. Frampton JE. LiSEDxamfetamine: a review in ADHD in adults. *CNS Drugs*. 2016;30(4):343-354. Doi:10.1007/s40263-016-0327-6
18. Thorpy MJ. Update on therapy for narcolepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(5):347. Doi:10.1007/s11940-015-0347-4
18. Aguilar AC, Frange C, Pimentel Filho LH, Reis MJ, Tufik S, Coelho FMS. LiSEDxamfetamine to improve excessive daytime sleepiness and weight management in narcolepsy: a case series. *Braz J Psychiatry*. 2020;42:314-316. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0544>
19. Evenseth LSM, Gabrielsen M, Sylte I. The GABAB Receptor-Structure, Ligand Binding and Drug Development. *Molecules*. 2020;25(13):E3093. Published 2020 Jul 7. doi:10.3390/molecules25133093

20. Morse AM, Kelly-Pieper K, Kothare SV. Management of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy With Baclofen. *Pediatr Neurol.* 2019;93:39-42.
21. Huang YS, Guilleminault C. Narcolepsy: action of two gamma-aminobutyric acid type B agonists, baclofen and sodium oxybate. *Pediatr Neurol* 2009;41:9-16.
22. Mayer G, Ewert Meier K, Hephata K. Selegeline hydrochloride treatment in narcolepsy. A double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol.* 1995;18:306-19.
23. Morgenthaler TI; Kapur VK; Brown TM; Swick TJ; Alessi C; Aurora RN; Boehlecke B; Chesson AL; Friedman L; Maganti R; Owens J; Pancer J; Zak R; Standards of Practice Committee of the AASM. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007;30(12):1705-1711.
24. De Biase S, Nilo A, Gigli GL, Valente M. Investigational therapies for the treatment of narcolepsy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017;26(8):953-963. Doi:10.1080/13543784.2017.1356819
25. Mandel HG. Update on caffeine consumption, disposition and action. *Food Chem Toxicol.* 2002;40:1231-34.
26. Aldosari MS, Olaish AH, Nashwan SZ, Abulmeaty MMA, BaHamman AS. The effects of caffeine on drowsiness in patients with narcolepsy: a double-blind randomized controlled pilot study. *Sleep Breath.* 2020;10.1007/s11325-020-02065-6. Doi:10.1007/s11325-020-02065-6
27. Franceschini C, Pizza F, Antelmi E, et al. Narcolepsy treatment: pharmacological and behavioral strategies in adults and children. *Sleep Breath.* 2020;24:615-27. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01894-4>
28. Pillen S, Pizza F, Dhondt K, Scammell TE, Overeem S. Cataplexy and its mimics: clinical recognition and management. *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19:23. <https://doi.org/10.1007/s11940-017-0459-0>
29. Jin L, Shi L, Zhang Y, Chen BB, Wang XL, Liu YH. Antidepressants for the treatment of narcolepsy: A prospective study of 148 patients in northern China. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2019;63:27-31. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.02.014>
30. Roth T, Dauvilliers Y, Mignot E, et al. Disrupted nighttime sleep in narcolepsy. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(9):955-965. Doi:10.5664/jcsm.3004
31. Dauvilliers Y, Roth T, Guinta D, Alvarez-Horine S, Dynin E, Black J. Effect of sodium oxybate, modafinil, and their combination on disrupted nighttime sleep in narcolepsy. *Sleep Med.* 2017;40:53-57. Doi:10.1016/j.sleep.2017.07.030
32. Brown MA, Guilleminault C. A review of sodium oxybate and baclofen in the treatment of sleep disorders. *Curr Pharm Des* 2011;17(15):1430-35.
33. Hishikawa Y, Shimizu T. Historical aspects of the treatment for narcolepsy. In: Bassetti CL, Billiard M, Mignot E, editors. *Narcolepsy and hypersomnia.* Informa Healthcare USA; New York, NY: 2007:25-30.

34. Barateau L, Dauvilliers Y. Recent advances in treatment for Narcolepsy. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1-12. Doi: 10.1177/1756286419875622
35. Anvisa. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 338 de 20/02/2020: <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/414700>
36. Mayer G, et al. Long-term compliance, safety, and tolerability of sodium oxybate treatment in patients with narcolepsy type 1: a postauthorization, noninterventional surveillance study. *Sleep*, set. 2018;41(Issue9):zsy128. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy128>
37. Abad V. An evaluation of sodium oxybate as a treatment option for narcolepsy, Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2019;20(10):1189-1199. Doi:10.1080/14656566.2019.1617273
38. Dauvilliers Y, et al. Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study. *Sleep*. Nov. 2019;42(Issue 11): zsz174. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz174>
39. Lamb, Y. Pitolisant: a review in narcolepsy with or without cataplexy. *Adis Journals*. Online resource. 2020. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.11369862.v1>
40. Markham A. Solriamfetol: first global approval. *Drugs.* 2019;79(7):785-90. doi:10.1007/s40265-019-01123-y
41. Yang J, Gao J. Solriamfetol for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2019;12:8, 723-728. Doi: 10.1080/17512433.2019.1632705
42. Billiard M. Narcolepsy: current treatment options and future approaches. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(3):557-66.
43. Aloe F, et al. Diretrizes brasileiras para o tratamento da narcolepsia. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [online]. 2010;32(3):305-14. ISSN 1516-4446. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462010000300016>.
44. Thorpy M. Current concepts in the etiology, diagnosis and treatment of narcolepsy. *Sleep Med.* 2001;2(1):5-17.
45. Mitler MM, Hajdukovic R. Relative efficacy of drugs used for the treatment of narcolepsy. *Sleep.* 1991;14(3):218-20.
46. Wong YN, King SP, Laughton WB, McCormick GC, Grebow PE. Single-dose pharmacokinetics of modafinil and methylphenidate given alone or in combination in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1998;38(3):276-282. doi:10.1002/j.1552-4604.1998.tb04425.x
47. Hellriegel ET, Arora S, Nelson M, Robertson P Jr. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of modafinil given alone or in combination with methylphenidate in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2001;41(8):895-904. doi:10.1177/00912700122010690

48. Calvo-Ferrandiz E, Peraita-Adrados R. Narcolepsy with cataplexy and pregnancy: a case-control study. *J Sleep Res.* 2018;27(2):268-272. doi:10.1111/jsr.12567.
49. Hoover-Stevens S, Kovaceic-Ristanovic, R. Management of narcolepsy in pregnancy. *Clin. Neuropharmacol.* 2000;23:175-81.
50. Thorpy MJ, Zhao CG, Dauvilliers Y. Management of narcolepsy during pregnancy. *Sleep Med.* 2013;14:367-76.
51. Hoque R, Chesson ALJr. Conception, pregnancy, delivery, and breastfeeding in a narcoleptic patient with cataplexy. *J. Clin. Sleep Med.* 2008;4:601-03.
52. Maurovich-Horvat E, Kemlink D, H€ogl B, et al. Narcolepsy and pregnancy: a retrospective European evaluation of 249 pregnancies. *J. Sleep Res.* 2013;22:496-512.
53. Pascoe M, Carter LP, Honig E, Bena J, Foldvary-Schaefer N. Pregnancy and contraception experiences in women with narcolepsy: a narcolepsy network survey. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(10):1421-1426. doi:10.5664/jcsm.7966
54. McLafferty LP, Spada M, Gopalan P. Pharmacologic treatment of sleep disorders in pregnancy. *Sleep Med Clin.* 2018;13(2):243-250. doi:10.1016/j.jsmc.2018.02.004
55. Haervig KB, Mortensen LH, Hansen AV, et al. Use of ADHD medication during pregnancy from 1999 to 2010: a Danish register-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23(5):526-33.
56. Marchese M, Koren G, Bozzo P. Is it safe to breastfeed while taking methylphenidate? *Can Fam Physician.* 2015;61(9):765-66.
57. Miyagawa T, Kawamura H, Obuchi M, et al. Effects of oral L-carnitine administration in narcolepsy patients: a randomized, double-blind, cross-over and placebo-controlled trial. *PLoS One.* 2013;8(1):e53707. doi:10.1371/journal.pone.0053707
58. Romigi A, Liguori C, Izzi F, Albanese M, Marchi A, Mancini C, et al. Oral L-carnitine as treatment for narcolepsy without cataplexy during pregnancy: a case report. *J Neurol Sci.* 2015;348(1-2):282-3.
59. Barros F, Aguilar ACR, Tufik S, Coelho FM. Oral L-carnitine used to treat narcoleptic type 1 patient during pregnancy - A case report. *Sleep Sci.* 2018;11(4):215-6.
60. Takenoshita S, et al. An Overview of Hypocretin based Therapy in Narcolepsy, Expert Opinion on Investigational Drugs. 2018. DOI: 10.1080/13543784.2018.1459561
61. Nepovimova E, Janockova J, Misik J, et al. Orexin supplementation in narcolepsy treatment: a review. *Medicinal Research Reviews.* 2019;39:961-75. <https://doi.org/10.1002/med.21550>
62. Barateau L, Liblau R, Peyron C, et al. Narcolepsy type 1 as an autoimmune disorder: evidence, and implications for pharmacological treatment. *CNS Drugs* 2017;3:821-34.

Capítulo

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DA NARCOLEPSIA

Coordenadora

Silvia Conway

Colaboradores

Luciano Ribeiro Pinto Jr.
Gabriela Rodrigues Alves

1

ASPECTOS PSICOLÓGICOS E SOCIOEMOCIONAIS DO PACIENTE COM NARCOLEPSIA

Lutar contra a sonolência excessiva diurna (SED) é uma constante na vida de quem sofre de narcolepsia. A jornada até o diagnóstico correto pode ser longa e desgastante, envolvendo a convivência com uma série de outros sintomas, como ataques de sono; sono não reparador; dificuldades com a memória e concentração; aumento nos riscos de acidentes automobilísticos, laborais ou domésticos^{1,4}; problemas visuais^{1,4}; prejuízos acadêmicos ou laborais^{1,3,5}; na convivência social, no relacionamento íntimo^{1,4,5}, na prática esportiva ou no desenvolvimento de atividades pessoais prazerosas, como *hobbies*¹. O movimento pela busca de recursos, inicialmente limitados pelas estratégias tateadas pelo próprio paciente para lidar com as dificuldades que se apresentam^{1,6}, pode vir acompanhado de medo, desesperança, insegurança e sentimentos de fracasso. O baixo reconhecimento e compreensão dessa condição de saúde pela sociedade pode fazer com que os sintomas de SED e os episódios de sono diurnos sejam interpretados como comportamentos de preguiça, desinteresse e até questionamento de competência, abrindo espaço para a discriminação, censura e até a marginalização em ambientes sociais, acadêmicos e laborais⁷. Pacientes com narcolepsia comumente se sentem estigmatizados e relatam prejuízos das relações interpessoais nas esferas pessoais, sociais, laborais ou educacionais¹, com prejuízos também na esfera sexual e nas atividades de lazer, esportes e *hobbies*¹, podendo impactar na autoestima, inibindo o envolvimento em atividades sociais e, assim, limitar o funcionamento diurno. A presença da cataplexia pode aumentar os prejuízos socioemocionais, especialmente quando o paciente se empenha em controlar os afetos e estímulos emocionais^{2,8}.

A gravidade dos sintomas, a falta de compreensão por parte do cônjuge, familiares, amigos, chefe e colegas de trabalho, a percepção da influência dos sintomas no prejuízo da performance laboral ou acadêmica são fatores fortemente associados a baixa autoestima entre pacientes com narcolepsia¹. Tratando-se, portanto, de uma condição que afeta a dimensão psicossocial e emocional do paciente, predispondo-o ao desenvolvimento de doenças psiquiátricas, sobretudo a depressão^{1,5,10,11}, e impactando a qualidade de vida em diversos domínios^{1,3,5}. Essas condições associadas podem ser fatores confundidores no diagnóstico, podendo retardar o diagnóstico e o manejo adequado da condição^{2,10}.

Uma vez diagnosticado, o paciente passa a ter um leque de informações e orientações sobre intervenções eficazes e eficientes do ponto de vista farmacológico e não farmacológico, voltadas para a obtenção de uma vigília de qualidade,

através de estimulantes do SNC e estratégias comportamentais, que visam à organização do sono e da vigília e à diminuição da pressão de sono⁵. Embora os medicamentos estimulantes sejam provavelmente os tratamentos mais eficazes para a hipersonia, poucos pacientes fazem uso de monoterapia com estimulantes e 50% dos pacientes usam estratégias comportamentais para lidar com a SED^{6,12,13}, muitas vezes empregadas por conta própria e nem sempre de forma adequada⁶. A abordagem psicoterápica é fundamental⁵, pois pode oferecer entendimento da nova condição, orientar e promover acomodação de novos hábitos, abordando de modo direto os impactos das limitações impostas pela doença de modo a favorecer a expressão dos sentimentos e criar a oportunidade de uma nova abordagem sobre a vida⁵, na qual a narcolepsia não precisa ser compreendida como um limite da vida, apenas uma adaptação do viver, como tantas outras condições de saúde, a exemplo das doenças metabólicas. Ademais, a nova organização da rotina requer o posicionamento da condição junto àqueles com quem se tem relação, para que compreendam e apoiem a mudança de hábitos⁵, favorecendo o florescimento do potencial da pessoa com narcolepsia, como é de direito de todo e qualquer sujeito.

No que tange à esfera profissional, mudanças de carreira podem acontecer pelo estigma, por incapacidade de manter desempenho laboral ou até dificuldade de aprimoramento paralelo em virtude da SED^{1,3,5}. A busca de diálogo no ambiente laboral ou acadêmico, buscando flexibilidade na rotina, precisa ser incentivada^{3,5}, especialmente pelo fato de pacientes com narcolepsia apresentarem mais prejuízo socioeconômico em decorrência de a taxa de empregabilidade ser menor entre eles, com menores salários, mais absenteísmo⁵ e presenteísmo. Mudanças de função, de carreira ou esquema de trabalho, como o autônomo, precisam ser discutidas ampla e profundamente, pois envolvem crenças, sonhos e anseios. Há que se ter cuidado para que os ajustes da rotina não sejam experimentados como resignação, limitação da satisfação com a vida, mas necessários para que o engajamento na vida se mantenha, tal qual antes da condição. Observa-se que a diminuição dos problemas psicossociais e o nível de satisfação no trabalho está associado a atividades que sejam ativas fisicamente; a compreensão da condição por pares; a ambientes que permitam cochilos curtos diurnos, ou agenda de trabalho ajustada ao período de maior alerta diurno; e a adesão a intervenção farmacológica para a narcolepsia^{1,5}.

O enfrentamento psicoemocional das dificuldades da nova condição precisa ser incentivado e bem orientado a fim desenvolver resiliência para a convivência nos diversos ambientes. Esse processo envolve o desenvolvimento de uma nova abordagem sobre a vida, sem temor ou resistência à condição, mas adaptada para a manutenção de uma vida ativa e integrada à sociedade e à família e que preserve a saúde mental. Cabe ressaltar que a participação em grupos de apoio e suporte a pacientes com narcolepsia e seus familiares deve ser incentivada, como forma de obter maior

compreensão da condição, partilhar experiências e evitar o isolamento^{4,5}, por vezes derivado de sentimentos de discriminação, penalização e culpa. No Brasil, contamos com a Associação Brasileira de Narcolepsia e Hipersonia Idiopática (ABRANH) ¹⁴. O contato com pessoas com a mesma condição promove esclarecimentos, reforça a adesão às intervenções, aumenta o diálogo e humaniza a própria condição. Através dos códigos QR, localizados abaixo, é possível acessar links de instituições de apoio, livros autobiográficos, TED Talks de pacientes com narcolepsia, entre outras informações de apoio para indicar para o paciente e seus familiares.



Associação Brasileira de Narcolepsia e Hipersonia Idiopática (ABRANH)



TED Talk de uma paciente com narcolepsia



Página de Julie Flygare, paciente com narcolepsia, autora do livro *Wide Awake and Dreaming: a memoir of Narcolepsy*



Página de Henry, paciente com narcolepsia, escritor de ciência e autor do livro *Sleepyhead: The Neuroscience of a Good Night's Rest*



ABORDAGEM PSICOLÓGICA DA NARCOLEPSIA

Pacientes com narcolepsia podem sofrer situações de estresse, exposição social e serem alvos de julgamento quando acometidos por ataques de sono e/ou episódios de cataplexia. Essa dificuldade atrapalha a vida em muitos aspectos, por exemplo, distanciando o sucesso em avaliações educacionais ou em situações de trabalho, inibindo a livre expressão e a busca de organização de uma vida compatível com a nova condição e em diálogo com a sociedade. Portanto, o diagnóstico da narcolepsia durante o curso da vida adulta desafia a estabilidade da rotina, dos projetos de vida e ameaça a autoestima. A notícia do diagnóstico pode causar impacto, promover estresse e despertar o medo. O desconhecimento é fator ameaçador, promove ruptura na segurança, no que até então era uma forma de viver organizada e estável. Os ajustes à nova condição são pouco compreendidos pelo paciente, requeitando tempo para assimilação, acomodação e adaptação. Nesse contexto, o apoio

psicológico é essencial para que essas questões possam ser expressadas, refletidas, redimensionadas; desenvolvendo a confiança de que o confronto com a vulnerabilidade reduz a tensão, a pressão sobre si mesmo, e cria um ambiente interno de autoconfiança para a condução de uma vida emocional saudável, autônoma e madura.

É preciso construir estratégias de enfrentamento das situações de estresse associado a condição da narcolepsia, incluindo medo em relação ao futuro. Diversas abordagens psicológicas podem auxiliar esse manejo. As técnicas derivadas da terapia cognitivo-comportamental apontam recursos estratégicos com objetivo claro e focado no problema. Nesse capítulo, daremos ênfase a elas para que a leitura auxilie a operação terapêutica. Contudo, vale ressaltar que essa ênfase não exclui a relevância de outras abordagens teórico-práticas da psicologia que capturem e possam cuidar da dimensão psicológica de sofrimento do paciente com narcolepsia, esmiuçando e promovendo a integração da complexa relação entre emoção, pensamento e comportamento.

3

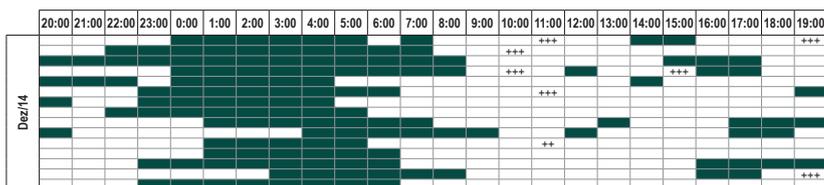
FERRAMENTAS DE APOIO NO TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DA NARCOLEPSIA

Algumas intervenções comportamentais da narcolepsia se apoiam na regulação do ritmo de sono e cochilo, sendo necessário o monitoramento do padrão de sono e SED do paciente através de ferramentas de apoio, como o diário do sono ou o actígrafo.

3.1. Diário do sono

O diário do sono em formato linear registra os blocos de tempo em que o sono acontece durante o período de 24 horas¹⁵. O paciente é orientado a marcar com uma seta para baixo o momento que decidiu dormir, pintar os blocos de hora que dormiu, marcar com uma seta para cima o momento que decidiu levantar-se da cama para iniciar o dia e assinalar com cruz os momentos de sonolência, sendo uma cruz indicativo de sonolência controlável (+); duas cruzes (++), alta sonolência e 3 cruzes (+++), sonolência incontrolável. Assim, os blocos em branco representarão o período de vigília com apontamentos do grau de sonolência experimentado a longo dela e os blocos pintados, o período de sono. A Figura 7.1 mostra um exemplo de diário de sono em formato linear de um paciente com narcolepsia.

Figura 7.1 - As horas estão marcadas na parte superior da figura. Cada linha representa um dia de registro (neste exemplo totalizando 15 dias de registro). Os blocos em verde correspondem ao período de sono ou cochilo que acontecem ao longo das 24 horas.



Símbolos: ++ Alta sonolência; +++ Sonolência incontrolável.

O diário de sono em formato linear permite a ilustração gráfica de episódios de sonolência, de forma a identificar se ocorre de modo aleatório ou cíclico/rítmico, isto é, em horários recorrentes ao longo dos dias¹⁵. Pode-se acrescentar registro de outras variáveis psicológicas e contextuais que possam contribuir para a hiper-sonia do paciente^{15,16}. Os familiares podem preencher o diário de sono de acordo com suas observações a fim de agregar mais informações de análise⁵. Tais observações permitem monitorar com maior acurácia o ciclo vigília-sono do paciente, os despertares noturnos, o nível de SED, o esquema de cochilos, o consumo de medicamentos e seus eventuais efeitos⁵. Essas informações somadas à compreensão das necessidades e possibilidades de cada paciente permitem programar a escala de cochilos de forma personalizada.

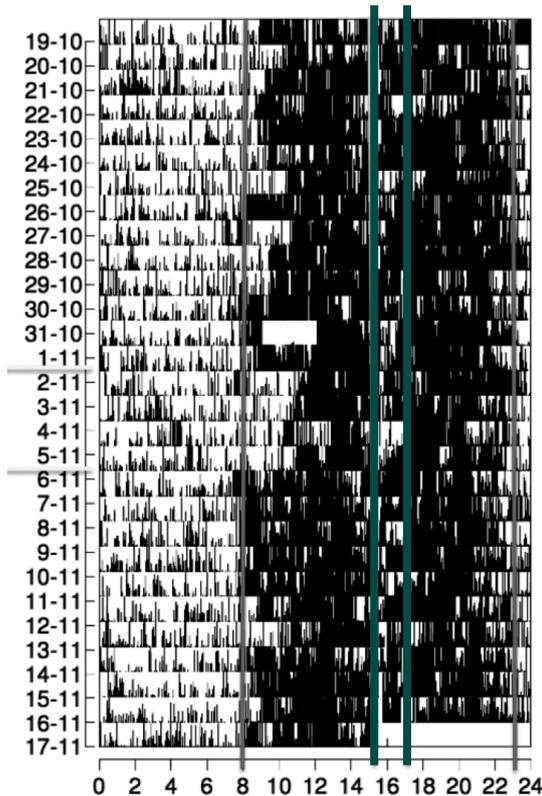
Em casos de dificuldades ou esquecimento no preenchimento do diário do sono, o monitoramento do padrão atividade-reposo pode ser feito pelo uso do actígrafo, sugerindo que os momentos de menor movimentação do paciente durante o dia estariam associados com maior SED⁵.

3.2. Actigrafia ou Actimetria

O actígrafo consiste em um equipamento em forma de relógio, preso ao pulso, que registra em conjunto variáveis físicas (temperatura e luz), fisiológicas e de movimento. Esses registros são obtidos através de sensores de temperatura corporal periférica e do ambiente, sensores para identificação de intensidade e fração de luz ambiente e acelerômetro para registro da intensidade e amplitude dos movimentos. O registro dessas variáveis é feito minuto a minuto e de modo simultâneo, permitindo a análise e identificação do padrão atividade-reposo a partir da elaboração de gráficos e estimativa de medidas que sugerem clinicamente o ritmo vigília-sono do paciente.

A Figura 7.2 ilustra o actograma de um paciente com suspeita de narcolepsia. Este gráfico indica períodos de atividade (registros em preto que indicam maior intensidade de movimentos, sugestivo de vigília) e períodos de repouso (registros em branco que indicam baixa ou ausência de movimentação, sugestivo de sono). Apesar da regularidade no horário para início do sono (próximo de 23:00), observa-se irregularidade no horário de despertar e no tempo total de sono, variando entre 7 e 11 horas de sono. Observam-se períodos curtos de cochilo, sobretudo a tarde, ocorrendo principalmente entre 15:00 e 17:00 (período ressaltado entre as linhas verdes).

Figura 7.2 - Actograma (padrão atividade-reposo) ao longo de 28 dias. Eixo y (lateral esquerda): dias analisados, cada linha representando um dia (total de 28 dias); Eixo x (base do gráfico): eixo das horas 24 horas.



Vale ressaltar a importância da coleta de dados através dos diários de sono ou do actígrafo por uma ou duas semanas antes da intervenção^{5,15,17,18}. No manejo da narcolepsia, o uso desses instrumentos é igualmente útil para avaliação da eficácia das estratégias de intervenções farmacológicas⁵ e não farmacológicas.

Em relação aos diários de sono, a análise das informações coletadas deve dar particular atenção à eficiência do sono, tempo de sono, classificações de sonolência / fadiga e programação de sono do final de semana *versus* dia da semana. Normalmente, o tratamento comportamental de pacientes com narcolepsia envolve algumas fases após a revisão dos registros iniciais do sono¹⁷. Essa primeira fase envolve analisar a consistência da programação do sono ao longo do tempo. Sabe-se que uma programação variável de vigília-sono pode causar um desalinhamento das características homeostáticas e circadianas do sono, resultando em aumento da SED.

Outros instrumentos de avaliação da sonolência ou alerta cognitivo durante a vigília também podem ser importantes no manejo desses pacientes^{5,10,11,19}, como a Escala de Sonolência de Epworth^{5,10,11,19,20}, traduzida e validada para o português por Bertolazzi e colaboradores.²¹



MODELO COGNITIVO-COMPORTAMENTAL DA NARCOLEPSIA

O modelo cognitivo-comportamental da narcolepsia leva em consideração os fatores predisponentes, que são de etiologia biológica e de presença constante, requerendo contínuo acompanhamento para avaliação e ajuste de intervenção. Estão bem descritos nos Capítulos 1 e 2. Fatores como comportamentos e cognições sobre a condição podem precipitar sintomas ou exacerbá-los, a exemplo da privação de sono nos ataques de sono, de fatores emocionais nos eventos de catalepsia, a irregularidade nos horários de dormir, a tendência à avaliação negativa, a desesperança aprendida e as estratégias disfuncionais desenvolvidas para enfrentar os sintomas²². O manejo desses fatores pode promover a contenção dos sintomas ou modular sua expressão.

Este modelo propõe que a intervenção clínica da abordagem cognitivo-comportamental da narcolepsia se baseia na identificação e constante monitoramento da interação entre os fatores de risco externos (fatores comportamentais e cognitivos) e os fatores de risco internos (fatores predisponentes). Esta abordagem reúne um conjunto de estratégias não farmacológicas que visam tratar os aspectos cognitivos disfuncionais e promover ajustes de comportamentos e rotinas orientados para o dia e a noite.

5

ABORDAGEM COGNITIVO-COMPORTAMENTAL NA NARCOLEPSIA

As estratégias de intervenção cognitivo-comportamentais têm como objetivo identificar as crenças e comportamentos disfuncionais associados à presença da narcolepsia, educar sobre as características da condição, orientar e auxiliar a implementação de hábitos que permitam aliviar a pressão de sono, evitar as intrusões de sono de curta duração, oferecer retaguarda de segurança para o paciente e favorecer uma vigília mais atenta e de qualidade^{5,10}. Está estruturada em 4 pilares orientados à condição da narcolepsia com ou sem cataplexia: Abordagem psicoeducacional, Higiene do sono, Técnicas comportamentais e Técnicas cognitivas.

5.1. Abordagem psicoeducacional

A abordagem psicoeducacional busca identificar comportamentos e crenças favoráveis e desfavoráveis à condição a fim de explicar os postos-chaves na intervenção do paciente com narcolepsia, entre eles: a natureza sintomatológica e etiológica da narcolepsia¹⁰; como os sintomas podem desenvolver, variar e afetar relacionamentos, trabalho e outros campos relevantes; quais são as terapias farmacológicas e não farmacológicas disponíveis e os resultados esperados; identificar e descrever os fatores do estilo de vida que podem predispor e precipitar os sintomas e, assim, fornecer o apoio para a adesão às estratégias farmacológicas e não farmacológicas para melhor controle dos sintomas e promoção do aumento da qualidade de vida^{23,24}. O envolvimento ativo do paciente às propostas de intervenção é dependente do grau de informações relevantes sobre sua condição e compreensão dos recursos terapêuticos e seus resultados. Esta abordagem favorece a diminuição dos sintomas de ansiedade do paciente diante de um diagnóstico difícil, como no caso da narcolepsia e até mesmo do desafio de fazer terapia.

5.2. Higiene do sono

Dentre os itens de higiene do sono, destacam-se aqueles relacionados à organização temporal do ritmo vigília-sono e consumo de substâncias promotoras de vigília, sedação do Sistema Nervoso Central (SNC) ou que interfiram na qualidade de sono. Apesar de poucas evidências da eficácia das demais práticas de higiene do sono no tratamento da narcolepsia, recomenda-se orientar acerca das mesmas por promoverem hábitos que favoreçam padrões de sono estáveis e qualidade de sono^{25,26}. Os principais itens de higiene do sono recomendados aos pacientes com narcolepsia estão reunidos no Quadro 7.1.

Quadro 7.1 – Descritivo das medidas de higiene do sono.

HIGIENE DO SONO

1. Evitar a privação de sono
2. Manter regularidade nos horários para dormir e acordar 7 dias por semana
3. Expor-se à luz solar pela manhã
4. Manter regularidade no horário das refeições 7 dias por semana
5. Diminuir e limitar o consumo de líquido à noite, especialmente 1 hora antes do horário de início do sono
6. Evitar cafeína, similares e estimulantes pelo menos 3 horas antes do horário de se deitar
7. Evitar consumo de álcool e limitar 3 horas antes do horário de se deitar
8. Evitar nicotina ou tabaco 3 horas antes do horário de se deitar e não os utilizar em eventuais despertares noturnos
9. Propiciar ambiente adequado para dormir: cama confortável, quarto escuro e silencioso, temperatura agradável
10. Exercitar-se regularmente, mas evitar 3 horas antes do horário de se deitar
11. Evitar estímulos sonoros e luminosos excessivos noturnos
12. Fazer da última hora antes de dormir um tempo de descanso, favorecendo o acalmar-se
13. Não se engajar em atividades estressantes ou agitadas antes de se deitar

5.2.1. Regularidade do ritmo vigília-sono

A organização do sono e do cochilo será discutida de modo mais aprofundado no tópico sobre técnicas comportamentais. Neste item cabe ressaltar a relevância da regularidade do horário de dormir e acordar e a programação dos cochilos como fundamentais para o controle da SED do paciente com narcolepsia e estabelecimento do ritmo vigília-sono^{12,23,27}.

5.2.2. Consumo de substâncias promotoras de sonolência ou insônia

O consumo de substâncias que promovam sonolência diurna, insônia ou alteração do sono precisa ser discutido junto ao paciente, a exemplo do álcool, da nicotina, da cafeína^{5,7,11}, da cannabis¹¹ e dos fármacos sedativos supressores do sono REM.

O álcool pode aumentar a sonolência do paciente com narcolepsia por ser agente promotor de sedação do SNC e por prejudicar a qualidade do sono através da fragmentação do sono e da alteração na arquitetura do sono^{28,29}. Além disso, pode interagir de forma prejudicial com alguns medicamentos utilizados no tratamento da narcolepsia, como o oxibato de sódio¹¹. Desta forma, sugere-se evitar consumo do álcool, especialmente no final da tarde/noite^{5,7,11}.

Com relação à nicotina, além dos prejuízos associados à inflamação do tecido da região orofaríngeo, que pode aumentar a chance de resistência das vias aéreas su-

periores, ronco e até apneia do sono, levando sabidamente a fragmentação do sono, redução da qualidade do sono e sensação de sono não reparador, pode prejudicar os sintomas da narcolepsia, incluindo a cataplexia quando presente, como resultado à hipersensibilidade colinérgica⁷. Além disso, existe um maior risco de ferimentos e acidentes no caso de o paciente adormecer fumando¹¹.

As substâncias derivadas da xantina, como o café, o chocolate e os chás preto, mate e verde, são estimulantes do SNC por agirem como antagonistas do receptor de adenosina^{3,19}. O consumo dessas substâncias deve ser feito com cautela também entre pacientes com narcolepsia; sugere-se até 2 doses diárias de 100 mg¹⁹ nos intervalos entre os horários de uso dos medicamentos promotores de vigília. Vale ressaltar que a potência das xantinas como fator inibidor da adenosina é inferior aos medicamentos citados, não podendo substituí-los, servindo apenas como um coadjuvante para a manutenção da vigília e inibição da sonolência³, sem muito efeito comprovado para alívio da SED na narcolepsia²⁷. O consumo dessas substâncias deve ser desincentivado no final da tarde / noite, de 3 a 6 horas antes do horário que se pretende dormir, pois pode prejudicar a qualidade do sono noturno, fragmentar o sono^{27,30} e promover movimentos de membros que podem interferir na continuidade do sono^{5,7}.

5.3. Técnicas comportamentais

As estratégias de intervenção comportamentais são utilizadas com objetivo de modificar padrões de comportamento reconhecidos como preditores para o agravamento dos sintomas da narcolepsia, especialmente a SED, e risco para morbidades. Essa modalidade de intervenção pode ser indicada individualmente ou combinada às outras.

Antes de propor a intervenção comportamental, é importante levantar se o paciente desenvolveu algum hábito para lidar com a sonolência, identificar a forma como maneja o recurso e a efetividade subjetiva do mesmo e, assim, orientar adequadamente. O emprego dessas estratégias tem como objetivo aumentar o senso de controle da sonolência e aumentar a autoestima⁶. Dentre os hábitos reconhecidos como manejo da SED empregados de modo espontâneo pelo paciente, destacam-se os comportamentos de: caminhar, cochilar, conversar, executar algum movimento repetitivo, comer, exercitar-se, ouvir música animada, tomar bebida gelada, beber café, expor-se ao vento ou ao ar frio, tomar banho quente, fumar ou utilizar-se de cafeína em pílula⁶.

5.3.1. Organização do sono

Pacientes com narcolepsia devem evitar privação de sono^{10,18}. Contudo, o regime de sono noturno e os cochilos devem ser estudados com base nos registros obtidos pelos diários de sono ou actimetria. É importante garantir um tempo total de sono adequado e com regularidade no horário de dormir e acordar entre esses pacientes^{3-5,10,18,32}. O regime de tempo total de sono noturno deve ser de no mínimo 8 horas por noite e em horários regulares²⁷ de forma a inibir a quebra do ritmo vigília-sono e evitar a inércia do sono.

5.3.2. Cochilos diurnos programados

A escala de cochilos pré-programada e honrada é tão importante para a diminuir a pressão de sono diurna do paciente com narcolepsia como o planejamento do consumo de estimulantes e outros psicofármacos administrados para esses pacientes.

Os cochilos devem ser estabelecidos em intervalos regulares^{3-5,19,33,34;35;36;37} e com tempo de duração de aproximadamente 20 minutos^{5,7,10,12,18,31}. Apesar de alguns pacientes necessitarem de cochilos mais longos^{12,38,39}, em geral, sugere-se que não ultrapassem 30 minutos⁵, pois cochilos mais longos não necessariamente favorecem melhor qualidade de vigília, tampouco diminuem a pressão de sono de forma significativa, podendo promover sensação de sono não reparador e aumentar a sonolência^{5,25,31}. De um modo geral, sugere-se dois a três cochilos diários^{5,7,12,18}. Os horários comumente recomendados para cochilos são das 12:00 ou 12:30, horário correspondente à queda da temperatura corporal, do nível do cortisol e de rebaixamento atencional; e por volta das 17h00, a fim de favorecer melhor qualidade atencional da vigília durante o período de final de tarde e início da noite²⁵. Alarmes podem ajudar o paciente a honrar o programa de cochilos e obter melhor avaliação da intervenção para confirmação de eficácia do esquema de agenda proposto ou para a promoção de ajustes necessários.

A associação de sono adequado noturno com cochilos diurnos programados parece ser a melhor estratégia comportamental para melhorar a atenção em pacientes narcolépticos^{17,25,26}. A depender do perfil de sonolência e das circunstâncias ambientais de cada paciente, ajustes desta escala podem ser necessários. Para melhor avaliação da escala de cochilos, sugere-se o monitoramento do padrão vigília-sono através de diário do sono em formato linear^{5,15,16} ou do padrão atividade-reposo através do uso do actígrafo⁵. Esses instrumentos fornecem informações importantes sobre os momentos de pico da sonolência do paciente, os quais teriam de ser evitados com a programação de cochilos regulares e estabelecimento de regularidade no horário de dormir e acordar. O item 7.3. deste capítulo contém a descrição mais detalhada dessas ferramentas de apoio no tratamento não farmacológico da narcolepsia.

Observe a irregularidade no horário de dormir e acordar do período de sono noturno e nos cochilos do diário de sono ilustrado na Figura 7.1. Os momentos de pico de sonolência diurna podem ser identificados por volta das 10:30, 15:00 e 19:00. Neste exemplo, a orientação inicial deveria se concentrar em estabelecer regularidade do horário de sono noturno e dos cochilos. A agenda do sono noturno poderia ser inicialmente de 8 horas, entre 23:30 e 7:30, a definir junto com o paciente em virtude de seus outros compromissos; e a programação antecipada de cochilos, para amenizar a pressão de sono fisiológica esperada, poderia acontecer às 10:00, cerca de 30 minutos antes dos episódios de sonolência, e às 16:00, a fim de diminuir a pressão de sono que se acentua à tarde, evidenciada pelos episódios de cochilo da tarde e sonolência apontada ao redor das 19:00. Uma vez aplicada e cumprida a rotina dos cochilos, o monitoramento de mais dias com o diário de sono segue sendo necessário como forma de se avaliar a adequação da intervenção, analisando a regularidade do sono, dos cochilos, a disposição para vigília ou para o sono ao longo das 24 horas, entre outras informações relevantes e complementares trazida pelo paciente. Assim, ajustes necessários podem ser propostos até se obter maior controle da SED e maior satisfação do paciente em termos da qualidade da vigília.

5.3.3. Atividade física

A prática de atividade física em horário regular favorece a marcação temporal circadiana, mas também promove ativação da vigília como estratégia fisiológica para manutenção do alerta cognitivo¹⁰. O horário da prática de atividade física pode ser pela manhã ou à tarde, a depender da rotina do paciente. O importante é que a prática seja diária e com regularidade no horário a fim de favorecer a rotina firmada de cochilos e estratégias de ativação da vigília, diminuindo a pressão de sono e ampliando a condição do alerta cognitivo. O exercício físico fornece um impacto positivo na resistência à tendência à sonolência e pode ser útil para combater o ganho de peso que geralmente acompanha a narcolepsia. Um estudo de monitoramento com actimetria do padrão vigília-sono de crianças e adolescentes com narcolepsia tipo 1 mostrou que a atividade física regular esteve associada a diferenças significativas na SED^{23,40}.

5.3.4. Outras abordagens comportamentais possíveis no manejo do paciente com narcolepsia

A técnica de extensão do sono se baseia na teoria da homeostase do sono e consiste na extensão programada paulatina do sono noturno^{23,32}, de forma análoga à técnica de restrição do sono aplicada pela Terapia Cognitivo-Comportamental

para insônia (TCC-I)⁴¹. A aplicação da técnica se inicia com a definição de um horário de dormir e acordar a ser mantido por duas semanas, por exemplo, das 22:00 às 6:00, aumentando-se o tempo de sono paulatinamente, 15 minutos a cada 5 ou 7 dias, até observar-se melhora do alerta diurno e o paciente sentir-se descansado. No caso de haver diminuição da eficácia do sono, sem aumento do estado de alerta, o paciente é aconselhado a reduzir o tempo na cama em 15 minutos. A efetividade da técnica de extensão do sono é discutível na literatura^{25,41,42,43}, e sua aplicabilidade deve se dar na avaliação individual de cada paciente.

As gomas de mascar (chicletes) podem ser adotadas como uma estratégia prática, direta e pontual para a manutenção da vigília e resistência à tendência imediata do cochilo¹⁶, como, por exemplo, no caso de se estar em uma reunião que avança no horário do cochilo programado. Nesse caso, o uso da goma de mascar poderia manter a pessoa desperta por alguns minutos a mais. Cabe enfatizar que essa estratégia não se configura como tratamento, apenas como um recurso funcional, uma técnica de distração, não podendo ser considerada como substituto do cochilo programado.

Conforto térmico tem sido apontado como agente promotor de melhora na qualidade do sono e da vigília. Entre pacientes com narcolepsia, um estudo sugeriu a importância de se aquecer regiões proximais (ex. coxa, estômago, testa) e esfriar regiões distais (ex. dedos dos pés e mãos) através da manipulação da temperatura do ambiente e das comidas e bebidas consumidas, além do uso de roupas adequadas⁵. Contudo, há necessidade de mais estudos a respeito para melhor compreensão da condição de temperatura periférica e metabólica entre os pacientes com narcolepsia e elaboração consistente dessa orientação.

5.4. Técnicas cognitivas

Pacientes com narcolepsia apresentam tendência à avaliação negativa da doença, manifestando desesperança aprendida e adoção de estratégias disfuncionais para enfrentar os sintomas²². Essas estratégias se apoiam em crenças desenvolvidas na relação com os sintomas e consequências da narcolepsia, refletindo dificuldades para integrar a emoção, os pensamentos e os comportamentos associados. É comum essas estratégias tornarem-se comportamentos automatizados, nos quais os pensamentos e emoções associados e estruturantes estão inconscientes.

As técnicas cognitivas no contexto da narcolepsia visam auxiliar o paciente a aprofundar a reflexão no que tange à sua nova condição, ajudando-o a compreender as relações complexas entre o que sente, pensa e como se comporta, permitindo, assim, a identificação e o questionamento dos elementos disfuncionais, a partir de onde avaliações de novas atitudes em relação a si mesmo e ao contexto externo

possam ser consideradas e assumidas, de modo a favorecer processos e dinâmicas mais saudáveis do ponto de vista psicológico e socioemocional. Nesse processo, para além da investigação direta, algumas técnicas podem auxiliar na identificação das crenças, tais como o registro de pensamentos disfuncionais associados à narcolepsia, o desenvolvimento das técnicas de relaxamento, o treino de habilidades sociais e o uso da estratégia do espectador ou observador distante. A descrição dessas técnicas e seus objetivos podem ser conferidos em detalhes no Quadro 7.2.

Quadro 7.2 - Técnicas cognitivas aplicadas a narcolepsia com e sem cataplexia.

TÉCNICA	DESCRIPTIVO	OBJETIVO
Registro de pensamentos disfuncionais	O paciente é orientado a registrar todos os pensamentos desagradáveis que surgem nas situações vivenciadas e relatadas como conflituosas no contexto da narcolepsia, por exemplo, o que pensa quando se percebe sonolento ou após ter tido um episódio de sono não voluntário dentro de um contexto de envolvimento em atividade pessoal, social ou laboral. O registro de sentimentos, reações físicas e comportamentos envolvidos na situação também pode ser incluído nessa orientação.	Favorecer a tomada de consciência acerca do que pensa e sente quando enfrenta o problema, evitando a reação automática que mantém o não entendimento completo da situação. O conteúdo aflorado por esta técnica permite o aprofundamento do conteúdo para melhor compreensão de si e o direcionamento de outras sessões.
Técnicas de relaxamento	Em vista de os pacientes com narcolepsia poderem apresentar sintomas ansiosos ou depressivos, grande parte deles associados às limitações reais ou projetadas pela nova condição, as técnicas de relaxamento podem auxiliar no confronto do estresse e dos sintomas ansiosos. Destacam-se: manejo rítmico da respiração, respiração diafragmática, técnicas de relaxamento muscular, práticas de <i>mindfulness</i> e meditação.	Aumentar a percepção de si durante a crise, desenvolver a concentração e perceber a capacidade de mudar o estado interno ao aumentar o sentimento de bem-estar. O treino dessa habilidade desenvolve a capacidade de autocontrole em períodos críticos, aumentando a resiliência e diminuindo a tensão.
Técnicas de habilidades sociais	Simulação de cenários na relação com o terapeuta para que o paciente consiga expressar emoções e desenvolver competências sociais no contexto clínico para, na sequência, empregar a habilidade adquirida na sua rotina.	Para além do desenvolvimento da segurança ao falar em público, esta técnica tem como objetivo facilitar a introdução e conclusão de diálogos necessários no contexto da condição.

Continua...

TÉCNICA	DESCRITIVO	OBJETIVO
Estratégia do espectador ou observador distante	Consiste em estimular o paciente a utilizar sua imaginação para visualizar seus problemas de fora, como se fossem uma peça ou representação. Consiste em dissolver a identificação em relação ao papel que ocupa em sua vida. Ao narrar a situação de modo não identificado, novas visões podem surgir, tornando mais fácil compreender e lidar com as adversidades. Esta técnica é potencializada quando o paciente desenvolve o treino da prática meditativa.	Auxiliar o paciente a superar seus problemas analisando-os de forma mais eficiente, proporcionando uma análise mais lúcida das experiências e, assim, diminuir as reações emocionais

5.4.1. Manejo da cataplexia

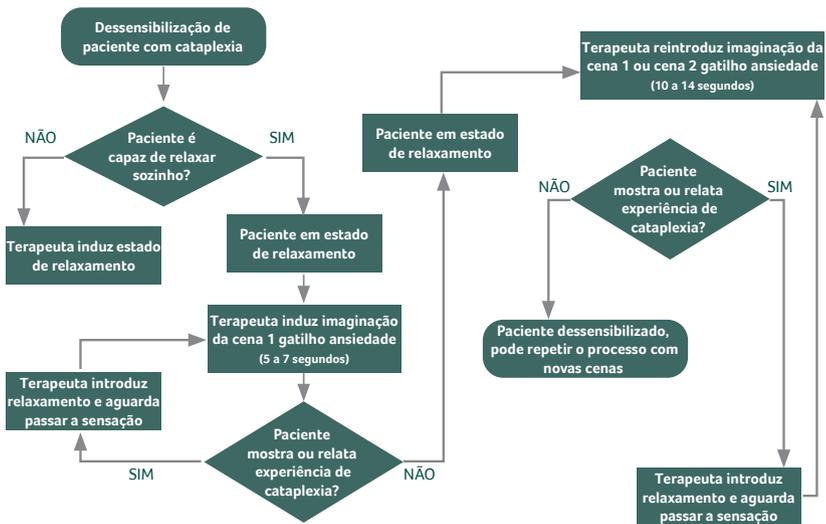
Com duração média de 2 a 3 minutos, a cataplexia está geralmente associada a gatilhos de ordem emocional, negativa ou positiva, tais como: emoções fortes, surpresa, vergonha, estresse, raiva, fadiga ou sonolência^{2,4}, sugerindo o envolvimento das redes neuronais associadas a emoção, especificamente numa interação disfuncional do eixo amígdala-hipotalâmico e alteração nos níveis de hipocretina².

A princípio, a emoção reflete um sinal de captura (estímulo) de algo importante, como uma marca substancial, na interação com o meio, seja um assunto interno ou externo ao sujeito. Como um alerta, a atenção se volta ao assunto, a informação pode ser absorvida, analisada, para então evocar a resposta. Entre o estímulo e a resposta, existe um processo de operação cognitiva, que não é neutro, pois interage com outras informações, incluindo as memórias de experiências passadas, sobre as quais o processo analítico também se baseia. Ou seja, nesse intervalo entre estímulo e resposta, existe um espaço de manuseio e processamento da informação, potencialmente maleável, a partir do qual é possível a regulação emocional. Assim, a experiência e a expressão da emoção são dependentes dos recursos e processos cognitivos, sobre os quais se constroem as estratégias de enfrentamento. É sugerido que a regulação emocional esteja deficitária entre aqueles com cataplexia².

A evitação de fortes emoções para maior controle do sintoma pode ser uma estratégia compensatória para evitar ou reduzir a frequência dos ataques catapléticos². Contudo, a evitação de situações de mobilização emocional, seja por piada ou estresse, pode ser danosa do ponto de vista psicológico, pois implica uma busca voluntária de alienação, restrição da vida social¹⁰ e emocional e limitação do desenvolvimento da resiliência. As técnicas cognitivas para manejo da cataplexia pretendem ampliar essas estratégias ao intervir no processo cognitivo envolvido entre estímulo e resposta.

Quando o medo de vivenciar uma emoção gatilho da cataplexia atrapalha a vida do paciente, fazendo com que ele deixe de lado momentos relaxantes no trabalho ou lazer, por exemplo, as técnicas de exposição e dessensibilização sistemática^{5,44} podem ser úteis. A técnica de exposição visa transportar a pessoa para o que lhe causa ansiedade, ao mesmo tempo em que lhe ensina modos de controlar as emoções negativas e alternativas para lidar com a situação. Para tanto, o terapeuta pode se utilizar de recursos análogos aos descritos pelo paciente como gatilho, como, por exemplo, uso de cena de humor em filme ou *stand-up*, no caso de o gatilho ser o humor. Já a dessensibilização sistemática consiste em expor a pessoa aos elementos que lhe causam medo de maneira gradual, segura e guiada pelo terapeuta⁴⁴. Ao fazer isso em terapia, o paciente tem a possibilidade de substituir os sentimentos de tensão por relaxamento. Nesse caso, a exposição não é direta, mas conduzida pelo terapeuta através da imaginação. Enquanto reproduz mentalmente a cena fonte de ansiedade, aproxima-se das emoções que dela derivam e pode colocar em prática as técnicas de relaxamento propostas. Ao longo do tempo, vai adquirindo segurança nesse processo, podendo repeti-lo em sua rotina fora da clínica. A Figura 7. 3. apresenta o esquema envolvido no processo de dessensibilização sistemática da cataplexia.

Figura 7.3 - Esquema envolvido no processo de dessensibilização sistemática da cataplexia.



Fonte: adaptado de Franceschini; Marin-Agudelo (2019).

O procedimento (Figura 7.3.) começa com o desenvolvimento ou fortalecimento da condição de relaxamento, para a qual se recorrerá nos momentos gatilho de ansiedade e através da qual se pretende dessensibilizar os gatilhos emocionais. A ilustração mental das situações evitadas pelo paciente pelo seu potencial de precipitar a cataplexia é apresentada de forma intercalada ao processo de relaxamento. Neste manejo, o paciente pode identificar mais precisamente as mudanças que lhe acometem derivadas dos gatilhos emocionais^{10,44} e aprender a manejar os sintomas ansiosos, de forma a minimizar a sensibilidade aos gatilhos emocionais e favorecer o desenvolvimento de resiliência. Essas estratégias visam diminuir a frequência¹⁰ e intensidade dos episódios e favorecer o exercício de uma vida mais espontânea. Pacientes que desenvolvem maior domínio das emoções tendem a relatar mudança da manifestação da cataplexia com o passar do tempo.

Esse procedimento não dispensa a abordagem de investigação analítica, baseada na descrição das técnicas descritas no item 5.4. ou derivadas de outras abordagens teóricas da psicologia, que podem ser necessárias ao longo do tratamento, especialmente no caso de haver resistência a dessensibilização.



MANEJO DE OUTROS SINTOMAS ASSOCIADOS A NARCOLEPSIA

Alguns pacientes com narcolepsia apresentam intrusão de fenômenos associados ao sono REM, como sonhos mais vívidos, bizarros ou perturbadores; alucinação hipnagógica e paralisia do sono. Pacientes que apresentem essas condições devem receber esclarecimentos da natureza do fenômeno e orientações sobre como lidar com eles, de modo a compreenderem que se trata de um fenômeno comportamental estritamente relacionado ao sono e transitório, isto é, sem relação com perfil psicológico ou personalidade e nem risco de morte. Ademais, o sonho lúcido, presente de forma mais prevalente e espontânea entre pacientes com narcolepsia², pode ser incentivado para lidar com o conteúdo de sonhos mentalmente ativos; a terapia de ensaio de imagem pode auxiliar na redução da frequência dos episódios de alucinação hipnagógica; e a hipnose para diminuir a gravidade da paralisia do sono ao internalizar instruções⁵.

Outros problemas de sono associados à narcolepsia incluem: sintomas de insônia, especialmente dificuldade de manter o sono; movimento de membros; distúrbio comportamental do sono REM; outras parassonias e distúrbios respiratórios do sono^{3,11}. Escalas auxiliares de triagem dos sintomas associados a esses distúrbios do sono podem ser adotadas para melhor avaliação, diagnóstico¹¹, podendo orientar a intervenção.

7

ORIENTAÇÃO DE FAMILIARES

A intervenção do paciente com narcolepsia deve envolver os familiares, incluindo o cônjuge, para que os esclarecimentos e as orientações dados ao paciente sejam contextualizados junto àqueles que o acompanham. Esta orientação prevê aumento na compreensão da condição da narcolepsia sobre várias esferas, a saber: a natureza sintomatológica e etiológica da narcolepsia; os riscos associados à condição; as repercussões psicológicas em vista do impacto social, afetivo e laboral; a importância do tratamento e apoio na adesão farmacológica; as orientações comportamentais para promover maior sustentação da vigília e melhorar a qualidade de sono noturno; a relevância do enfrentamento psicoemocional das dificuldades da nova condição a fim de desenvolver a resiliência e organização de uma nova rotina e abordagem com a vida⁴⁵.

Abordagens semelhantes podem ser aplicadas ao contexto profissional, quando houver necessidade e sempre que houver oportunidade. O apoio familiar, social e laboral é fundamental, pois contribui para o ajuste positivo e ameniza o efeito nocivo do estresse¹. O incentivo se dá na direção de não temer a doença e nem se achar menos capaz, de modo a favorecer a manutenção de uma vida ativa e integrada à sociedade e à família, mantendo a saúde mental.

8

OUTRAS ORIENTAÇÕES AO PACIENTE COM NARCOLEPSIA

Em virtude da maior propensão ao adormecimento em decorrência da sonolência, especialmente em situações monótonas^{1,3,7,27}, ambientes quentes e atividades sedentárias²⁷, pacientes com narcolepsia devem ser orientados com relação ao risco de acidente aumentado em tarefas domésticas, como cocção e passar ferro²⁷, e laborais, como a condução de veículos e/ou operação de equipamentos/máquinas. A orientação em relação a estas situações deve levar em consideração os fatores que podem influenciar esse risco, tais quais: a) não adesão às intervenções farmacológicas ou comportamentais, especialmente escala de cochilo e promoção de sono; b) grau de resposta a medicação; c) variação individual do grau de alerta e sonolência ao longo do dia, que pode ser observada pelo diário de sono ou actígrafo; d) resposta ao tratamento de outros transtornos do sono ou comorbidades psiquiátricas; e) exercício de autocrítica adequada⁷.



E QUANDO O PACIENTE TEM DIFICULDADE PARA INCORPORAR UMA NOVA PRÁTICA, UM NOVO HÁBITO NA VIDA?

Nos casos em que o paciente não adota as estratégias comportamentais, como, por exemplo, o regime de cochilos, apesar de ter recebido explicação e orientação adequada, cabe a investigação psicológica acerca da natureza dessa resistência, permitindo maior compreensão sobre os medos, as crenças e as atitudes disfuncionais que limitam o exercício pleno do autocuidado.

A resistência à adesão psicofarmacológica também pode refletir um arsenal de crenças, valores e avaliações concretas. Para alguns, utilizar-se de medicamento significa fracasso, dificuldade de lidar com os sintomas por conta própria. Para outros, o aspecto financeiro ou o medo de desenvolver dependência pode ser o fator de resistência³¹. Nesses casos, é importante o reforço psicoeducacional sobre a condição clínica, o mecanismo de ação do medicamento e os efeitos positivos oferecidos pelo fármaco na condução de uma vida profissional e social de maior satisfação^{1,5,10}. Se a resistência se mantém, faz-se necessária a investigação psicológica acerca da natureza dessa resistência, a fim de avaliar se perpassa questões de medo associado aos efeitos colaterais, autoexigência consigo mesmo ou outro motivo.

Por fim, vale ressaltar que sonhar, ter anseios, querer se desenvolver faz parte do viver humano. Com ou sem narcolepsia, a vida pulsa por vida em vida!

DESTAQUES

- **O acompanhamento em psicoterapia é fundamental para auxiliar no enfrentamento das questões psicológicas e socioemocionais relacionadas aos sintomas e prejuízos associados à narcolepsia, evitando-se o desenvolvimento de sintomas depressivos.**
- **A identificação e o manejo dos fatores precipitadores e perpetuadores são extremamente relevantes para favorecer a adesão a novos hábitos que favorecem o alívio dos sintomas associados à narcolepsia e para reforçar a importância da manutenção da nova rotina.**

- **A organização do sono e dos cochilos programados é essencial para suporte fisiológico da vigília por diminuir a pressão de sono e inibir a intrusão de sono ou microepisódios de sono durante o dia e em momentos inoportunos e até perigosos, como durante a condução de veículo ou operação de equipamento/maquinário.**
 - **Reforçar a relevância da regularidade do ritmo vigília-sono, evitação do consumo de substâncias promotoras de sonolência ou insônia e a prática de atividade física para inibir a sonolência excessiva diurna e favorecer o alerta**
 - **A orientação de familiares e pares deve ser incentivada para ampliar o lastro social, contribuir para o ajuste positivo e amenizar o efeito nocivo do estresse do paciente com narcolepsia**
- Incentivar o paciente e seus familiares a procurar grupos de apoio e suporte a pacientes com narcolepsia.**

Para aprofundamento

1. Schiappa C, Scarpelli S, D'Atri A, Gorgoni M and De Gennaro L. Narcolepsy and emotional experience: a review of the literature. *Behav Brain Funct* 2018; 14:19.
2. Kaplan K, Harvey A. Hypersomnia across mood disorders: a review and synthesis. *Sleep Med Rev* 2009; 13:275–85.
3. Neikrug, Ariel & Ong, Jason. Behavioral and Non-pharmacological Management of Narcolepsy. *Narcolepsy: A Clinical Guide* 2016; pp.369-383.

Referências bibliográficas

1. Goswami M. et al. Psychosocial aspects of narcolepsy. Haworth Press, 1992.
2. Schiappa C, Scarpelli S, D'Atri A, Gorgoni M, De Gennaro L. Narcolepsy and emotional experience: a review of the literature. *Behav Brain Funct*. 2018;14:19.
3. Nishino S. & Okuro M. Emerging treatments for narcolepsy and its related disorders. *Expert Opinion Emerging Drugs*. 2010;15(1):139-58.

4. Abad VC, Guilleminault C. New developments in the management of Narcolepsy. *Nature and Science of Sleep*. 2017;9:39-57.
5. Battarai J, Sumerall S. Current and future treatment options for narcolepsy: a review. *Sleep Science*. 2017;10(1):19-27.
6. Krahn LE, Rogers ER. Self-management techniques for excessive daytime sleepiness used by participants in a narcolepsy advocacy group. *J Sleep Disord Ther*. 2015;4:214.
7. Bhat A, El Solh A. A. Management of narcolepsy. *Expert Opinion Pharmacotherapy*. 2008; 9(10):1721-33.
8. Kales A, et al. Narcolepsy-cataplexy psychosocial consequences and associated psychopathology. *Archives of Neurology*. 1982;39(3):169-71.
9. Silva Neto. *Boletim Psicol. Características afetivas de pacientes narcolépticos avaliados pelo Rocharch Bol. Psicol*. 2010;60(132).
10. Lopez R, Arnulf I, Drouot X, Lecendreau M, Dauvilliers Y. French consensus. Management of patients with hypersomnia: Which strategy? *Revue Neurologique*. 2017;173(1-2):8-18.
11. Thorpy MJ, Dauvilliers Y. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. *Sleep Medicine*. 2015;16:9-18.
12. Conroy DA, Novick DM, Swanson LM. Behavioral management of hypersomnia. *Sleep Medicine Clinics*. 2012; 7(2): 325-31,01.
13. Cohen FL. Symptom description and management in narcolepsy. *Holist Nurs Pract* 1996;10(4):44-53.
14. Associação Brasileira de Narcolepsia e Hipersonia Idiopática (ABRANHI). <https://www.facebook.com/ABRANHI/>
15. Conway SG. Diários e escalas. In: Pinto Jr LR, Almeida LA, Soster L, Santos-Silva, R. *Manual de métodos diagnósticos em medicina do sono*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2019.
16. Kaplan K, Harvey A. Hypersomnia across mood disorders: a review and synthesis. *Sleep Med Rev*. 2009;13:275-85.
17. Ebben MR. Nonpharmacologic management of excessive daytime sleepiness. *Sleep Med Clin*. 2017;12(3):479-87,
18. Rogers AE, Aldrich MS, Lin X. A comparison of three different sleep schedules for reducing daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep*. 2001;24(4):385-91.
19. Sonka K, Susta M. Diagnosis and management of central hypersomnias. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2012;5(5).
20. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14(6):540-5.

21. Bertolazzi NA, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Barreto SS, Johns MW. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):877-883.
22. Marín HA, Vinaccia S. Factores culturales que privan de sueño y causan somnolencia excesiva em estudiantes universitarios: un estudio piloto. *Psicol y Salud*. 2005;15;57-68.
23. Franceschini C, Pizza F, Antelmi E, Folli MC, Plazzi G. Narcolepsy treatment: pharmacological and behavioral strategies in adults and children. *Sleep Breath*. 2019;24(2):615-27.
24. Dennis CL, Peer. Support within a health care context: a concept analysis. *Int J Nurs Stud* 2003; 40:321-32.
25. Marin-Agudelo HA, Correa UJ, Sierra JC, Pandi-Perumal SR, Schenck CH. Cognitive behavioral treatment for narcolepsy: can it complement pharmacotherapy? *Sleep Science* 2014; 7:30-42.
26. Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y. *Curr Treat Options Neurol*. 2016 Oct;18(10):43.
27. Harris SF, Thorpy MJ. Behavioral and psychiatric treatments for sleepiness (Chapter 40) In: Thorpy MJ, Billiard M. *Sleepiness: causes, consequences and treatment*. Cambridge University Press, 2011 (Pgs 452 a 461)
28. Thakkar MM, Sharma R, Sahota P. Alcohol disrupts sleep homeostasis. *Alcohol*. 2015;49(4):299-310.
29. Colrain IM, Nicholas C, Baker FC. Alcohol and the sleeping brain (chapter 24) In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 125 (3rd series). E.V. Sullivan and A. Pfefferbaum Editors, 2014.
30. Kilgore WDS. Caffeine and other alert agents (Chapter 38) In: Thorpy MJ, Billiard M. *Sleepiness: causes, consequences and treatment*. Cambridge University Press, 2011.
31. Rogers AE. Scheduled sleep periods as an adjuvant treatment for narcolepsy. (Chapter 24) In: Perlis M, Aloia M, Kuhn B. *Behavioral treatments for sleep disorders – a comprehensive primer of behavioral sleep medicine treatment protocols*. Elsevier, 2011
32. Uchiyama M, Mayer G, Meier-Ewert K. Differential effects of extended sleep in narcoleptic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;91(3):212-8.
33. Morgenthaler_An. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep*. 2007;30(12):1705-11.
34. Aloe_et_al. Brazilian guidelines for the treatment of narcolepsy. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2010;32(3).
35. Britton T, Hansen A, Hicks J, Howard R, Meredith A. Guidelines on the diagnosis and management of narcolepsy in adults and children. *Evidence- Based Guidelines for the UK with Graded Recommendations*. Ashtead, UK: Taylor Patten Communications Ltd; 2002.

36. Billiard M, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol.* 2006;13(10):1035-48.
37. Roehrs T, Zorick F, Wittig R, Paxton C, Sicklesteel J, Roth T. Alerting effects of naps in patients with narcolepsy. *Sleep.* 1986;9:194-9.
38. Pérez-Carbonell, L. Treatment of excessive daytime sleepiness in patients with narcolepsy. *Curr Treat Options Neurol.* 2019;21(57).
39. Mullington J, Broughton R. Scheduled naps in the management of daytime sleepiness in narcolepsy/cataplexy. *Sleep.* 1993;16:444-56.
40. Filardi M, Pizza F, Antelmi E, Pillastrini P, Natale V, Plazzi G. Physical activity and sleep/wake behavior, anthropometric, and metabolic profile in pediatric narcolepsy type 1. *Front Neurol.* 2018; 9:707.
41. Garma L, Marchand F. Non-pharmacological approaches to the treatment of narcolepsy. *Sleep.* 1994 Dec;17(8 Suppl): 97-102.
42. Neikrug A, Ong Jason. Behavioral and non-pharmacological management of narcolepsy. *Narcolepsy: A Clinical Guide.* 2016:369-83.
43. Helmus T, Rosenthal L, Bishop C, et al. The alerting effects of short and long naps in narcoleptic, sleep deprived, and alert individuals. *Sleep.* 1997;20(4):251-7.
44. Marin-Agudelo HA. Desensibilización sistemática en cataplejía: Sueño y regulación emocional. (Capítulo 13) In: Agudelo HAM. *Somnología Comportamental: Fundamentos y avances en Latinoamérica de la medicina comportamental del sueño.* Buenos Aires: Librería Akadia Editorial, 2019:276-331.
45. Kippola-Pääkkönen A, Härkäpää K, Valkonen J, Tuulio-Henriksson A, Autti-Rämö I. Psychosocial intervention for children with narcolepsy: parents' expectations and perceived support. *J Child Health Care.* 2016;20:521-29.

Capítulo 

NARCOLEPSIA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Coordenadora

Rosana Cardoso Alves

Colaboradoras

Heidi Haueisen Sander

Leticia Azevedo Soster

Márcia Pradella-Hallinan

A narcolepsia tem o início dos seus sintomas em geral na segunda década de vida (adolescência e adulto jovem). Entretanto, cerca de um terço dos pacientes apresentam sintomas clínicos antes dos 15 anos, 16% antes dos 10 anos e 4,5% antes dos 5 anos de idade. Um dos grandes desafios é a realização do diagnóstico precoce, ainda na infância. Assim, estudo realizado com pacientes com diagnóstico de narcolepsia no Reino Unido¹ mostrou que o início dos sintomas ocorreu entre 1 e 68 anos, com média aos 18 anos. Porém o diagnóstico foi realizado, em média, 15 anos após o início dos primeiros sintomas. O atraso no diagnóstico pode estar relacionado aos diversos fatores: ausência de cataplexia como manifestação inicial da doença, o que atrasa a procura por tratamento e também o diagnóstico correto por parte de não especialistas; erro diagnóstico por atribuição dos sintomas a outras doenças neurológicas ou psiquiátricas; e ausência de avaliação sobre transtornos do sono pelos pediatras.

Um ponto importante no entendimento do atraso no diagnóstico é o fato de o sono diurno (cochilos) ser considerado normal nos primeiros anos de vida. Assim como no adulto, considera-se como Sonolência Diurna a tendência ou ocorrência de sono durante o período de vigília e pode ser resultado da má qualidade e/ou duração do sono noturno. Apesar de a narcolepsia não ser frequente na faixa etária pediátrica, pode iniciar-se em 20% dos casos antes dos 10 anos de idade. Admite-se que 30% dos casos de narcolepsia apresentavam sintomas iniciais na infância. A expressão clínica da narcolepsia na infância é variável².

A narcolepsia sempre deve ser cogitada em uma criança com sonolência tão importante a ponto de pegar no sono enquanto conversa, come ou mesmo andando de bicicleta. Elas podem apresentar ataques irresistíveis de sono várias vezes ao dia. Durante os primeiros estágios da narcolepsia, as crianças frequentemente têm grande dificuldade em acordar cedo e apresentam dificuldade no desempenho escolar. O diagnóstico diferencial é realizado com os vários transtornos do sono que originam sonolência excessiva na criança e adolescente. No início da doença, os pacientes podem ser equivocadamente reconhecidos como preguiçosos ou com alteração do comportamento. Este equívoco decorre do fato de os episódios de sono diurno serem desencadeados ou piorados por tensão, assim como pela frequente ocorrência entre os narcolépticos de transtornos emocionais secundários. O atraso no diagnóstico da doença pode levar a problemas sérios na alfabetização, problemas psicossociais, ganho de peso, tratamento incorreto com outras drogas (por exemplo, antiepilépticos, antipsicóticos, antidepressivos), dentre outros.



EPIDEMIOLOGIA

A narcolepsia apresenta prevalência de 0,02-0,05% em países ocidentais. Estudos epidemiológicos têm demonstrado uma distribuição bimodal do início da doença, com um primeiro pico por volta dos 15 anos e um segundo em torno dos 35 anos. Existem semelhanças entre diferentes grupos étnicos em relação a expressão genética e manifestação clínica da narcolepsia.

Recentemente, a prevalência de narcolepsia na infância foi estimada em 0,06% e a incidência de 0,96 e 2,35 /100.000. Em um estudo populacional de crianças e adolescentes no oeste da Suécia, encontramos um aumento de 25 vezes na incidência infantil de narcolepsia em relação à vacinação contra influenza H1N1 com Pandemrix (2009 e 2010).

Estudo realizado em nosso meio demonstrou que é pouco frequente o número de crianças e/ou adolescentes que procuram serviço médico por sonolência excessiva, sendo observado em somente 34 de 290 pacientes (11,7%) num período de 4 anos. Neste estudo, a média de idade foi de 13,5+4,1 anos, variando de 5 a 17 anos, sem distinção de sexo. O início dos sintomas foi em média 3,0+3,5 anos antes da consulta. A narcolepsia foi confirmada em 13 dos 34 jovens (38%). Somente 1 jovem procurou o serviço devido a paralisia do sono, enquanto os demais tinham SED importante, com latência para o sono de 1,5+2,8 minutos no teste de múltiplas latência do sono. Nesse grupo de pacientes, encontrou-se queixa de cataplexia em 92%, paralisia do sono em 23% e alucinações hipnagógicas em 46%. A dosagem do HLA DQ0602 foi positiva somente em 29%. A alta detecção de sintomas catapléticos ocorreu provavelmente devido ao fato de o Instituto do Sono ter um ambulatório de referência para estudos de hipersonia crônica³.



QUADRO CLÍNICO

2.1. Sonolência Excessiva Diurna (SED)

No estudo de Morrish⁴, indivíduos com narcolepsia clinicamente diagnosticada, a maior parte dos pacientes (60,3%) apresentou um sintoma isolado e apenas 9,1% iniciaram o quadro clínico com todos os sintomas da tétrede narcoléptica clássica: sonolência excessiva diurna (SED), cataplexia, alucinações hipnagógicas

e paralisia do sono. O sintoma inicial mais comumente relatado pelos pacientes foi a SED, que ocorreu de forma isolada em 46,1% dos mesmos, e em associação com outros sintomas em 32,9% dos pacientes.

O reconhecimento da SED é difícil em lactentes, pois habitualmente cochilam no período da manhã e à tarde, e em pré-escolares até 5 anos, que cochilam à tarde, como parte do ritmo circadiano normal. Além disso, em muitas crianças, a sonolência excessiva pode se apresentar como aumento da atividade motora, muitas vezes sendo confundida com o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Após os 6 anos, há que se suspeitar do diagnóstico de hipersonia se a criança apresenta cochilos diurnos, especialmente se prolongados (30 a 90 minutos de duração) e não restauradores. Outros diagnósticos diferenciais que devem ser feitos são em relação a transtornos psiquiátricos como transtorno de conduta e TOD (opositor-desafiador), depressão, apatia, atraso do desenvolvimento e crises epilépticas.

2.2. Cataplexia

A cataplexia foi o sintoma inicial isolado em aproximadamente 5% dos pacientes no estudo do Instituto do Sono e associado a outros sintomas em 39% dos casos. Geralmente surge após o início da SED. No estudo de Challamel², foi observada a presença de cataplexia em 80,5% dos pacientes portadores de narcolepsia idiopática. Pode ser confundida com síncope ou sintomas psicológicos. Em crianças, a avaliação da presença de cataplexia, devido à sua alta prevalência, é muito importante, embora difícil de ser reconhecida pelos pediatras.

2.3. Alucinações Hipnagógicas e Hipnopômnicas

As alucinações hipnagógicas e hipnopômnicas ocorrem em dois-terços dos indivíduos portadores de narcolepsia. Geralmente se apresentam como manifestações de caráter visual e, mais raramente, tátil, auditivo ou somato-sensitivas. Podem ser cenas cotidianas, animais e muitas vezes associadas à paralisia do sono e dão à criança a sensação de medo ou terror. Esses episódios, se mal diagnosticados, podem ser confundidos com sintomas psicóticos, terror noturno, pesadelos ou ataques de pânico.

2.4. Paralisia do Sono

Os episódios de paralisia do sono podem ocorrer em 60% dos pacientes, com frequência variável. A sensação de palpitação, sudorese, piscamento dos olhos, gemidos, dificuldade para respirar, sensação de opressão torácica ou parestesias em membros pode ocorrer concomitantemente à paralisia. Os eventos duram poucos segundos a minutos, e cedem espontaneamente ou se falam ou tocam na pessoa ou ainda se ela própria tem o pensamento de se movimentar. Esses episódios, também se mal diagnosticados, podem ser confundidos com sintomas psiquiátricos, fadiga intensa ou doença neuromuscular.

2.5. Outras características associadas

Atualmente, sabemos que existem outras particularidades associadas à narcolepsia, como a fragmentação do sono com múltiplos despertares, que ocorre em até um terço dos pacientes.

O estudo de Stores⁵ demonstrou importantes diferenças nos aspectos comportamentais, estado emocional, qualidade de vida, desenvolvimento educacional e impacto familiar em crianças narcolépticas e com hipersonia sem cataplexia em relação a controles normais. Assim, a sonolência excessiva diurna é o fator limitante comum na qualidade de vida destes pacientes.

Também cada vez mais se tem demonstrado o aumento do IMC em adultos e crianças portadores de narcolepsia em relação a indivíduos sem a doença. A tendência para aumento do peso parece ser intrínseca à narcolepsia na infância e à manifestação precoce da doença, sendo observadas correlações entre hipocretina e leptina.

Vários outros transtornos do sono podem se sobrepor a narcolepsia na infância: terror noturno, pesadelos, síndrome da apneia obstrutiva do sono, movimentos periódicos dos membros, síndrome das pernas inquietas e até o transtorno do comportamento do sono REM.

2.6. Diagnóstico diferencial

Entre os principais diagnósticos diferenciais da narcolepsia na infância, destaca-se a síndrome de Kleine-Levin (SKL), que é um transtorno caracterizado por episódios de sonolência recorrente. Na sua forma típica, a criança apresenta episódios de hipersonia, hiperfagia, alterações psíquicas e aumento de prolactina. Os episódios duram de 12 horas a 3-4 semanas (4-7 dias é o mais comum), e os

intervalos podem ser de meses a anos. Durante o surto, o paciente dorme por longos períodos (18 a 20 horas), acordando geralmente para comer de maneira voraz. Podem ocorrer alterações do comportamento sexual, agressividade, transtorno de memória, sintomas depressivos e até alucinações. Nos intervalos, os pacientes são absolutamente normais e geralmente relatam amnésia ao período crítico. A SKL é rara, mais comum no sexo masculino e de etiopatogenia é desconhecida.

2.7. Situações Especiais

Importante lembrar que existem certas desordens raras de cunho genético, observadas na faixa pediátrica, que podem cursar com cataplexia: (1) Doença de Niemann-Pick tipo C (1/120 mil nascimentos), autossômica recessiva, (2) Síndrome de Angelman, que resulta de alterações genéticas que abolem a expressão do gene UBE3A, com retardo no desenvolvimento psicomotor, sintomas do espectro autista, epilepsia e fâcias “sorridente”, (3) Doença de Norrie: doença recessiva ligada ao cromossomo X, com degenerações e outras alterações das vias ópticas e (4) Síndrome de Prader-Willi: outro raro transtorno genético ligado ao cromossomo 15 (1/10-25 mil nascimentos), que geralmente cursa com hipotonia, atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor e obesidade⁶.



DIAGNÓSTICO

3.1. Diagnóstico Clínico

Assim como no adulto, a narcolepsia é dividida em tipo 1 (NT1) e tipo 2 (NT2) de acordo com os níveis de hipocretina encontrados no líquido cefalorraquidiano (LCR)⁷.

Embora a avaliação clínica seja semelhante à dos adultos (vide tabela do Capítulo 3), o diagnóstico da NT2 na criança é igualmente ou mais desafiante que o do adulto⁸. Muitas vezes os sintomas se apresentam como cognitivos, atencionais, comportamentais ou questões de humor que podem não ser associados, pela família, ao quadro de sonolência excessiva diurna⁹. Dificuldade escolar também pode ser consequência de sonecas no horário de aula, com perda do conteúdo exposto pelo professor.

O fenômeno cataplético, quando presente, pode não envolver grandes grupos musculares e consequentemente não levar ao evento clássico de cataplexia com

queda ao solo, como no adulto. Muitas vezes, se caracteriza apenas por episódios prolongados de fraqueza muscular, ptose palpebral, protusão da língua e fala “empastada”, caracterizando a *fácies cataplética*. A queda do polo cefálico, também como fenômeno cataplético, pode ser confundida pelos cuidadores como apenas evento da sonolência, adicionando dificuldade na suspeita diagnóstica.

3.1.1. Actigrafia, Escalas e Diários

Embora não específicos para narcolepsia, as escalas de sonolência auxiliam no delineamento da definição do quadro de sonolência. A Escala de Sonolência de Epworth (ESSE) pode ser usada com este fim. Escalas e diários de hábitos de sono também são úteis no detalhamento da história clínica. Ainda não há ferramenta validada para avaliação diagnóstica da cataplexia ou especificamente da narcolepsia.

Os diários de sono e a actigrafia, por pelo menos 14 dias, auxiliam na definição dos padrões de sono da criança, principalmente nas semanas que antecedem o exame de PSG e TMLS. Seu uso é recomendado como complementar na exclusão de outros fatores (como privação de sono, distúrbios do ritmo circadiano) que possam estar interferindo no quadro de sonolência, particularmente nos quadros em que não se observa fenômeno cataplético.

3.2. Diagnóstico Laboratorial

3.2.1. Polissonografia e Teste de Múltiplas Latências do Sono (TMLS)

O TMLS apresenta valores normativos para crianças acima de 8 anos de idade e, mesmo assim, os valores de referência para adulto ainda não são adequados para serem usados em crianças pré-púberes. Considera-se sonolência excessiva diurna o teste que em média revelar latência de sono menor do que 10 minutos. Há estudos que advogam a necessidade de mais de uma avaliação como TMLS para acurácia diagnóstica na infância¹⁰, sempre com o cuidado e atenção para a possibilidade de “efeito primeira noite” no exame de polissonografia que antecede o teste.

Recente estudo de validação do TMLS¹¹ realizado em 42 crianças e adolescentes com NT1 evidenciou sua eficácia em firmar o diagnóstico de NT1 nesta faixa etária quando observados pelo menos 2 SOREMPS e latência de sono média de 8,2 minutos. No mesmo estudo, os autores apontam que a ausência destes critérios na investigação de NT1 exclui o diagnóstico e sugerem ampliação da abordagem com dosagem de hipocretina e consideração para avaliação por actigrafia.

Alguns cuidados especiais na consideração do TMLS devem ser reiterados: não estar sem privação de sono (com pelo menos 8h de sono na noite da polissonografia que antecede o exame) e estar sem medicação que influencie na quantidade de REM por pelo menos 2 semanas¹². A dificuldade diagnóstica maior recai sobre crianças menores do que 8 anos, em que não há valores normativos bem definidos.

A medida objetiva de sono REM precoce na polissonografia basal que antecede o teste de latências também é útil no diagnóstico de qualquer tipo de narcolepsia, tanto no adulto quanto na criança. Estudo realizado com 148 crianças e adolescentes (de 6 a 18 anos) submetidos à PSG para avaliação clínica de quadros de hipersonias e distúrbios de ritmo evidenciou que a precisão do SOREMP noturno para a NT1 apresentava especificidade de 97,3% e sensibilidade de 58,4%, chegando a 37,5% em crianças abaixo de 10 anos de idade¹³. A sensibilidade em crianças com NT2 é ainda menor, 4%. Esta baixa sensibilidade torna a avaliação por TMLS mais necessária¹⁴⁻¹⁵.

Estudos atuais vêm demonstrando a perda da atonia durante o sono REM como potencial biomarcador da narcolepsia na infância, na tentativa de adicionar ferramentas laboratoriais na investigação destes quadros. Esses valores são calculados seguindo a seguinte fórmula¹⁶:

$$\frac{\text{Número de épocas de sono REM sem atonia (tônico e fásico) na PSG}}{\text{Total de épocas de sono REM}} \times 100$$

Neste estudo, os autores demonstraram que percentuais de perda de atonia no REM noturno maior ou igual a 1% revelam sensibilidade de 88,2% para diagnóstico de narcolepsia (100% na NT1), porém especificidade de apenas 60,9%. Essa baixa especificidade pode ser decorrência dos achados comuns de perda de atonia em REM de crianças secundário à imaturidade das vias ponto medulares natural da faixa etária¹⁶ e que são responsáveis pela inibição do tônus durante o sono REM. Utilizando o valor de 8% das épocas com perda de atonia no sono REM, os autores obtiveram correlação (de sensibilidade e especificidade) semelhante ao encontrado no SOREMP noturno.

3.2.2. Níveis de Hipocretina (Hcr)

A análise dos níveis de hipocretina no LCR é extremamente sensível para o diagnóstico de narcolepsia (sensibilidade de 88 a 94%)¹⁸. Assim, a NT1 é considerada a síndrome da deficiência de hipocretina (ICSD), o que é encontrado tanto na criança quanto no adulto. Níveis líquidos de Hcr abaixo de 110 pg/

dL além da sonolência excessiva potencialmente excluem a necessidade de avaliação neurofisiológica.

Como não há mudança no nível de hipocretina, a despeito do estado de sonolência, privação de sono, uso de medicamentos, idade, etnia, apesar da dificuldade em se obter tal teste no Brasil, ainda é o melhor método diagnóstico na suspeita de narcolepsia em crianças cuja idade não permita adequada avaliação dos resultados do TMLS pela ausência de valores normativos.

3.2.3. Avaliação Genética

A avaliação do HLA-DQB1*06:02 tem limitações, uma vez que se encontra negativa até mesmo em 50% dos casos de HT1 com cataplexia de início na infância¹⁹. Pode ser útil como adjuvante na avaliação de casos de sonolência com TMLS falsamente positivos.



COMPLICAÇÕES E COMORBIDADES

As complicações e comorbidades associadas à narcolepsia na infância têm sido mais apropriadamente estudadas nos últimos anos, sendo demonstrado que crianças narcolépticas exibem problemas comportamentais e educacionais, maior frequência de sintomas depressivos e ansiosos, redução da concentração e das funções cognitivas executivas, sintomas relacionados ao transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), aumento do risco de acidentes, obesidade, puberdade precoce.

Dentre as possíveis causas dessas complicações estão o atraso no diagnóstico da doença e seu tempo de duração, presença ou não de cataplexia, obesidade, idade do paciente e a sonolência diurna excessiva (SDE)^{20,21}. Outros transtornos do sono, como a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono, o Transtorno Comportamental do Sono REM, a Síndrome das Pernas Inquietas, e a fragmentação excessiva do sono noturno também são encontrados em associação com a narcolepsia. Em crianças que desenvolvem a doença após infecção estreptocócica, tem sido descrita a associação com coreia.

4.1. Funcionamento intelectual e psicossocial

Recentemente, vários estudos têm avaliado qualitativa e quantitativamente o funcionamento cognitivo e comportamental de crianças narcolépticas.

A avaliação quantitativa de crianças com narcolepsia através de questionários sobre comportamento (Child Behavior Checklist – CBCL) e inteligência (Wechsler Intelligence Scale – WISC-III) e de seus pais (*Parent version of the Achenbach*) mostrou que o quociente intelectual (QI) da maioria se encontrava dentro da faixa média. Porém o WISC revelou redução nas escalas verbal e não verbal em 42% das crianças, mas sem um padrão específico. O CBCL mostrou que a maior parte das crianças apresentava dificuldade em discutir e descrever os seus sintomas relacionados ao estresse físico e psicológico, com altos níveis de internalização (comportamentos depressivos, ansiosos, de retraimento). A sonolência diurna excessiva, apesar de não ter sido avaliada quantitativamente, não se mostrou ser fator confundidor, sendo aventado que outros sintomas da doença, como a presença de alucinações hípnicas e sua associação com o medo, poderiam ser fontes de estresse²².

Uma série de casos de 13 crianças com narcolepsia tipo 1 (NT1) avaliou a cognição e comportamento através de testes cognitivos (dados anamnésicos sobre a performance acadêmica), QI, memória auditiva verbal de curto prazo, alerta e raciocínio não verbal. Não foi encontrado um padrão neuropsicológico homogêneo, porém vários tipos de déficits nas várias esferas estudadas, o que pode levar a dificuldade escolar, apesar de QI normal. Também foram observados problemas comportamentais: sintomas emocionais e problemas de conduta. A SDE afetou as tarefas de avaliação do grau de alerta através de estímulos visuais e auditivos, mas não esteve presente durante os testes neuropsicológicos²³.

A avaliação dos padrões comportamentais e comorbidades psiquiátricas foi realizada, através de uma bateria de testes e entrevistas semiestruturadas, em 38 crianças que desenvolveram narcolepsia na Suécia após uso do Pandemrix® para H1N1. Encontrou-se 43% de pacientes com comorbidade psiquiátrica, sendo 29% com TDAH do tipo desatento, 20% com depressão, 10% com transtorno de ansiedade generalizada, 7% com transtorno opositor-desafiador, 3% com transtorno do espectro autista, 3% com transtorno alimentar do tipo anoréxico. No grupo com NT1, uma criança (14%) tinha TDAH do tipo desatento e transtorno opositor-desafiador. A avaliação cognitiva mostrou QI dentro da faixa de normalidade, porém redução da compreensão verbal e da memória de curta duração. O sintoma psiquiátrico mais frequente foi o *temper tantrums*, ou birra²⁴.

Estudo realizado utilizando o CBCL com cuidadores de crianças e adolescentes portadoras de narcolepsia tipos 1 e 2 revelou que esses pacientes apresentam

problemas de atenção, comportamento e psicossociais, sendo mais intensos em crianças de menor idade²⁵.

O déficit de atenção foi encontrado em 98% desses pacientes, mesmo estando estes em tratamento com estimulantes e gama-hidroxibutirato. Estudos mostram que a narcolepsia aumenta o risco de TDAH em duas vezes, e que o controle dos sintomas cognitivos nesses pacientes é pior, mesmo quando há resposta ao tratamento do quadro de narcolepsia com o uso de psicoestimulantes²⁶.

Em 2018, Prihodova e colaboradores publicaram uma série de casos de crianças portadoras de NT1 e Transtorno do Espectro Autista (TEA) e Síndrome de Asperger, novamente questionando-se se NT1 e estes transtornos do desenvolvimento e doenças psiquiátricas apresentam uma base neuropatológica comum ou se seriam comorbidades²⁷.

Outro estudo avaliou os aspectos comportamentais e a qualidade de vida de um grupo de crianças portadoras de NT1, um grupo de crianças portadoras de epilepsia e um grupo controle de crianças saudáveis; foi feito através do CBCL e do Inventário Pediátrico Sobre Qualidade de Vida (PedsQL[®]). O grupo de pacientes NT1 mostrou aumento de problemas de internalização, comportamento agressivo, sintomas somáticos e déficit de atenção em comparação com os grupos controle e epilepsia, sendo que estes sintomas se correlacionaram a idade de início e o tempo até o diagnóstico da doença e a queixa subjetiva de SDE, porém sem influência do tratamento ou da duração da mesma. A avaliação da qualidade de vida feita pelos pais através do PedsQL[®] mostrou um pior escore nas esferas física, emocional e social, e também pior desempenho escolar e psicossocial do grupo NT1. O tratamento farmacológico com oxibato de sódio melhorou a atenção e a venlafaxina reduziu a agressividade e o comportamento opositor-desafiador²⁸.

Estudo com 88 crianças portadoras de NT1 e tipo NT2 mostrou que 25% delas apresentavam sintomas depressivos, especialmente meninas com idade superior a 10 anos, sendo esses sintomas associados a fadiga (48%), hiperatividade (31%), insônia (16%), SDE (14-24%). A prevalência dos sintomas depressivos foi igual no grupo que recebeu tratamento para narcolepsia e nos pacientes que não haviam recebido tratamento, mostrando ser necessário o diagnóstico e tratamento adequados da depressão em crianças com o quadro de narcolepsia^{29,30}.

4.2. Qualidade de Vida

A redução da qualidade de vida (QV) em pacientes narcolépticos, bem como em seus cuidadores, também tem sido demonstrada em vários estudos³¹.

Em 2014 foi realizado um estudo sobre qualidade de vida relacionada à saúde (QVS) em crianças com NT1 e NT2 e grupo controle de crianças normais, porém com menos obesidade e com maior faixa etária. O grupo com narcolepsia apresentou pior QV em termos de vitalidade, bem-estar físico, relacionamentos, pior imagem corporal e lazer, especialmente em adolescentes, sendo a depressão o fator de maior impacto nessa redução da QV. Também apresentavam maior frequência de SDE, fadiga, insônia e dificuldade escolar. Os pais das crianças e adolescentes com narcolepsia apresentaram boa percepção sobre esta pior QV de seus filhos. O tratamento não influenciou a QV, apesar da melhora da SDE.

O estudo de Szakacs e colaboradores³² que avaliou 31 crianças e adolescentes portadores de narcolepsia relacionada ao uso de Pandemrix[®] para H1N1 (NPV) e 6 com narcolepsia idiopática (NI), do ponto de vista psiquiátrico e cognitivo, também avaliou estes pacientes e seus pais através de um questionário de qualidade de vida geral (HrQoL) e um questionário sobre qualidade de vida específico para narcolepsia (NARQoL-21). Foi observada redução da QV em todos os domínios do HrQoL nos pacientes NPV, e no domínio de concentração/escola dos pacientes NI, em relação a grupo controle. A avaliação dos pais revelou que os pacientes com narcolepsia apresentavam redução da capacidade adaptativa e social, além do aumento do estresse e de interações pais-filhos disfuncionais³³.

Um estudo multicêntrico comparando comportamento, humor, QV e aspectos educacionais em crianças e adolescentes portadores de narcolepsia, sonolência diurna excessiva de origem indeterminada (SDEI) ou controles mostrou que nos dois primeiros grupos todos estes parâmetros avaliados foram piores do que no grupo controle, sugerindo que a SDE pode ser um fator importante de impacto nesses pacientes³⁴.

Estudo epidemiológico de Jennum e colaboradores mostrou que crianças e adolescentes portadoras de narcolepsia têm menor escolaridade, menor rendimento econômico e apresentam maior custo em saúde e em assistência financeira³⁵.

4.3. Risco de acidentes

O estudo de Avis e colaboradores³⁶, usando um protocolo em que crianças portadoras de narcolepsia faziam vários tipos de simulação como pedestres, mostrou que as mesmas apresentam um tipo de “cegueira por inatenção”, ou seja, elas olham mas não processam as informações corretamente, o que pode levar a acidentes de trânsito e suas consequências.

4.4. Obesidade

Estudos mostram que os sintomas da narcolepsia geralmente se iniciam na infância e adolescência e tem sido relatada a associação, já nos primeiros anos da doença, entre narcolepsia e doenças endocrinológicas, como obesidade e puberdade precoce e transtornos alimentares³⁷⁻⁴².

A incidência de sobrepeso ou obesidade foi relatada entre 25 e 74% na NT1 e puberdade precoce em 17%, algumas associadas ao comer noturno. O ganho de peso é uma manifestação precoce, independe da ingesta calórica adequada, da redução da atividade física ou medicações. Postula-se que a redução da hipocretina e leptina esteja relacionada à redução do metabolismo energético. Da mesma maneira, a puberdade precoce parece estar relacionada à disfunção hipotalâmica.

O acompanhamento entre 9-18 meses de crianças portadoras de NARCI revelou que a taxa de metabolismo basal estava reduzida em 25% em relação a grupo controle⁴³.

5

TRATAMENTO

5.1. Tratamento Não Farmacológico

As orientações gerais para o tratamento da narcolepsia devem combinar adequações ou mudanças no estilo de vida e o diagnóstico e tratamento de comorbidades, pois estas vão influenciar na evolução e na adequação do tratamento da doença de base. Dentre estas sabe-se que a depressão afeta cerca de 20% dos pacientes com NT1, transtorno de ansiedade cerca de 10% e muitos têm obesidade. Essas comorbidades devem ser diagnosticadas e tratadas, pois dificultam ainda mais a interação psicossocial e o desempenho acadêmico e físico. Igualmente importante é a orientação de professores, familiares, cuidadores e amigos próximos sobre a doença e a necessidade de o paciente ter períodos de descanso programados onde possa dormir por alguns minutos além de ter tempo extra para realizar as tarefas mais complexas e provas. Muitos pacientes vão ter necessidade de acompanhamento multidisciplinar, psicológico, psiquiátrico, de orientação nutricional, inclusive com uso de medicações específicas.^{44,45}

A terapia cognitiva comportamental tem sido pouco investigada na narcolepsia, tanto em adultos como no grupo pediátrico. Não existem estudos sistemáticos em relação à melhor técnica a ser utilizada, somente recomendações gerais. Em

crianças a terapia cognitiva pode ser útil para identificar e modificar um comportamento disfuncional que esteja afetando negativamente as emoções, a autoestima e a interação social.^{44,45}

Orientações de manter horários regulares de sono noturno e períodos de sono diurnos também regulares, por exemplo, na hora do almoço e no meio da tarde, de curta duração (15 e 20 min.), são úteis para melhorar os períodos de alerta e o desempenho, além de favorecer a consolidação da memória, tão importante para as crianças e adolescentes. Atividades físicas devem ser encorajadas, pois têm um efeito estimulante, favorecendo a manutenção de períodos de alerta e, também, podem auxiliar no controle do ganho de peso observado com frequência nas crianças e adolescentes com narcolepsia tipo 1.⁴⁴⁻⁴⁶

5.2. Tratamento Farmacológico

Nenhuma medida farmacológica foi aprovada para o tratamento de pacientes portadores de narcolepsia com idade inferior a 16 anos. O uso das medicações aprovadas para adultos tem sido realizado a partir da discussão e experiência entre especialistas em distúrbios do sono na pediatria.

O tratamento farmacológico da NT1 e NT2 é baseado na redução e, se possível, controle dos sintomas, na eficácia, efeitos secundários, forma de administração, potencial de abuso e nas comorbidades existentes. Portanto, o tratamento vai ser direcionado para os sintomas de alterações dos sistemas neuroquímicos envolvidos na promoção da vigília que levam à sonolência diurna excessiva (SDE), para os sintomas associados à alteração da regulação do sono REM, que são a cataplexia, alucinações hipnagógicas/hipnopômicas e paralisia do sono, e para o sono interrompido.⁴⁵⁻⁴⁶

5.2.1. Drogas com ação dopaminérgica

A finalidade do uso dessas drogas é a de aumentar a concentração de dopamina na fenda sináptica, favorecendo a vigília. O conhecimento de que a dopamina também atua em outros processos comportamentais e psicológicos, como motivação, aprendizado, função motora e de sensação de gratificação ou recompensa, deve ser levado em conta, pois tem um potencial de abuso e dependência.⁴⁵

Anfetaminas e metilfenidato: O efeito estimulante se deve à inibição da recaptação da dopamina na fenda sináptica e ao aumento da sua liberação pelos neurônios pré-sinápticos. Em menor grau, essas drogas inibem a recaptação de noradrenalina na fenda sináptica. Sabe-se que essas drogas aumentam a trans-

missão dopaminérgica no núcleo accumbens, que tem um papel importante nas vias cerebrais de recompensa, o que pode favorecer o abuso e a dependência. Em relação aos efeitos secundários, as *anfetaminas* podem causar tolerância, dependência e necessidade de maiores doses para atingir o efeito adequado, além dos efeitos cardiovasculares, como taquicardia, palpitação e hipertensão arterial, provavelmente pelo aumento da concentração periférica da noradrenalina. Na retirada da droga, pode causar rebote da sonolência diurna. O metilfenidato também pode aumentar a frequência cardíaca e a pressão arterial. Essas drogas têm alguns possíveis efeitos secundários em comum: tiques, anorexia, cefaleia, irritabilidade, insônia, perda de peso e transtornos neuropsiquiátricos, dentre os quais o desenvolvimento de psicose. A literatura aponta que as drogas estimulantes podem ser utilizadas a partir de 6 anos e devem ser evitadas em pacientes com histórico de doença cardíaca. O *dimetilato de lisdexanfetamina* é um estimulante de longa duração que após absorção é convertido em *dextroanfetamina*. Em um estudo com crianças em idade escolar, observou-se uma eficácia de 13 horas. É uma droga que foi testada principalmente para o tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e ainda com poucos relatos do uso para o tratamento da narcolepsia em pediatria.⁴⁵⁻⁴⁷

Modafinila: É um composto racêmico (2-[(difenilmetil)-sufinil] acetamida). A *armodafinila* é um isômero único da *modafinila*. O mecanismo de ação dessas drogas estimulantes não é totalmente conhecido, porém foi observado que se ligam ao transportador de dopamina e inibem sua recaptação. Os efeitos secundários mais comuns são cefaleia, que é mais comum no início do tratamento, náusea, ansiedade e insônia. Reação alérgica do tipo *rash* cutâneo, podendo ser intensa (Síndrome de Stevens Johnson), foi descrita em crianças de forma rara. A eficácia de contraceptivos orais pode também ser reduzida. A droga é liberada para uso a partir de 16 anos, embora existam relatos do uso em crianças a partir de 12 anos.⁴⁵⁻⁴⁷

5.2.2. Drogas com ação noradrenérgica e serotoninérgica

Pacientes com NT1 e, portanto, que apresentam cataplexia, apresentam atividade noradrenérgica e serotoninérgica reduzidas. Fisiologicamente, a manutenção do tônus muscular na vigília envolve a integridade de neurônios monoaminérgicos do *locus ceruleus* que são noradrenérgicos e de neurônios dos núcleos dorsais da rafe, que são serotoninérgicos. Com a redução da atividade desses neurotransmissores, a atonia muscular, que normalmente ocorre no sono REM, pode também ocorrer na vigília, levando à cataplexia. O aumento desses neurotransmissores é alcançado com o uso de drogas que inibem a recaptação da noradrenalina e da serotonina; são importantes para o controle da cataplexia.^{2,3,4}

Antidepressivos: os antidepressivos tricíclicos e os inibidores de recaptação da serotonina e noradrenalina são prescritos com frequência, na faixa etária pediátrica, tendo-se como base consensos baseados na prática clínica.

Os antidepressivos tricíclicos são inibidores de recaptação monoaminérgica não específicos, bloqueiam os transportadores da noradrenalina, serotonina e em menor grau da dopamina e também têm efeitos anticolinérgicos. Existe forte correlação entre a inibição da recaptação da noradrenalina e o efeito anticataplético. As drogas serotoninérgicas podem reduzir o impacto de desencadeadores emocionais da cataplexia pela redução dos impulsos para amígdala. Os antidepressivos tricíclicos comumente utilizados na faixa etária pediátrica são a *clomipramina* e a *imipramina*.^{46,47}

Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina, como a *fluoxetina* ou o *escitalopram*, são considerados menos eficazes que os antidepressivos tricíclicos ou os inibidores de recaptação duais, provavelmente porque não apresentam ação na inibição da recaptação da noradrenalina.^{46,47}

Os inibidores de recaptação duais tem melhor ação no controle da cataplexia. A *venlafaxina* é o inibidor de recaptação dual mais utilizado para o controle da cataplexia; a *duloxetina* é outra opção.^{46,47}

Atomoxetina: é uma droga inibidora da recaptação da noradrenalina. Seu efeito é o de aumentar a vigília e reduzir a cataplexia.^{46,47}

Os efeitos secundários associados aos antidepressivos tricíclicos são numerosos, visto agirem em múltiplos receptores, podendo se associar a boca seca, obstipação, sonolência, tremores, tontura, náusea, fadiga, transpiração excessiva e aumento do apetite. A descontinuação súbita desses fármacos pode levar a rebote da cataplexia (status cataplético) e em doses altas é cardiotoxíco. As drogas que inibem a recaptação da serotonina e da noradrenalina podem causar náusea, boca seca, transpiração excessiva e disfunção sexual, além de poder favorecer a insônia e o distúrbio motor do sono REM. A retirada das medicações que são inibidoras de recaptação aminérgicas de qualquer classe deve ser lenta para evitar o rebote da cataplexia. Deve-se alertar também para o risco de suicídio e de transtornos de comportamento em crianças, adolescentes e adultos jovens com o uso dessas medicações.⁴⁵⁻⁴⁷

5.2.3. Drogas que atuam na regulação do sono

A inibição de neurônios promotores da vigília, favorecendo o desencadeamento do sono NREM assim como a inibição do tônus muscular, é feita por neurônios GABAérgicos localizados na área pré-óptica e no bulbo. Estudos mostram que neurônios GABAérgicos localizados na amígdala contribuem para o início do ataque cataplético associado a emoções. As drogas GABAérgicas atuam na regulação do sono e também no controle da cataplexia.⁴⁵⁻⁴⁷

Oxibato de sódio: é um depressor do SNC que reduz a SDE, a cataplexia e melhora o sono noturno, promovendo aumento do sono de ondas lentas e reduzindo os despertares. O mecanismo de ação do *oxibato de sódio* não é totalmente compreendido, mas acredita-se que seja mediado pela ação em neurônios noradrenérgicos, dopaminérgicos e talamocorticais e talvez diretamente no receptor GABA (GHB).^{48,50}

Os efeitos secundários mais comuns são náusea, vômitos, cefaleia, confusão, ansiedade, sintomas depressivos, perda de peso e de apetite, enurese e irritabilidade. Em doses elevadas, a grande quantidade de sódio pode favorecer a ocorrência de retenção de líquidos e hipertensão arterial. A ocorrência de abuso em pacientes com narcolepsia é considerada baixa. Num estudo multicêntrico com 104 pacientes, 1 paciente teve uma crise aguda de psicose e 1 teve ideação suicida.^{2,4,6}

Drogas histaminérgicas: promovem a vigília mediada por receptores pós-sinápticos H1 e pré-sinápticos H3 no cérebro e talvez promovam estabilização das transições sono-vigília. Neurônios histaminérgicos ativam neurônios corticais e subcorticais incluindo neurônios promotores da vigília no *locus ceruleus*, na ponte, mesencéfalo e núcleos dorsais da rafe. O aumento da histamina promove a vigília e suprime tanto o sono NREM como o sono REM. Os receptores pré-sinápticos H3 localizados em neurônios não histaminérgicos modulam a liberação de outros neurotransmissores, como acetilcolina, noradrenalina e dopamina, que favorecem a vigília e reduzem as manifestações associadas à desregulação do sono REM, como a cataplexia.²

O *Pitolisant* atua na SDE, na paralisia do sono e nas alucinações, é antagonista seletivo do receptor H3 e agonista inverso do mesmo receptor. Essa ação promove aumento da síntese, liberação e transmissão da histamina no cérebro. Os efeitos secundários mais frequentes são cefaleia, insônia e náusea. Não foi observado efeito significativo na retirada da droga. O *Pitolisant* pode reduzir a eficácia de contraceptivos hormonais.^{45,46}

A droga SUVN-G3031 é um agonista inverso do receptor H3 que está sendo desenvolvida para o tratamento da SDE.⁴⁵⁻⁴⁷ Tratamento com peptídeos exógenos, precursores ou moléculas agonistas da *orexina* tem como base o conhecimento de que na NT1 existe redução importante desse peptídeo. A dificuldade para o tratamento com o uso dessas moléculas é que as mesmas não atravessam a barreira hemato-encefálica. Estudos em animais utilizando a *orexina-A* intranasal mostrou aumento da concentração deste peptídeo no tecido cerebral e redução do efeito da privação do sono quando comparado com a administração intravenosa. Dois estudos com pacientes narcolépticos utilizando administração intranasal não mostraram melhora na vigília.⁴⁶

Tratamento com *imunoterapia* tem sido aventado como potencial tratamento da narcolepsia, visto a descrição de casos associados com infecções e a hipótese de

uma possível base imunológica no desencadeamento da doença. Existem evidências de que mecanismos imunológicos mediados por células T destroem neurônios que produzem a hipocretina em pacientes com NT1. Para prevenir a morte desses neurônios, o tratamento imunológico deveria ser iniciado nos primeiros sinais de sintomas, e os resultados de estudos de caso, utilizando *imunoglobulina G* intravenosa, não mostraram resultados promissores. Poucos estudos foram realizados com uso de *corticoides* e realização de *plasmaferese*.⁴⁶⁻⁴⁸

As medicações e dosagens mais comumente utilizadas e indicadas para os sintomas específicos da narcolepsia e para as quais a eficácia foi demonstrada, ou que têm sido sugeridas por especialistas em pediatria, estão sumarizadas no Quadro 8.1.^{3,4,6}

Quadro 8.1 - Medicações e doses preconizadas utilizadas no manejo na narcolepsia com ou sem cataplexia na infância e adolescência.

MEDICAÇÃO	FUNÇÃO / INDICAÇÃO	DOSE PRECONIZADA
Medicações que promovem a vigília		
Modafinila	Para a sonolência excessiva diurna	100–400 mg/dia
Armodafinila*	Para a sonolência excessiva diurna	50–250 mg/dia
Estimulantes		
Metilfenidato	Para a sonolência excessiva diurna	10–40 mg/dia
Dextroanfetamina	Para a sonolência excessiva diurna	5–60 mg/dia
Metanfetamina	Para a sonolência excessiva diurna	20–25 mg/dia
Atomoxetina	Para a sonolência excessiva diurna e cataplexia	10–25 mg/dia
Pitolisant*	Para a sonolência excessiva diurna e cataplexia	10–40 mg/dia
Oxybato de Sódio*	Para sonolência excessiva diurna, cataplexia, sono interrompido, alucinações hipnagógicas e paralisia do sono	2–6 g/dia
Antidepressivos		
Venlafaxina	Para cataplexia, alucinações hipnagógicas e paralisia do sono	37,5–150 mg/dia
Fluoxetina	Para cataplexia, alucinações hipnagógicas e paralisia do sono	20–40 mg/dia
Clomipramina/ Imipramina	Para cataplexia, alucinações hipnagógicas e paralisia do sono	10–75 mg/dia

*Medicações não disponíveis no Brasil até o momento.

DESTAQUES

- **O mais marcante no quadro de narcolepsia durante a infância e adolescência é a diversidade de apresentação clínica:**
 - Fenômeno cataplético apresentando-se em pequenos grupos musculares (como músculos da face);
 - O sono polifásico da criança adiciona dificuldade na definição do que é sonolência excessiva e o que é próprio da idade;
 - O atraso de fase natural da adolescência muitas vezes é acompanhado de privação de sono e consequente sonolência excessiva diurna;
 - Frequente confusão com quadros epiléticos: crises atônicas, astáticas, mioclônico-astáticas;
 - Além dos sintomas clássicos, crianças com narcolepsia têm maior risco de alterações cognitivas, comportamentais e emocionais, obesidade e puberdade precoce, maior frequência de apneia obstrutiva do sono, síndrome das pernas inquietas e parassonias.
- **O diagnóstico precoce e a abordagem adequada na faixa etária pediátrica e adolescência podem mudar o curso da doença, evitar complicações futuras e minimizar o impacto na qualidade de vida.**
- **Novos *trials* com medicações mais toleradas na faixa etária pediátrica são essenciais para melhoria na abordagem farmacológica.**

Para aprofundamento

1. Owens JA, Maski K. **Insomnia, parasomnias, and narcolepsy in children: clinical features, diagnosis, and management.** *Lancet.* 2016;15. Artigo aborda visão global sobre narcolepsia, entre outros distúrbios do sono, porém de forma direta e específica para a infância.
2. Postiglione E, Antelmi E, Pizza F, Michel Lecendreux, Dauvilliers Y, Plazzi G. **The clinical spectrum of childhood narcolepsy.** *Sleep Med Reviews.* 2018(38):70-85. Revisão bibliográfica sobre o espectro clínico da narcolepsia na criança.

3. Thorpy MJ, Krieger AC. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Medicine*. 2014;15:502-07.

Impacto do atraso diagnóstico na evolução da narcolepsia.

Referências bibliográficas

1. Britton T, Hansen A, Hicks J, et al. Guidelines on the Diagnosis and Management of Narcolepsy in Adults and Children. Evidence-Based Guidelines for the UK with Graded Recommendations. Ashtead, UK: Taylor Patten Communications Ltd, 2002.
2. Challamel MJ, Mazzola ME, Nevsimalova S, et al. Narcolepsy in children. *Sleep*. 1994;17S:17-20.
3. Pradella-Hallinan M, Coelho FM, Alves GR, Moreira GA, Tufik S. Characteristics of Children and Adolescents with Excessive Daytime Sleepiness. Fourth Annual Pediatric Sleep Medicine Conference, Amelia Island, FL, 2008.
4. Morrish E, King MA, Smith IE, Shneerson JM. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy, *Sleep Medicine*. 2004;5(1):37-41.
5. Stores G. A Clinical guide to sleep disorders in children and adolescents. Cambridge University Press 200:106-16.
6. Lima FCB, do Nascimento Junior EB, Teixeira SS, Coelho FM, Oliveira GP. Thinking outside the box: cataplexy without narcolepsy. *Sleep Med*. 2019;61:118-21.
7. Sateia MJ. International classification. 2014. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest*.146(5):1387-94. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>highlights and m.
8. Baumann CR, Mignot E, Lammers GJ, Overeem S, Arnulf I, Rye D, et al. Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy: a consensus statement. *Sleep*. 2014 Jun 1;37(6):1035-42.
9. Dorris L, Zuberi SM, Scott N, Moffat C, McArthur I. Psychosocial and intellectual functioning in childhood narcolepsy. *Dev Neurorehabil*. 2008;11(3):187-94.
10. Kotagal S, Goulding PM. The laboratory assessment of daytime sleepiness in childhood. *J Clin Neurophysiol*. 1996;13:208-18.
11. Pizza F, Barateau L, Jausseant I, Vandi S, Antelmi E, Mignot E, et al. Validation of Multiple Sleep Latency Test for the diagnosis of pediatric narcolepsy type 1. *Neurology*. 2019 Sep 10;93(11):e1034-44.
12. Viorritto EN, Kureshi SA, Owens JA. Narcolepsy in the pediatric population. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012 Apr;12(2):175-81.

13. Owens JA, Maski K. Insomnia, parasomnias, and narcolepsy in children: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet* 2016;15.
14. Bin-Hasan S, Videnovic A, Maski K. Nocturnal REM sleep without atonia is a diagnostic biomarker of pediatric narcolepsy. *J Clin Sleep Med*. 2018 Feb 15;14(2):245-52.
15. Bin-Hasan S, Videnovic A, Maski K. Nocturnal REM sleep without atonia is a diagnostic biomarker of pediatric narcolepsy. 2018.
16. Ferri R, Bruni O, Fulda S, Zucconi M, Plazzi G. A quantitative analysis of the submental muscle electromyographic amplitude during rapid eye movement sleep across the lifespan. *J Sleep Res*. 2012;21(3):257-63.
17. Alakuijala A, Sarkanen T, Partinen M. Polysomnographic and actigraphic characteristics of patients with H1N1-vaccine-related and sporadic narcolepsy. *Sleep Med*. 2015;16(1):39-44.
18. States U. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. 2014;59.
19. Han F, et al. HLA DQB1 * 06 : 02 Negative narcolepsy with hypocretin/orexin deficiency. 02.
20. Thorpy MJ, Krieger AC. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Medicine* 15 (2014)502-507.
21. Plazzi G, Heather M, Clawges HM, Owens JA. clinical characteristics and burden of illness in pediatric patients with narcolepsy. *Pediatric Neurology*. 2008;85:21-32.
22. Dorris L, Zuberi SM, Scott N, Moffat C, McArthur I. Psychosocial and intellectual functioning in childhood narcolepsy. *Developmental Neurorehabilitation*. July 2008;11(3):187-194.
23. Posar A, Pizza F, Parmeggiani A, Plazzi G. Neuropsychological findings in childhood narcolepsy. *Journal of Child Neurology*. 2014;29(10):1370-77.
24. Szakács A, Hallböök, T, Tideman P, Darin N, Wentz E. Psychiatric comorbidity and cognitive profile in children with narcolepsy with or without association to the H1N1 Influenza vaccination. *Sleep*. 2015;38(4):615-21.
25. Shelton AR, Malow B. Correlates to problem behaviors in pediatric narcolepsy: a pilot study. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(12):1435-40.
26. Lecendreux M, Lavault S, Lopez R, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms in pediatric narcolepsy: a cross-sectional study. *Sleep*, 2015;38(8):1285-95.
27. Prihodova I, Dudova I, Mohaplova M, Hrdlicka M, Nevsimalova S. Childhood narcolepsy and autism spectrum disorders: four case reports. *Sleep Medicine*. 2018(51):167-70.

28. Rocca FL; Finotti E. Psychosocial profile and quality of life in children with type 1 narcolepsy: a case-control study. *Sleep*. 2016;39(7):1389-98.
29. Inocente et al. Depressive feelings in children with narcolepsy. *Sleep Medicine*. 2014⁽¹⁵⁾:3, 309-31.
30. Blackwell JE, Alammam HA, Weighall AR, Kellar I, Nash HM. A systematic review of cognitive function and psychosocial well-being in school-age children with narcolepsy. *Sleep Medicine Reviews*. 2017;34.
31. Vignatelli L, Plazzi G, Peschechera F, Delaj L, D'Alessandro R. A 5-year prospective cohort study on health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Medicine*. 2011;12(Issue 1):19-23.
32. Szakacs A, J Chaplin JE, Tideman P, Stromberg U, Nilsson J, Darin N, Hallbook T. A population-based and case-controlled study of children and adolescents with narcolepsy: Health-related quality of life, adaptive behavior and parental stress. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2019;23:288-95.
33. Stores G, Montgomery P, Wiggs L. The psychosocial problems of children with narcolepsy and those with excessive daytime sleepiness of uncertain origin. *Pediatrics*. 2006 (118): 4, e1116-e1123.
34. Postiglione E, et al. The clinical spectrum of childhood narcolepsy. *Sleep Med Reviews*. 2018;(38):70-85.
35. Jennum P, Rikke I, Kjellberg J. Long-term health and socioeconomic consequences of childhood and adolescent-onset of narcolepsy. *Sleep Medicine*. 2020(67):23-27.
36. Avis KT; Gamble KL; Schwebel DC. Does excessive daytime sleepiness affect children's pedestrian safety? *Sleep*. 2014;37(2):283-287.
37. Palhano ACM, Kim LJ, Moreira GA, Santos Coelho FM, Tufik S, Levy M. Narcolepsy, precocious puberty and obesity in the pediatric population: a literature review. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2018 Dec;16(2):266-274.
38. Plazzi G, et al. Narcolepsy-cataplexy associated with precocious puberty. *Neurology*. 2006; 66:1577-79.
39. Nevsimalova S. The diagnosis and treatment of pediatric narcolepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14:469.
40. Kok SW, Meinders AE, Overeem S, Lammers GJ, Roelfsema F, Frolich M, et al. Reduction of plasma leptin levels and loss of its circadian rhythmicity in hypocretin (orexin)-deficient narcoleptic humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):805-9.
41. Cremaschi RC, Hirotsu C, Tufik S, Coelho FM. Narcolepsy type 1 and type 2 e a 10-year follow-up: body mass index and comorbidities. *Sleep Medicine*. 2017;32:285e286.
42. Nevsimalova S. Narcolepsy in childhood. *Sleep Medicine Reviews*. 2009;13:169e180.

43. Wang Z, et al. Body weight and basal metabolic rate in childhood narcolepsy: a longitudinal study. *Sleep Medicine*. 2016;(25):139-144.
44. Postiglione E, Antelmi E, Pizza F, Lecendreux M, Dauvilliers Y, Plazzi G. The clinical spectrum of childhood narcolepsy. *Sleep Medicine Reviews*. 2018;38:70-85.
45. Thorpy MJ, Bogan RK. Update on the pharmacologic management of narcolepsy: mechanisms of action and clinical implications. *Sleep Medicine*. 2020;68:97-109.
46. Lecendreux M. Pharmacological management of narcolepsy and cataplexy in pediatric patients. *Pediatr Drugs*. 2014;16:363-72.
47. Kotagal S. Treatment of narcolepsy and other organic hypersomnias in children. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2017.
48. Miyata R, Hayashi M, Kohyama J, Honda M. Steroid therapy ameliorated cataplexy in three children with recent-onset of narcolepsy. *Sleep Medicine*. 2017;29:86-87.
49. Plazzi G, et al. Treatment of paediatric narcolepsy with sodium oxybate: a double-blind, placebo-controlled, randomised-withdrawal multicentre study and open-label investigation. *The Lancet Child & Adolescent Health*. July 2018;2(7):483-94.
50. Lecendreux M, et al. Tolerance and efficacy of sodium oxybate in childhood narcolepsy with cataplexy: a retrospective study. *Sleep*. 2012;35(5):709-11.

Impresso na Hawaii Gráfica e Editora Ltda
Rua Augusto Piacentini, 454 – Jardim Independência
São Paulo, SP – CEP: 03223-190



Associação Brasileira do Sono

ISBN 978-65-88166-04-8



9 786588 166048