

# BMJ Best Practice

## Narcolepsia

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	14
Critérios de diagnóstico	16
<b>Tratamento</b>	<b>18</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	21
Novidades	27
<b>Acompanhamento</b>	<b>28</b>
Recomendações	28
Complicações	28
Prognóstico	29
<b>Diretrizes</b>	<b>30</b>
Diretrizes de diagnóstico	30
Diretrizes de tratamento	30
<b>Nível de evidência</b>	<b>31</b>
<b>Referências</b>	<b>32</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>41</b>

## Resumo

- ◇ A narcolepsia é uma doença crônica caracterizada pela ruptura do ciclo sono-vigília e pela intrusão do sono de movimento rápido dos olhos (REM).
- ◇ A clássica tétrade da narcolepsia, observada apenas em 10% a 15% dos casos, inclui a sonolência diurna excessiva, cataplexia, paralisia do sono e alucinações hipnagógicas/hipnopômpicas.
- ◇ A única manifestação clínica específica à narcolepsia é a cataplexia.
- ◇ O início da doença geralmente ocorre na segunda década de vida.
- ◇ O teste múltiplo de latência do sono geralmente mostra uma latência de sono reduzida e pelo menos 2 episódios de sono REM precoce.
- ◇ A terapia envolve uma modificação do estilo de vida, estimulantes para sonolência diurna e tratamento medicamentoso para a cataplexia.

## Definição

A narcolepsia é um distúrbio crônico de sonolência excessiva que afeta o controle do sono e da vigília com a intrusão do sono de movimento rápido dos olhos no estado de vigília. Em sua forma clássica, observada em apenas 10% a 15% dos casos, ela é caracterizada por uma tétrade de sonolência diurna excessiva, cataplexia (fraqueza muscular generalizada que causa colapso parcial ou completo), alucinações hipnagógicas/hipnopômicas (percepções visuais ou auditivas no sono ou ao despertar) e paralisia do sono.[1]

## Epidemiologia

A narcolepsia não é uma condição rara; estima-se uma prevalência entre 0.2 e 2 a cada 1000 pessoas na Europa Ocidental e nos EUA.[6] [7] [8] Ela é a segunda causa mais comum de sonolência diurna incapacitante após a apneia obstrutiva do sono.[9] Aproximadamente 125,000 pessoas nos EUA sofrem de narcolepsia.[2] A narcolepsia afeta ambos os sexos, com leve preponderância masculina.[8] [10]

Ela pode ser diagnosticada em qualquer idade, mas seu diagnóstico é mais comum na idade escolar ou na adolescência. São raros os casos descritos em crianças com menos de 5 anos e em pessoas acima de 75 anos.[11]

Embora o grau de conscientização e reconhecimento da doença tenha aumentado desde a década de 1990, é difícil determinar uma tendência na frequência da doença.

## Etiologia

Atualmente, a etiologia é desconhecida.

Há relatos de que patologias do sistema nervoso central (SNC), como um trauma cranioencefálico,[12] [13] [14] acidente vascular cerebral (AVC),[15] [16] tumores cerebrais ou hipotalâmicos,[5] [17] [18] [19] [20] [21] infecções do SNC,[17] [22] do SNC,[19] [23] [24] malformações arteriovenosas[25] ou cistos no SNC[16] e esclerose múltipla,[26] foram relatados como levando a síndromes narcolépticas. Constatou-se que os anticorpos paraneoplásicos anti-Ma estão associados à narcolepsia, especialmente associados a tumores testiculares de células germinativas.[17] [27] [28] [29] Há relatos também de associação com a doença de Niemann-Pick tipo C,[30] [31] Doença de Norrie[32] e síndrome de Prader-Willi[33] também foram relatadas.

Uma predisposição genérica para narcolepsia foi encontrada e está sendo atualmente explorada de forma ativa.

A maioria dos casos de narcolepsia é esporádica; entretanto, há agrupamentos familiares que sugerem uma ligação genética ou ambiental.[34] [35]

## Fisiopatologia

Vários mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos, incluindo:

- Predisposição genética

- O haplótipo HLA-DQB1\*0602 está presente em cerca de 40% dos casos com narcolepsia sem cataplexia e em até 90% dos casos de narcolepsia com cataplexia (em comparação com 25% da população geral).[36]
- O heterodímero HLA-II DQA1\*0102-DQB1\*0602 (abreviado agora como DQ0602) é compartilhado por 98% dos pacientes com narcolepsia de diferentes extrações étnicas e codificado pelo haplótipo HLA-DQA1\*0102~DQB1\*0602.[37] [38] DQ0602 está presente em 12% a 38% dos indivíduos de controle de diferentes origens étnicas.
- Estudos de associação genômica ampla sobre narcolepsia também encontraram associações com loci de receptor de célula T (TCR) (TRA [MIM 186880], TRB [MIM 186930]), IL10RB [MIM 123889], IFNAR1 [MIM 107450], CTSB [MIM 116820], P2RY11 [MIM 602697] e ZNF365 [MIM 607818].[39] [40] [41] Esses achados sugerem destruição neuronal hipocretinérgica mediada imunologicamente que pode envolver apresentação de antígeno por DQ0602 a células T CD4+.
- Hipersensibilidade colinérgica[42]
- Disfunção específica de vias serotoninérgicas ou noradrenérgicas[43] [44]
- Disfunção da via dopaminérgica[45]
- Deficiência de histamina no sistema nervoso central (SNC)[46] [47]
- Disfunção da via hipocretinérgica (orexina)[48]

A associação entre a deficiência de hipocretina e a narcolepsia advém da recente descoberta do neuropeptídeo hipotalâmico denominado hipocretina ou orexina.[49] [50] A hipocretina estabiliza as fases do sono e da vigília e evita transições indevidas entre elas. Alguns pacientes portadores de narcolepsia com cataplexia apresentam hipocretina no líquido cefalorraquidiano, o que sugere uma disfunção da via hipocretinérgica, possivelmente pela perda de neurônios hipotalâmicos secretores de hipocretina.[51] [52] [53] [54] Na narcolepsia sem cataplexia, propõe-se que possa ocorrer outra disfunção da via hipocretinérgica.

- Autoimune

Várias evidências levam a essa teoria, embora a via exata ainda não seja clara:

- A perda de células de hipocretina parece ser seletiva (não afeta o hormônio concentrador de melanina [MCH] nem as células secretoras de proteína glial fibrilar ácida [GFAP] no mesmo núcleo)[55]
- Alguns pacientes narcolépticos apresentam níveis elevados de anticorpos anti-Tribbles homólogo 2 (Trib2)[56] [57] [58] [59]
- Os anticorpos antiestreptocócicos parecem estar elevados no início da doença[60] [61]
- Interleucina 6, proteína C-reativa,[62] Receptor de TNF-alfa e, possivelmente, TNF-alfa[63] [64] parecem estar elevados no soro de narcolépticos
- No Japão, os polimorfismos do receptor de TNF-alfa estão ligados à narcolepsia[65]
- As imunoglobulinas intravenosas parecem melhorar os níveis de hipocretina e a cataplexia.[66] [67]

## Classificação

## **Classificação internacional dos distúrbios do sono - terceira edição (ICSD-3)[1]**

- Narcolepsia
- Narcolepsia com deficiência de hipocretina (tipo 1)
- Narcolepsia sem deficiência de hipocretina (tipo 2)
- Narcolepsia causada por condições médicas

## **Classificação da narcolepsia com base na etiologia[2] [3] [4] [5]**

- Primária
- Secundária a distúrbios clínicos; por exemplo:
  1. Distúrbios do SNC: trauma cranioencefálico, encefalomielite, tumores do SNC, esclerose múltipla
  2. Distúrbios musculares: distrofia miotônica
  3. Síndrome de Prader-Willi
  4. Doença de Niemann-Pick tipo C



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um rapaz de 17 anos apresenta uma história de sonolência diurna grave associada a mau desempenho escolar e episódios de colapso súbito desencadeados por fortes emoções ou risadas. Ele também relata episódios recorrentes de paralisia do sono e alucinações visuais vívidas ao despertar. O exame físico é normal.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de narcolepsia baseia-se na anamnese, seguida pela polissonografia (PSG) e o teste múltiplo de latência do sono (TMLS).

### História

Quase todos os pacientes com narcolepsia apresentam sonolência diurna excessiva. Os pacientes também podem queixar-se de fadiga crônica ou cansaço e problemas de memória. Pode haver uma história de baixo desempenho no trabalho ou de acidentes de carro. A Escala de Sonolência de Epworth (ESE) pode ser usada para avaliar o nível de sonolência diurna excessiva.<sup>[78] [79] [80]</sup> As pessoas com narcolepsia não tratada geralmente apresentam escores de ESE  $\geq 15$ .

As pessoas com narcolepsia também são sujeitas a ataques de sono, que se manifestam como uma alta propensão a adormecer em situações impróprias várias vezes ao dia.<sup>[81] [82]</sup> Isso pode ocorrer durante atividades monótonas e sedentárias; no período pós-prandial; ou quando a pessoa está totalmente envolvida em uma tarefa. Os episódios podem durar desde alguns minutos até 1 hora.<sup>[83] [84]</sup> Os pacientes podem relatar baixa energia física ou mental, fatores frequentemente correlacionados aos distúrbios do sono; memória fraca ou baixa concentração, com possível deterioração progressiva, frequentemente atribuída ao envelhecimento; habilidades de trabalho reduzidas, incluindo a desatenção e a incapacidade de sustentar atividades repetitivas; e acidentes de carro causados por sonolência e cochilo.

Cerca de 60% das pessoas com narcolepsia têm cataplexia (fraqueza muscular generalizada que causa colapso parcial ou completo), que pode estar presente no momento do diagnóstico ou manifestar-se 3 a 5 anos após o início percebido da sonolência.<sup>[11]</sup> A cataplexia costuma ser desencadeada por estímulos emocionais, como risadas, excitação ou raiva.<sup>[4]</sup> Durante um ataque, a fala pode ficar comprometida; a visão, turva; e a respiração, irregular. Uma perda completa de tônus muscular pode causar colapso, com risco de trauma cranioencefálico ou fraturas ósseas. O status cataplecticus é uma manifestação rara de cataplexia, caracterizado por cataplexia prolongada que dura várias horas.<sup>[4]</sup> Os pacientes frequentemente adormecem após um ataque cataplético. As pessoas costumam relatar alucinações hipnagógicas (percepções visuais ou auditivas ao adormecer) ou alucinações hipnopômpicas (percepções visuais ou auditivas ao despertar).

Muitas pessoas com narcolepsia também se queixam de paralisia do sono, que pode vir acompanhada por alucinações hipnopômpicas e uma sensação de sufocamento. Às vezes, é difícil distinguir entre esses episódios e os ataques de ansiedade. Na ansiedade, um medo inexplicável muitas vezes é o evento inicial, seguido por incapacidade de se mover.



Pode haver uma história de sono noturno agitado ou outros distúrbios do sono, como uma apneia obstrutiva do sono (AOS), transtorno do movimento periódico dos membros durante o sono e um distúrbio comportamental do sono de movimento rápido dos olhos (REM), que são mais comuns na narcolepsia.[1] É importante diagnosticar os distúrbios do sono comórbidos, pois eles podem contribuir para a sonolência diurna excessiva e requerem uma terapia diferenciada.[4] Os pacientes com narcolepsia apresentam períodos frequentes de sono REM no início do sono, ou intrusões de REM na vigília. Isso pode ser deduzido na anamnese como sonhos durante as transições do sono para a vigília e vice-versa, sonhos em cochilos curtos durante o dia e dificuldade em distinguir entre a realidade e esses episódios de sonho.

Pode haver uma história familiar de distúrbios do sono ou uma história de trauma ou de infecção do sistema nervoso central (SNC).

## Exame físico clínico

Geralmente normal, exceto na narcolepsia secundária, em que os sinais clínicos da doença subjacente podem ser percebidos (por exemplo, obesidade na síndrome de Prader-Willi, hepatomegalia na doença de Niemann-Pick e paresia na esclerose múltipla).

## Testes diagnósticos

Embora, em geral, a narcolepsia com cataplexia seja diagnosticada clinicamente, sem a necessidade de exames diagnósticos adicionais, a primeira investigação em pessoas com suspeita de narcolepsia é o exame noturno de PSG, seguido, geralmente, por um TMLS.[85] É altamente recomendável, atualmente, que o TMLS seja precedido por pelo menos 1 semana de actigrafia com um registro ou diário do sono para esclarecer se os resultados podem ser confundidos por sono insuficiente, trabalho em turnos ou outro distúrbio do sono do ritmo circadiano.[1] A PSG determina a qualidade do sono antes do TMLS e pode identificar causas coexistentes da sonolência diurna excessiva, como a AOS, o transtorno do movimento periódico dos membros durante o sono ou o distúrbio comportamental do sono REM.[86] [87] [88] A PSG pode estar normal, mas muitas vezes registra roncos, despertares frequentes, eficiência do sono levemente reduzida, latência reduzida do sono (<10 minutos), períodos do sono REM nos primeiros 15 minutos de sono e fragmentação de REM por múltiplos despertares espontâneos.

A PSG é seguida pelo TMLS.

Um TMLS será realizado somente se a PSG realizada na noite anterior revelar >6 horas de sono total. Em geral, os cochilos tirados por pacientes com narcolepsia contêm períodos do sono REM. A presença de  $\geq 3$  episódios de sono REM precoce (SOREMs) e uma latência média de sono <5 minutos são características específicas da narcolepsia. Entretanto, esse exame apresenta uma baixa sensibilidade.[89] [90] Por outro lado, sujeitos saudáveis geralmente adormecem em 10 a 15 minutos.[91]

Entretanto, o TMLS apresenta vários pontos fracos em sua capacidade de diagnosticar definitivamente a narcolepsia, e outros fatores, como sexo, idade, trabalho em turnos e uso de medicamentos, também podem afetar os períodos SOREM.[92] [93] Portanto, se houver forte suspeita de narcolepsia, o TMLS deverá ser repetido.[92]

A tipagem HLA (antígeno leucocitário humano) pode ser útil em determinadas situações, pois a maioria dos pacientes narcolépticos é DQB1\*0602 positivo.[94]

A medição dos níveis de hipocretina no líquido cefalorraquidiano pode ser útil para fins de diagnóstico em casos de cataplexia ou nos casos em que um TMLS não possa ser interpretado ou que esteja

equivocado em razão da má qualidade do sono (por exemplo, distúrbios do sono concomitantes) ou pela incapacidade de descontinuar os medicamentos psicoativos com uma ação supressiva do sono REM.[51] [95]

O teste da manutenção da vigília (TMV) pode ser indicado quando a incapacidade de permanecer desperto representa um risco à segurança. O TMV também pode ser indicado em pacientes com narcolepsia ou hipersonia idiopática para avaliar a resposta à terapia farmacológica.[96]

A actigrafia pode ser usada no monitoramento de despertares/movimentos dos membros durante a noite ou para documentar os padrões circadianos.[97]

## Fatores de risco

### Fortes

#### **HLA-II DQA1\*0102-DQB1\*0602**

- O heterodímero HLA-II DQA1\*0102-DQB1\*0602 (abreviado agora como DQ0602) é compartilhado por 98% dos pacientes com narcolepsia.[37] [38] [68] DQ0602 está presente em 12% a 38% dos indivíduos de controle de diferentes origens étnicas.

#### **Síndrome de Prader-Willi**

- Relatos de caso/pequenos estudos.[33] [69] [70] [71]

#### **doença de Niemann-Pick tipo C**

- Relatos de caso.[30] [31] [72] [73]

#### **baixa concentração de hipocretina no líquido cefalorraquidiano**

- Forte associação na narcolepsia com cataplexia.[74]
- Menos evidente na narcolepsia sem cataplexia.

#### **ligação com o 4p13-q21**

- Embora geralmente esporádicos, alguns casos familiares apresentam uma forte ligação com o 4p13-q21. Os genes subjacentes a esses casos familiares geralmente são desconhecidos, mas 8 famílias japonesas com narcolepsia mostraram ligação com um local no cromossomo 4p13-q21, que pode atuar em conjunto com a predisposição sinalizada pelo HLA.[75]

#### **genes no cromossomo 6 ou cromossomo 21**

- Algumas famílias apresentam desequilíbrio de ligação com locais no cromossomo 6 (perto da região do HLA) ou no cromossomo 21.[76] [77]

### Fracos

#### **tumores hipotalâmicos**

- Incluindo adenoma hipofisário, craniofaringioma, linfoma e tumores de células germinativas.[5] [17] [18] [19] [20] [21]

**infarto/hemorragia hipotalâmica**

- Relatos de caso.[15] [16]

**trauma cranioencefálico**

- É difícil determinar a causalidade, pois os pacientes apresentam aumento do risco de lesões em razão da natureza inesperada da cataplexia.[12] [13] [14]

**infecção do SNC**

- Relatos de caso.[17] [22]

**malformações arteriovenosas do SNC**

- Relatos de caso.[25]

**esclerose múltipla**

- Relatos de caso.[26]

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### presença de fatores de risco (comum)

- Os aspectos principais incluem uma positividade para o alelo HLA-DQB1\*0602, uma ligação com o cromossomo 4p13-q21, genes no cromossomo 6 ou no cromossomo 21, uma baixa concentração de hipocretina no líquido cefalorraquidiano, algumas síndromes, como a síndrome de Prader-Willi ou a doença de Niemann-Pick tipo C, e uma história familiar de distúrbios do sono.

#### sonolência diurna excessiva (comum)

- Ao contrário da sonolência diurna excessiva de outros distúrbios do sono, a sonolência da narcolepsia costuma melhorar temporariamente após um breve cochilo durante o dia, e há um período refratário de aproximadamente 1 a várias horas antes do próximo episódio, durante o qual o paciente se sente mais funcional.

#### cataplexia (comum)

- A perda de tônus muscular dura de 0.5 a 2 minutos, mas pode chegar a 30 minutos. A consciência geralmente permanece intacta. Frequentemente desencadeada por estímulos emocionais, como risadas, excitação ou raiva.

#### alucinações hipnagógicas/hipnopômpicas (comum)

- Prováveis intrusões de sonhos do sono de movimento rápido dos olhos na vigília no início da noite ou ao despertar. Os pacientes geralmente se lembram desses eventos, às vezes assustadores.

#### paralisia do sono (comum)

- A imobilidade pode vir acompanhada por alucinações hipnopômpicas ou uma sensação de sufocamento, podendo ser assustadora.

## Outros fatores de diagnóstico

### **fadiga crônica ou cansaço (comum)**

- Os pacientes podem relatar baixa energia física ou mental, fatores os quais estão frequentemente correlacionados aos distúrbios do sono.

### **baixo desempenho no trabalho (comum)**

- Os pacientes podem relatar capacidades reduzidas, incluindo a desatenção e uma incapacidade de sustentar tarefas repetitivas, especialmente em ambientes com poucos estímulos.

### **falta de memória e baixa concentração (comum)**

- São relatadas com frequência, podem mostrar uma deterioração progressiva e frequentemente são atribuídas ao envelhecimento.

### **acidentes de carro (comum)**

- Podem ser relatados; causados por sonolência e cochilo visível, especialmente em situações de baixo estímulo.

### **fala indistinta (comum)**

- Pode preceder os ataques de sono.

### **visão turva (comum)**

- Pode preceder os ataques de sono.

### **padrão respiratório irregular (comum)**

- Pode preceder os ataques de sono.

### **ataques de sono (comum)**

- Alta propensão a adormecer em situações indevidas várias vezes ao dia. Isso pode ocorrer durante atividades monótonas e sedentárias, no período pós-prandial e quando a pessoa está totalmente envolvida em uma tarefa.

### **sono noturno fragmentado (comum)**

- Pode haver um despertar espontâneo muitas vezes durante a noite, seguido por dificuldade de retornar a dormir.

### **sintomas de outros distúrbios do sono (comum)**

- As pessoas com narcolepsia apresentam uma incidência maior que a esperada de outros distúrbios do sono, como apneia obstrutiva do sono, transtorno do movimento periódico dos membros durante o sono e distúrbio comportamental do sono de movimento rápido dos olhos (REM).[\[86\]](#) [\[87\]](#) [\[88\]](#)
- Os pacientes com narcolepsia apresentam períodos frequentes de sono REM no início do sono, ou intrusões de REM na vigília. Isso pode ser deduzido na anamnese como sonhos durante as transições do sono para a vigília e vice-versa, sonhos em cochilos curtos durante o dia e dificuldade em distinguir entre a realidade e esses episódios de sonho.

### **obesidade (comum)**

- Pode contribuir para a apneia obstrutiva do sono. A obesidade também está associada à síndrome de Prader-Willi.

**status cataplecticus (incomum)**

- Manifestação rara de cataplexia, caracterizada por cataplexia prolongada que dura várias horas.[4]

**hepatomegalia (incomum)**

- Associada à doença de Niemann-Pick tipo C.

**paresia (incomum)**

- Associada à esclerose múltipla.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>actigrafia e diário do sono</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• É altamente recomendável, atualmente, que o teste múltiplo de latência do sono (TMLS) seja precedido por pelo menos 1 semana de actigrafia com um registro ou diário do sono para esclarecer se os resultados podem ser confundidos por sono insuficiente, trabalho em turnos ou outro distúrbio do sono do ritmo circadiano.[1]</li> </ul>	<b>sem evidências de sono de curta duração, sem distúrbio do ritmo circadiano que possa explicar sintomas e/ou causar uma curta latência do sono ou episódios de sono REM (movimento rápido dos olhos) precoce</b>
<b>polissonografia noturna</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser normal (latência de sono REM normal: de 80 a 100 minutos); no entanto, é geralmente observada uma latência do sono curta (&lt;10 minutos) e um episódio de sono REM precoce.[1]</li> </ul>	<b>frequentemente mostra roncos, despertares frequentes, eficiência reduzida do sono, períodos do sono REM nos primeiros 15 minutos de sono e múltiplos despertares</b>
<b>teste múltiplo de latência do sono (TMLS)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Os medicamentos supressores do sono REM (como antidepressivos ou estimulantes) ou a supressão desses medicamentos pode produzir períodos SOREM como um fenômeno de rebote.</li> <li>• Os estimulantes e outros medicamentos psicoativos devem ser interrompidos 1 a 2 semanas antes do exame e os antidepressivos devem ser interrompidos 2 a 3 semanas antes do exame.</li> <li>• Durante o TMLS, o paciente tem 5 oportunidades de cochilar a cada 2 horas.[98] Um sujeito saudável adormece em cerca de 10 a 15 minutos, enquanto que as pessoas com narcolepsia geralmente adormecem em &lt;8 minutos, fornecendo evidências de sua propensão ao sono.[91]</li> <li>• O TMLS apresenta resultados falso-negativos em 20% a 30% dos pacientes, com sensibilidade reduzida em pacientes idosos.[93]</li> <li>• Além disso, outros distúrbios do sono (apneia do sono não tratada, privação do sono, síndrome do atraso das fases do sono) e pacientes não afetados também podem apresentar períodos SOREM.[92] [99]</li> </ul>	<b>latência do sono ≤8 minutos e ≥2 períodos REM no início do sono (SOREM)</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>tipagem HLA (antígeno leucocitário humano)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A maioria das pessoas com narcolepsia é positiva para DQB1*0602. Assim, 90% a 100% dos pacientes com narcolepsia com cataplexia são positivos para DQB1*0602, independentemente da raça, embora apenas 40% a 60% dos pacientes com narcolepsia sem cataplexia sejam positivos para DQB1*0602.[36]</li> <li>Inespecífica para a narcolepsia. Também observada em 12% a 40% dos norte-americanos saudáveis.[1]</li> </ul>	<b>positivos para DQ0602</b>
<b>nível de hipocretina-1 no líquido cefalorraquidiano</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Forte associação na narcolepsia com a cataplexia. Ainda constitui uma ferramenta de pesquisa primária.[51] [100]</li> </ul>	<b>baixo ou indetectável em 90% dos pacientes com cataplexia; os pacientes com narcolepsia sem cataplexia geralmente apresentam níveis normais de hipocretina-1</b>
<b>teste da manutenção da vigília</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O protocolo de 40 minutos é o padrão utilizado. O paciente deve ser avisado de que o teste só é válido quando realizado em um dia em que se sinta alerta e em que tenha tido uma quantidade adequada de sono ininterrupto na noite anterior.[96]</li> </ul>	<b>positivo se o início do sono ocorrer dentro de 40 minutos</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Apneia do sono não tratada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes frequentemente roncam, despertam com o ronco, arquejam ou sufocam durante o sono.</li> <li>Características que predisõem à apneia do sono, como circunferência grande do pescoço, índice de massa corporal alto, orofaringe obstruída, glossomegalia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polissonografia (PSG) e titulação da pressão positiva nas vias aéreas (PAP).</li> <li>A PSG mostra um ronco alto, um índice elevado de despertar e um índice de apneia-hipopneia <math>\geq 5</math>.</li> <li>Titulação da PAP (PAP contínua ou PAP com dois níveis): um aumento progressivo no nível de PAP elimina as apneias, hipopneias e roncos; melhora o índice de despertar e normaliza a oxigenação e/ou o contorno de fluxo.</li> </ul>
<b>Movimentos periódicos dos membros durante o sono</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sonolência diurna excessiva (SDE) na ausência de cataplexia, alucinações hipnagógicas/hipnopômpicas e paralisia do sono.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A PSG geralmente mostra um índice de movimento periódico dos membros <math>&gt;20</math>.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome das pernas inquietas (SPI)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os sintomas típicos em adultos e crianças &gt;12 anos incluem uma urgência em movimentar as pernas. Geralmente acompanhados ou causados por sensações desconfortáveis nas pernas.[1] [2]</li> <li>Os sintomas começam ou agravam-se durante períodos de inatividade, agravam-se à noite e remitem parcial ou totalmente com o movimento.</li> <li>As crianças podem apresentar pais biológicos com SPI.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não há a necessidade de uma PSG, exceto para excluir outras doenças.</li> <li>Diferenciados por um quadro clínico típico. As crianças podem apresentar um índice polissonográfico de movimento periódico das pernas &gt;5/hora de sono.</li> </ul>
<b>Síndrome do sono insuficiente induzida pelo comportamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História do sono: os pacientes relatam sentir-se melhor após um sono prolongado ou recuperar o sono perdido.</li> <li>Ausência de características de narcolepsia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O diagnóstico é clínico. Ausência de exames de diferenciação.</li> </ul>
<b>Hipersonia causada por medicamentos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de uso de medicamentos.</li> <li>Associação temporal dos sintomas com o uso de medicamento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não há a necessidade de uma PSG, exceto para excluir outras doenças.</li> <li>Teste de desafio/supressão/reintrodução.</li> </ul>
<b>Hipersonia causada por uma condição fisiológica conhecida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História clínica (por exemplo, hidrocefalia).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O diagnóstico é clínico. Ausência de exames de diferenciação.</li> </ul>
<b>Hipersonia associada a condições psiquiátricas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História psiquiátrica: por exemplo, depressão ou ansiedade.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O tratamento de quadro clínico subjacente remite à SDE.</li> </ul>
<b>Hipersonia idiopática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os cochilos não melhoram a SDE e geralmente não são restauradores; sono de longa duração habitual em alguns pacientes; inércia do sono ou sensação de estar "bêbado de sono" (incapacidade ou extrema dificuldade em despertar pela manhã).</li> <li>Ausência de características de narcolepsia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnósticos de exclusão.</li> <li>Pode incluir sono de curta ou longa duração habitual.</li> <li>A PSG e o teste múltiplo de latência do sono (TMLS) geralmente são necessários para excluir outras doenças.</li> <li>O TMLS revela uma latência de sono reduzida com (geralmente) &lt;2 episódios de sono REM (movimento rápido dos olhos) precoce.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome de Kleine-Levin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Episódios recorrentes de SDE de 2 a 14 dias de duração, pelo menos anualmente e associados a alterações de comportamento, mas cognição, capacidade de alerta e comportamento normais entre os ataques.</li> <li>Ausência de características de narcolepsia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O diagnóstico é clínico. Ausência de exames de diferenciação.</li> </ul>
<b>Hipersonia relacionada à menstruação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocorre exclusivamente em mulheres.</li> <li>Os episódios começam após a menarca, duram até 1 semana e ocorrem quase que mensalmente, com uma rápida resolução durante a menstruação.</li> <li>Ausência de características de narcolepsia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O diagnóstico é clínico. Ausência de exames de diferenciação.</li> <li>A hipersonia responde à terapia hormonal.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Classificação internacional dos distúrbios do sono (ICSD), American Academy of Sleep Medicine[1] [101] [102] [103] [104]

Narcolepsia[1] [101] [102] [103] [104] é subdividida na ICSD-3 em tipo 1 (com deficiência de hipocretina) ou tipo 2 (sem deficiência de hipocretina). Essa classificação substitui a antiga categorização para narcolepsia com cataplexia e narcolepsia sem cataplexia.

Narcolepsia tipo 1 (com deficiência de hipocretina) – ambos os critérios a seguir devem ser satisfeitos:

- O paciente tem períodos diários de um desejo irreprimível de dormir ou lapsos diurnos, ocorrendo há pelo menos 3 meses.
- A presença de uma ou ambas as seguintes características:
  - Cataplexia e uma latência média do sono de até 8 minutos e 2 ou mais episódios de sono REM precoce de movimento rápido dos olhos (SOREMPs) em um teste múltiplo de latência do sono (TMLS) realizado de acordo com as técnicas padrão. Um SOREMP na polissonografia (PSG) noturna precedente (ou seja, início do REM até 15 minutos depois do início do sono) pode substituir um dos SOREMPs no TMLS.[105]
  - A concentração de hipocretina-1 no líquido cefalorraquidiano (LCR), medida por imunorreatividade, é de até 110 picogramas/mL ou <1/3 dos valores médios obtidos em indivíduos normais com o mesmo ensaio padronizado.

Narcolepsia tipo 2 (sem deficiência de hipocretina) - os 5 critérios a seguir devem ser satisfeitos na totalidade:



- O paciente tem períodos diários de um desejo irreprímível de dormir ou lapsos diurnos, ocorrendo há pelo menos 3 meses.
- Uma latência média do sono  $\leq 8$  minutos e 2 ou mais SOREMPs em um TMLS realizado de acordo com as técnicas padrão. Um SOREMP na PSG noturna precedente (até 15 minutos depois do início do sono) pode substituir um dos SOREMPs no TMLS.
- Não há cataplexia.
- A concentração de hipocretina-1 no LCR não foi medida ou a concentração de hipocretina-1 medida no líquido cefalorraquidiano (LCR) por imunorreatividade é  $>110$  picogramas/mL ou  $>1/3$  dos valores médios obtidos em indivíduos normais com o mesmo ensaio padronizado.
- A hipersonolência e/ou os achados do TMLS não são mais bem explicados por outras causas, como sono insuficiente, apneia obstrutiva do sono, síndrome do atraso das fases do sono ou o efeito de medicamentos ou substâncias ou sua supressão.

Atualmente, a ICSD-3 reconhece um subtipo fisiopatológico – narcolepsia tipo 2 causada por uma condição médica:

- Todos os critérios para narcolepsia tipo 2 MAIS doença são, possivelmente, atribuíveis a outro distúrbio clínico. As doenças incluídas são: doença de Parkinson, distrofia miotônica, tumores ou distúrbios infiltrantes, como sarcoidose envolvendo o hipotálamo, doenças autoimunes ou condições paraneoplásicas com anticorpos anti-Ma-2 ou antiaquaporina-4, esclerose múltipla, síndrome de Prader-Willi e trauma cranioencefálico. Quando parece coexistir apneia obstrutiva do sono (AOS) e a narcolepsia tipo 2 em pacientes com doenças neurológicas, como distrofia miotônica ou síndrome de Prader-Willi, o diagnóstico de narcolepsia tipo 2 só deverá ser feito se os achados anormais no TMLS persistirem depois da AOS ser adequadamente tratada.

É importante observar que alguns médicos defendem que uma melhor classificação nosológica seria (1) narcolepsia com cataplexia e (2) hipersonia, sem outra especificação (SOE); a última categoria incluiria narcolepsia sem cataplexia, hipersonia idiopática e fenótipos menos diferenciados de hipersonia.

## Abordagem passo a passo do tratamento

As pessoas com narcolepsia são tratadas com abordagens não farmacológicas, como modificações gerais do estilo de vida e higiene do sono (agenda de sono relativamente rigorosa, cochilos e evitar fatores como a privação do sono, o consumo de bebidas alcoólicas, o tabagismo e exercícios à noite). O tratamento farmacológico é usado para aliviar uma sonolência diurna excessiva (SDE) e a cataplexia.[106] [107]

### Tratamento não farmacológico

As abordagens não farmacológicas incluem a higiene do sono e a garantia de quantidades regulares e adequadas de sono para minimizar a sonolência diurna. Os cochilos programados durante o dia otimizam a função diurna. Os pacientes com uma SDE grave são aconselhados a não dirigir nem envolverem-se em atividades potencialmente perigosas em casa ou no trabalho. É recomendável evitar bebidas alcoólicas ou medicamentos supressores do sistema nervoso central (SNC). O apoio psicossocial adequado é importante.[108] [109] [110] [111] [112] As pessoas com sintomas leves podem ser tratadas com uma terapia não farmacológica isoladamente.

### Tratamento da SDE

A SDE geralmente é tratada com estimulantes do SNC,[112] [113] [114] como a modafinila e o metilfenidato. A modafinila é uma terapia de primeira linha, pois apresenta menos efeitos adversos.[115] 1[A]Evidence 2[B]Evidence A armodafinila é o enantiômero-R (da modafinila racêmica) e pode ser usada como uma alternativa, com uma meia-vida maior (10-14 horas de duração); assim, conta com a vantagem de apresentar efeitos de maior duração, especialmente à tarde.[116] Entretanto, atualmente, não é possível determinar precisamente sua eficácia e segurança em longo prazo.[117]

O metilfenidato ou a dexanfetamina é usada quando a modafinila não é tolerada ou é ineficaz apesar da dose máxima, ou caso ocorram efeitos adversos significativos. O metilfenidato ou outros estimulantes de curta ação frequentemente são usados em combinação com a modafinila ou armodafinila. A metanfetamina é o mais potente de todos os estimulantes, mas é considerada uma última opção de recurso por sua alta potência e potencial para abuso.

Oxibato de sódio,2[B]Evidence a fórmula aprovada do gama-hidroxibutirato, é caro e apresenta um significativo potencial para abuso (pelo menos teoricamente). Assim, ele é usado para a SDE apenas quando os demais estimulantes fortes forem ineficazes. Sua eficácia em melhorar a sonolência diurna excessiva[118] e a interrupção do sono noturno[119] [120] ficou comprovada.

### Tratamento da cataplexia

A cataplexia é tratada com oxibato de sódio ou antidepressivos.[112] [113] [121] [122] [123] [124] O oxibato de sódio é usado como um tratamento de primeira linha para a cataplexia e foi aprovado com essa indicação para uso em adultos com narcolepsia (assim como para narcolepsia sem cataplexia e sonolência diurna excessiva residual de apneia do sono).

Os inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (por exemplo, venlafaxina), os inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (por exemplo, atomoxetina) ou os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) podem ser usados como um tratamento de segunda escolha. Esses medicamentos são mais bem tolerados que os antidepressivos tricíclicos (ADTs), mas é necessário usar doses mais altas. Os ISRSs foram associados a um aumento do risco de probabilidade de suicídio em crianças, adolescentes e adultos jovens com transtorno depressivo maior ou outros transtornos

psiquiátricos. Os ADTs são usados como um tratamento de terceira escolha para a cataplexia em razão dos efeitos anticolinérgicos significativos.

Caso o paciente tenha sintomas depressivos coexistentes ou se o potencial de abuso de oxibato de sódio puder ser um problema, é razoável usar qualquer um desses medicamentos como terapia de primeira linha.

Os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) raramente são usados e são considerados um último recurso de terapia em pessoas resistentes a outros agentes, em razão de suas interações medicamentosas significativas e efeitos adversos. Os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) clássicos (por exemplo, isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina) inibem, irreversivelmente, ambas as enzimas MAO-A (monoaminoxidase-A) e MAO-B e raramente são usados com essa indicação. Os agentes mais novos, como a moclobemida (não disponível nos EUA) e a selegilina, inibem seletivamente a enzima MAO-A, com menos efeitos adversos. Contudo, como a experiência é limitada, é necessário consultar um especialista para usá-los para a cataplexia.

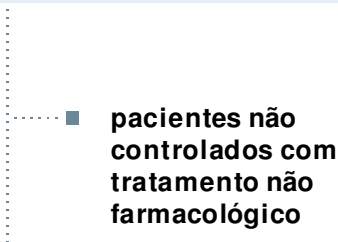
Os antidepressivos também podem ser usados para tratar as alucinações hipnagógicas/hipnopômicas e a paralisia do sono. Também é importante alertar sobre a importância de evitar os fatores desencadeantes.

## Tratamento de crianças com narcolepsia

Todas as crianças devem ser instruídas sobre medidas de higiene do sono, recomendando-se 9 horas ou mais de sono noturno total.<sup>[4]</sup> Os cochilos programados geralmente devem ocorrer na hora do almoço ou à tarde. Aconselha-se contatar e instruir os professores escolares sobre a narcolepsia. As crianças que não respondem a intervenções não farmacológicas são tratadas com medicamentos, como metilfenidato ou modafinila, para SDE e antidepressivos (por exemplo, fluoxetina, venlafaxina e clomipramina) para cataplexia. Até o momento, nenhum medicamento específico recebeu a aprovação para tratar a narcolepsia em pacientes <16 anos de idade; portanto, os medicamentos devem ser prescritos apenas sob orientação de um especialista.

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Em curso		( resumo )
<b>adultos com narcolepsia</b>		
 <p>pacientes não controlados com tratamento não farmacológico</p>	1a	higiene do sono + mudança do estilo de vida
	mais	estimulantes do sistema nervoso central (SNC) isoladamente ou em combinação
<b>adultos com cataplexia</b>		
	1a	evitação de fatores desencadeantes + oxibato de sódio e/ou antidepressivos

Em curso		( resumo )
	2a	inibidores da monoaminoxidase
crianças com narcolepsia		
	1a	higiene do sono + mudança do estilo de vida
■ pacientes não controlados com tratamento não farmacológico	mais	modafinila ou metilfenidato
crianças com cataplexia		
	1a	evitar os fatores desencadeantes + antidepressivos

# Opções de tratamento

## Em curso

### adultos com narcolepsia

adultos com narcolepsia

1a

#### higiene do sono + mudança do estilo de vida

» Os pacientes devem ser aconselhados a dormir em horários regulares, evitar trabalhos em turnos ou revezamentos e dar cochilos de 15 a 30 minutos na hora do almoço e/ou à tarde.

» Os pacientes devem evitar refeições pesadas e bebidas cafeinadas à tarde. Devem também abster-se do consumo de bebidas alcoólicas.

» Deve-se fornecer suporte psicossocial adequado.<sup>[108] [109] [110] [111] [112]</sup>

» Os pacientes com sintomas leves podem ser tratados com uma terapia não farmacológica isoladamente.

mais

#### estimulantes do sistema nervoso central (SNC) isoladamente ou em combinação

##### Opções primárias

» **modafinila**: 200 mg por via oral uma vez ao dia pela manhã inicialmente, pode aumentar para 400 mg/dia administrados em doses fracionadas pela manhã e ao meio-dia

OU

» **armodafinila**: 150-250 mg por via oral uma vez ao dia pela manhã

##### Opções secundárias

» **metilfenidato**: 10-60 mg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 2-3 doses fracionadas; 10-60 mg/dia por via oral (liberação sustentada) administrados em doses fracionadas a cada 8 horas

OU

» **dexanfetamina**: 5-10 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas pela manhã e após um cochilo à tarde inicialmente, aumentar em 5-10 mg/dia a cada semana, máximo de 60 mg/dia

OU

■ **pacientes não controlados com tratamento não farmacológico**

## Em curso

» **modafinila**: 200 mg por via oral uma vez ao dia pela manhã inicialmente, pode aumentar para 400 mg/dia administrados em doses fracionadas pela manhã e ao meio-dia

-e-

» **metilfenidato**: 10-60 mg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 2-3 doses fracionadas

## OU

» **armodafinila**: 150-250 mg por via oral uma vez ao dia pela manhã

-e-

» **metilfenidato**: 10-60 mg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 2-3 doses fracionadas

## Opções terciárias

» **oxibato de sódio**: 3-9 g/dia por via oral administrados em doses fracionadas ao deitar e 2-3 horas mais tarde

## OU

» **metanfetamina**: 20 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas pela manhã e ao meio-dia, máximo de 60 mg/dia

» Quando a sonolência diurna excessiva (SDE) é grave, os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir nem participar de atividades potencialmente perigosas em casa ou no trabalho.

» Os estimulantes do SNC reduzem a SDE.[112] [113] [114]

» O tratamento farmacológico pode causar sonolência por efeito rebote. A modafinila é uma terapia de primeira linha, pois apresenta menos efeitos adversos.1[A]Evidence A armodafinila é o enantiômero-R (da modafinila racêmica) e pode ser usada como uma alternativa à modafinila, com uma meia-vida maior (10-14 horas de duração); portanto, conta com a vantagem de apresentar efeitos de maior duração, especialmente à tarde.[116]

» O metilfenidato ou a dexanfetamina é usada quando a modafinila não é tolerada ou é ineficaz apesar da dose máxima, ou caso ocorram efeitos adversos significativos.

## Em curso

- » O metilfenidato ou outros estimulantes de curta ação frequentemente são usados em combinação com a modafinila ou armodafinila.
- » As preparações de liberação sustentada de metilfenidato ou dexanfetamina podem ser combinadas com preparações de curta ação do mesmo medicamento. A dexanfetamina é administrada como uma dose adicional à tarde ou na hora do almoço.
- » A dexanfetamina é considerada mais potente que o metilfenidato. Pode-se usar uma combinação racêmica de L-anfetamina e D-anfetamina. A forma L- é menos estimulante, embora seja mais eficaz para a cataplexia.
- » A metanfetamina é o mais potente de todos os estimulantes, mas é considerada um último recurso por sua alta potência e potencial para abuso.
- » O oxibato de sódio apresenta potencial para um abuso significativo; portanto, só será usado quando os demais estimulantes fortes forem ineficazes. Sua eficácia em melhorar a sonolência diurna excessiva[118] [123] [124] e a interrupção do sono noturno[119] [123] [124] ficou comprovada.
- » Todos os medicamentos devem ser iniciados em doses baixas e ajustados gradualmente de acordo com a resposta.

## adultos com cataplexia

1a **evitação de fatores desencadeantes + oxibato de sódio e/ou antidepressivos****Opções primárias**

- » **oxibato de sódio**: 3-9 g/dia por via oral administrados em doses fracionadas ao deitar e 2-3 horas mais tarde

**Opções secundárias**

- » **fluoxetina**: 20-60 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia pela manhã

**OU**

- » **paroxetina**: 20-60 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia pela manhã

**OU**

## Em curso

» **venlafaxina**: 75-150 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia (manhã e almoço)

**OU**

» **atomoxetina**: 40-100 mg/dia por via oral administrados em duas doses fracionadas (manhã e almoço)

### Opções terciárias

» **clomipramina**: 25-200 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

**OU**

» **desipramina**: 25-200 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

**OU**

» **imipramina**: 25-200 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

» Os pacientes devem ser aconselhados a evitar os fatores desencadeantes e iniciar a terapia medicamentosa. Os pacientes devem receber apoio psicossocial adequado.[\[108\]](#) [\[109\]](#) [\[110\]](#) [\[111\]](#) [\[112\]](#)

» O oxibato de sódio é usado como um tratamento de primeira linha para a cataplexia e é aprovado para essa indicação em adultos com narcolepsia.[\[112\]](#) [\[113\]](#) [\[123\]](#) [\[124\]](#)

» Os inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (por exemplo, venlafaxina), os inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (por exemplo, atomoxetina) ou os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (por exemplo, fluoxetina, paroxetina) podem ser usados como uma terapia de segunda escolha.

» Os antidepressivos tricíclicos podem ser considerados como um tratamento de terceira escolha.

» Caso o paciente tenha sintomas depressivos coexistentes, ou no caso de um potencial abuso de oxibato de sódio, é razoável usar qualquer um dos medicamentos acima como uma terapia de primeira linha.

» Os antidepressivos também são usados para tratar as alucinações hipnagógicas/hipnopômicas e a paralisia do sono.



## Em curso

## 2a inibidores da monoaminoxidase

» Os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) raramente são usados e são considerados um último recurso em pessoas resistentes a outros agentes em razão de suas interações medicamentosas significativas e efeitos adversos.

» Os IMAOs clássicos (por exemplo, isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina) inibem irreversivelmente tanto a MAO-A (monoaminoxidase-A) como a MAO-B (monoaminoxidase-B) e raramente são usados com essa indicação. Os agentes mais novos, como a moclobemida (não disponível nos EUA) e a selegilina inibem seletivamente a enzima MAO-A, com menos efeitos colaterais adversos. Contudo, como a experiência é limitada, é necessário consultar um especialista para usá-los para a cataplexia.

## crianças com narcolepsia

## crianças com narcolepsia

## 1a higiene do sono + mudança do estilo de vida

» Os pacientes devem ser aconselhados a dormir em horários regulares e dar cochilos de 15 a 30 minutos na hora do almoço e/ou à tarde. Recomenda-se nove horas de sono noturno.

» Eles devem evitar refeições pesadas e bebidas cafeinadas à tarde.

» As crianças e suas famílias devem receber apoio psicossocial adequado, e a escola deve ser instruída sobre a narcolepsia.<sup>[108] [109] [110] [111] [112]</sup>

» As crianças com sintomas leves podem ser tratadas com uma terapia não farmacológica isoladamente.

» Quando a SDE é grave, os pacientes devem ser aconselhados a não dirigirem nem participar de atividades potencialmente perigosas em casa ou na escola.

■ **pacientes não controlados com tratamento não farmacológico**

## mais modafinila ou metilfenidato

## Opções primárias

» **modafinila**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

## Em curso

» [metilfenidato](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A modafinila e o metilfenidato têm sido usados com sucesso. Devem ser prescritos somente sob a orientação de um especialista.

## crianças com cataplexia

1a **evitar os fatores desencadeantes + antidepressivos****Opções primárias**

» [fluoxetina](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» [venlafaxina](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» [clomipramina](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os pacientes devem ser aconselhados a evitar os fatores desencadeantes e a iniciar a terapia medicamentosa. As crianças e suas famílias devem receber apoio psicossocial adequado, e a escola deve ser instruída sobre a narcolepsia.<sup>[108] [109] [110] [111] [112]</sup>

» Os antidepressivos também são usados para tratar as alucinações hipnagógicas/hipnopômicas e a paralisia do sono.

» O uso de antidepressivos para a cataplexia ainda não é aprovado nos EUA.

» Até o momento, nenhum medicamento específico recebeu a aprovação para tratar a narcolepsia em pacientes com menos de 16 anos de idade; entretanto, alguns antidepressivos (por exemplo, fluoxetina, venlafaxina e clomipramina) têm sido usados com sucesso. Devem ser prescritos somente sob a orientação de um especialista.

» Quando a SDE é grave, os pacientes devem ser aconselhados a não dirigirem nem participar de atividades potencialmente perigosas em casa ou na escola.

## Novidades

### Mazindol

Mazindol, um inibidor da recaptação de noradrenalina e dopamina, é um agente promotor da vigília que recebeu a designação de medicamento órfão da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento da narcolepsia.

### Pitolisant

Neurônios histaminérgicos tuberomamilares têm uma função crucial na manutenção de estado de vigília (e permanecem ativos na cataplexia, ajudando a preservar a consciência). Pitolisant é um agonista inverso do autorreceptor de histamina H3, que teoricamente reduz a atividade inibitória da H3 abaixo dos níveis basais e, portanto, funciona de forma mais eficaz que os antagonistas da H3 para atividade tuberomamilar histaminérgica ativa no cérebro e promove estado de vigília.[1] [102] Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo constatou que a taxa de cataplexia semanal foi reduzida, do período basal para o período de dosagem estável, em 75% em pacientes que receberam pitolisant em comparação com 38% naqueles que receberam placebo. Estudos de longo prazo são necessários para confirmar a eficácia e segurança do pitolisant em pacientes com narcolepsia e cataplexia.[125] A European Medicines Agency (EMA) aprovou o pitolisant para o tratamento da narcolepsia com ou sem cataplexia.

### Suplementação com peptídeo hipocretinérgico

A suplementação com peptídeo hipocretinérgico ou terapias de substituição de células parece ser uma abordagem razoável no tratamento de narcolepsia com cataplexia;[103] no entanto, os estudos ainda estão em fase inicial e exploram diferentes vias de administração. No futuro, talvez seja possível transplantar células produtoras de hipocretina no cérebro ou usar uma terapia gênica para tratar a deficiência de hipocretina em pacientes com narcolepsia.

### Baclofeno

O baclofeno, um antagonista de GABAB, tem sido investigado por melhoras em potencial de sono noturno em pacientes com narcolepsia, mas não demonstrou eficácia para cataplexia ou sonolência excessiva durante o dia nesta condição.[126] Um estudo em um modelo de camundongo de narcolepsia constatou que o R-baclofeno, um enantiômero com afinidade três vezes maior para receptores de GABAB comparado a mistura racêmica, apresentou maior eficácia versus placebo na redução de atividade como cataplexia e perturbação do sono de movimento não rápido dos olhos (não REM).[127]

### Outras terapias experimentais

Outros tratamentos experimentais incluem potencializadores do sono de ondas lentas (por exemplo, pregabalina, gabapentina), gamaglobulinas intravenosas, tramadol, L-carnitina[101] e corticosteroides.[128] Futuros alvos terapêuticos para cataplexia são orientados para imunoterapias nos estágios iniciais da doença e para terapia de reposição de hipocretina.

## Recomendações

### Monitoramento

Os pacientes são acompanhados a cada 6 a 12 meses para reavaliar a rede de apoio social, monitorar os sintomas e avaliar os efeitos adversos relacionados aos medicamentos (por exemplo, cefaleias, hipertensão, erupções cutâneas, etc.) e a eficácia.<sup>[85]</sup> A anamnese e o exame físico devem ser realizados no primeiro mês de terapia e posteriormente, conforme necessário para monitorar os sintomas e os efeitos adversos do tratamento. A resposta da sonolência diurna excessiva (SDE) à terapia pode ser avaliada com o monitoramento da latência do sono no teste múltiplo de latência do sono (TMLS)<sup>[131]</sup> ou no teste da manutenção da vigília (TMV).

A sonolência residual durante o tratamento é monitorada usando-se a Escala de Sonolência de Epworth, a repetição da polissonografia e/ou o TMLS ou TMV. É importante distinguir entre a sonolência residual causada por um tratamento malsucedido e os sintomas gerados por comorbidades clínicas, como a insônia, apneia obstrutiva do sono, distúrbio comportamental do movimento rápido dos olhos e o transtorno do movimento periódico dos membros durante o sono. Recomenda-se avaliar regularmente o desenvolvimento da tolerância a medicamentos, como anfetaminas.<sup>[85]</sup> O TMV também é usado no acompanhamento de pacientes de risco (pessoas que ficam sonolentas ao dirigir ou que apresentam um comprometimento do desempenho no trabalho) por simular a real propensão para adormecer. Entretanto, os resultados do TMV coincidem significativamente com os resultados das pessoas normais, e os valores de monitoramento validados ainda não estão disponíveis. Consequentemente, recomenda-se que o TMV seja associado à avaliação clínica para analisar o comprometimento ou o risco de acidentes.

### Instruções ao paciente

As quantidades regulares e adequadas de sono devem ser garantidas para minimizar a sonolência diurna. Dirigir e realizar atividades potencialmente perigosas devem ser evitadas em casa ou no trabalho. O consumo de bebidas alcoólicas deve ser evitado.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>acidentes de trânsito</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
Alto risco se não for tratada.		
Risco baixo a moderado se for tratada.		
<b>depressão</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
Alto risco quando o diagnóstico é protelado, ou se os pacientes não têm um apoio social.		
Quando a terapia apropriada é administrada, o risco de depressão é baixo.		

## Prognóstico

A narcolepsia quase sempre é uma condição vitalícia. Quase metade dos pacientes narcolépticos apresenta uma diminuição da capacidade na vida diária em decorrência da sonolência diurna excessiva (SDE) e/ou da cataplexia.[109]

Embora alguns pacientes com narcolepsia combatam a hipersonolência com estratégias não farmacológicas, a maioria dos pacientes requer medicamentos. Apesar dos medicamentos, o desempenho diurno raramente é normalizado.[112] [129] [130] Na maioria dos pacientes, os sintomas permanecem estáveis, a menos que o paciente desenvolva uma tolerância ao medicamento.

## Diretrizes de diagnóstico

### América do Norte

#### Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea

**Publicado por:** American Academy of Sleep Medicine

**Última publicação em:**  
2017

#### Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005

**Publicado por:** American Academy of Sleep Medicine

**Última publicação em:**  
2005

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Management of narcolepsy in adults

**Publicado por:** European Academy of Neurology

**Última publicação em:**  
2011

### América do Norte

#### Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin

**Publicado por:** American Academy of Sleep Medicine

**Última publicação em:**  
2007

## Nível de evidência

1. Melhora dos sintomas na sonolência diurna excessiva: há evidências de alta qualidade de que, comparada ao placebo, a modafinila é eficaz no tratamento da sonolência diurna excessiva em pacientes com narcolepsia.[\[115\]](#) A modafinila não mostra benefícios na redução da frequência de crises de cataplexia.[\[115\]](#)

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

2. Melhora dos sintomas: há evidências de qualidade moderada de que a modafinila e o oxibato de sódio são eficazes para o tratamento da hipersonia causada por narcolepsia.[\[106\]](#)

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

## Artigos principais

- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders - third edition (ICSD-3). 2014 [Internet publication]. [Texto completo](#)
- Lim AS, Scammell TE. The trouble with Tribbles: do antibodies against TRIB2 cause narcolepsy? Sleep. 2010 Jul;33(7):857-8. [Texto completo](#)
- Okun ML, Giese S, Lin L, et al. Exploring the cytokine and endocrine involvement in narcolepsy. Brain Behav Immun. 2004 Jul;18(4):326-32.
- Wise MS, Arand DL, Auger RR, et al; American Academy of Sleep Medicine. Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. Sleep. 2007 Dec;30(12):1712-27. [Texto completo](#)
- Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, et al; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. Sleep. 2007 Dec;30(12):1705-11. [Texto completo](#)
- Golicki D, Bala MM, Niewada M, et al. Modafinil for narcolepsy: systematic review and meta-analysis. Med Sci Monit. 2010 Aug;16(8):RA177-86.
- Alshaikh MK, Tricco AC, Tashkandi M, et al. Sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy: systematic review and meta-analysis. J Clin Sleep Med. 2012 Aug 15;8(4):451-8. [Texto completo](#)
- Boscolo-Berto R, Viel G, Montagnese S, et al. Narcolepsy and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate (GHB): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sleep Med Rev. 2012 Oct;16(5):431-43.

## Referências

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders - third edition (ICSD-3). 2014 [Internet publication]. [Texto completo](#)
2. Berry BR, Gilmore RL. Narcolepsy and idiopathic hypersomnia. In: Carney PR, Berry RB, Geyer JD, eds. Clinical sleep disorders. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkins; 2005.
3. Rosen GM, Bendel AE, Neglia JP, et al. Sleep in children with neoplasms of the central nervous system: case review of 14 children. Pediatrics. 2003 Jul;112(1 Pt 1):e46-54.
4. Guilleminault C, Fromherz S. Narcolepsy: diagnosis and management. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005.
5. Marcus CL, Trescher WH, Halbower AC, et al. Secondary narcolepsy in children with brain tumors. Sleep. 2002 Jun 15;25(4):435-9.



6. Aldrich MS. The clinical spectrum of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *Neurology*. 1996 Feb;46(2):393-401.
7. Hublin C, Partinen M, Kaprio J, et al. Epidemiology of narcolepsy. *Sleep*. 1994 Dec;17(8 Suppl):S7-12.
8. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, et al. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep*. 2002 Mar 15;25(2):197-202.
9. Zeman A, Britton T, Douglas N, et al. Narcolepsy and excessive daytime sleepiness. *BMJ*. 2004 Sep 25;329(7468):724-8.
10. Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, et al. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology*. 2002 Jun 25;58(12):1826-33.
11. Okun ML, Lin L, Pelin Z, et al. Clinical aspects of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups. *Sleep*. 2002 Feb 1;25(1):27-35.
12. Ebrahim IO, Peacock KW, Williams AJ. Posttraumatic narcolepsy - two case reports and a mini review. *J Clin Sleep Med*. 2005 Apr 15;(2):153-6.
13. Silber MH. Narcolepsy, head injury, and the problem of causality. *J Clin Sleep Med*. 2005 Apr 15;1(2):157-8.
14. Bruck D, Broughton RJ. Diagnostic ambiguities in a case of post-traumatic narcolepsy with cataplexy. *Brain Inj*. 2004 Mar;18(3):321-6.
15. Scammell TE, Nishino S, Mignot E, et al. Narcolepsy and low CSF orexin (hypocretin) concentration after a diencephalic stroke. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1751-3.
16. Bjornstad B, Goodman SH, Sirven JI, et al. Paroxysmal sleep as a presenting symptom of bilateral paramedian thalamic infarctions. *Mayo Clin Proc*. 2003 Mar;78(3):347-9.
17. Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, et al. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol*. 2001 Sep;50(3):339-48.
18. Schwartz WJ, Stakes JW, Hobson JA. Transient cataplexy after removal of a craniopharyngioma. *Neurology*. 1984 Oct;34(10):1372-5.
19. Aldrich MS, Naylor MW. Narcolepsy associated with lesions of the diencephalon. *Neurology*. 1989 Nov;39(11):1505-8.
20. Arii J, Kanbayashi T, Tanabe Y, et al. A hypersomnolent girl with decreased CSF hypocretin level after removal of a hypothalamic tumor. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1775-6.
21. Malik S, Boeve BF, Krahn LE, et al. Narcolepsy associated with other central nervous system disorders. *Neurology*. 2001 Aug 14;57(3):539-41.
22. Gledhill RF, Bartel PR, Yoshida Y, et al. Narcolepsy caused by acute disseminated encephalomyelitis. *Arch Neurol*. 2004 May;61(5):758-60. [Texto completo](#)

23. Rubinstein I, Gray TA, Moldofsky H, et al. Neurosarcoidosis associated with hypersomnolence treated with corticosteroids and brain irradiation. *Chest*. 1988 July;94(1):205-6.
24. Servan J, Marchand F, Garma L, et al. Narcolepsy disclosing neurosarcoidosis [in French]. *Rev Neurol (Paris)*. 1995 Apr;151(4):281-3.
25. Clavelou P, Tournilhac M, Vidal C, et al. Narcolepsy associated with arteriovenous malformation of the diencephalon. *Sleep*. 1995 Apr;18(3):202-5.
26. Fleming WE, Pollak CP. Sleep disorders in multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2005 Mar;25(1):64-8.
27. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*. 2004 Aug;127(pt 8):1831-44. [Texto completo](#)
28. Landolfi JC, Nadkarni M. Paraneoplastic limbic encephalitis and possible narcolepsy in a patient with testicular cancer: case study. *Neuro Oncol*. 2003 Jul;5(3):214-6. [Texto completo](#)
29. Overeem S, Dalmau J, Bataller L, et al. Hypocretin-1 CSF levels in anti-Ma2 associated encephalitis. *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):138-40.
30. Kandt RS, Emerson RG, Singer HS, et al. Cataplexy in variant forms of Niemann-Pick disease. *Ann Neurol*. 1982 Sept;12(3):284-8.
31. Vankova J, Stepanova I, Jech R, et al. Sleep disturbances and hypocretin deficiency in Niemann-Pick disease type C. *Sleep*. 2003 Jun 15;26(4):427-430.
32. Vossler DG, Wyler AR, Wilkus RJ, et al. Cataplexy and monoamine oxidase deficiency in Norrie disease. *Neurology*. 1996 May;46(5):1258-61.
33. Manni R, Politini L, Nobili L, et al. Hypersomnia in the Prader Willi syndrome: clinical-electrophysiological features and underlying factors. *Clin Neurophysiol*. 2001 May;112(5):800-5.
34. Hayduk R, Flodman P, Spence MA, et al. HLA haplotypes, polysomnography, and pedigrees in a case series of patients with narcolepsy. *Sleep*. 1997 Oct;20(10):850-7. [Texto completo](#)
35. Taheri S, Mignot E. The genetics of sleep disorders. *Lancet Neurol*. 2002 Aug;1(4):242-50.
36. Mignot E, Hayduk R, Black J, et al. HLA DQB1\*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep*. 1997 Nov;20(11):1012-20.
37. Pelin Z, Guilleminault C, Risch N, et al. HLA-DQB1\*0602 homozygosity increases relative risk for narcolepsy but not disease severity in two ethnic groups: US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Tissue Antigens*. 1998 Jan;51(1):96-100.
38. Han F, Lin L, Li J, et al. HLA-DQ association and allele competition in Chinese narcolepsy. *Tissue Antigens*. 2012 Oct;80(4):328-35.
39. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, et al. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet*. 2009;41:708-711.

40. Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, et al. Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat Genet.* 2011 Jan;43(1):66-71. [Texto completo](#)
41. Han F, Faraco J, Dong XS, et al. Genome wide analysis of narcolepsy in China implicates novel immune loci and reveals changes in association prior to versus after the 2009 H1N1 influenza pandemic. *PLoS Genet.* 2013 Oct;9(10):e1003880. [Texto completo](#)
42. Guilleminault C, Heinzer R, Mignot E, et al. Investigations into the neurologic basis of narcolepsy. *Neurology.* 1998 Feb;50(2 suppl 1):S8-15.
43. Faull KF, Thiemann S, King RJ, et al. Monoamine interactions in narcolepsy and hypersomnia: reanalysis. *Sleep.* 1989 Apr;12(2):185-6.
44. Faull KF, Barchas JD, Foutz AS, et al. Monoamine metabolite concentrations in the cerebrospinal fluid of normal and narcoleptic dogs. *Brain Res.* 1982 Jun 17;242(1):137-43.
45. Aldrich MS, Hollingsworth Z, Penney JB. Dopamine-receptor autoradiography of human narcoleptic brain. *Neurology.* 1992 Feb;42(2):410-5.
46. Nishino S, Sakurai E, Nevsimalova S, et al. Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls. *Sleep.* 2009 Feb;32(2):175-180.
47. Kanbayashi T, Kodama T, Kondo H, et al. CSF histamine contents in narcolepsy, idiopathic hypersomnia and obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2009 Feb;32(2):181-7.
48. Mignot E. Narcolepsy. In: Ioachimescu OC, ed. *Contemporary sleep medicine for patients.* Bentham Science; 2011 [e-book]. [Texto completo](#)
49. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Jan 6;95(1):322-7. [Texto completo](#)
50. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell.* 1998 Mar 6;92(5):697.
51. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol.* 2002 Oct;59(10):1553-62. [Texto completo](#)
52. Ripley B, Overeem S, Fujiki N, et al. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology.* 2001 Dec 26;57(12):2253-8.
53. Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med.* 2000 Sept;6(9):991-7.
54. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron.* 2000 Sep;27(3):469-74.

55. Thannickal TC, Nienhuis R, Siegel JM. Localized loss of hypocretin (orexin) cells in narcolepsy without cataplexy. *Sleep*. 2009 Aug;32(8):993-8. [Texto completo](#)
56. Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, et al. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest*. 2010;120:713-719. [Texto completo](#)
57. Kawashima M, Lin L, Tanaka S, et al. Anti-Tribbles homolog 2 (TRIB2) autoantibodies in narcolepsy are associated with recent onset of cataplexy. *Sleep*. 2010 Jul;33(7):869-74. [Texto completo](#)
58. Lim AS, Scammell TE. The trouble with Tribbles: do antibodies against TRIB2 cause narcolepsy? *Sleep*. 2010 Jul;33(7):857-8. [Texto completo](#)
59. Toyoda H, Tanaka S, Miyagawa T, et al. Anti-Tribbles homolog 2 autoantibodies in Japanese patients with narcolepsy. *Sleep*. 2010 Jul;33(7):875-8. [Texto completo](#)
60. Aran A, Lin L, Nevsimalova S, et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep*. 2009 Aug;32(8):979-83.
61. Longstreth WT Jr, Ton TG, Koepsell TD. Narcolepsy and streptococcal infections. *Sleep*. 2009 Dec;32(12):1548.
62. Okun ML, Giese S, Lin L, et al. Exploring the cytokine and endocrine involvement in narcolepsy. *Brain Behav Immun*. 2004 Jul;18(4):326-32.
63. Hohjoh H, Nakayama T, Ohashi J, et al. Significant association of a single nucleotide polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene promoter with human narcolepsy. *Tissue Antigens*. 1999 Aug;54(2):138-45.
64. Himmerich H, Beiting PA, Fulda S, et al. Plasma levels of tumor necrosis factor alpha and soluble tumor necrosis factor receptors in patients with narcolepsy. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 18;166(16):1739-43. [Texto completo](#)
65. Hohjoh H, Terada N, Kawashima M, et al. Significant association of the tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) gene with human narcolepsy. *Tissue Antigens*. 2000 Nov;56(5):446-8.
66. Dauvilliers Y, Carlander B, Rivier F, et al. Successful management of cataplexy with intravenous immunoglobulins at narcolepsy onset. *Ann Neurol*. 2004 Dec;56(6):905-8.
67. Dauvilliers Y, Abril B, Mas E, et al. Normalization of hypocretin-1 in narcolepsy after intravenous immunoglobulin treatment. *Neurology*. 2009 Oct 26;73(16):1333-4.
68. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology*. 1998 Feb;50(2 suppl 1):S16-22.
69. Fronczek R, Lammers GJ, Balesar R, et al. The number of hypothalamic hypocretin (orexin) neurons is not affected in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Sep;90(9):5466-50. [Texto completo](#)

70. Schüle B, Albalwi M, Northrop E, et al. Molecular breakpoint cloning and gene expression studies of a novel translocation t(4;15)(q27;q11.2) associated with Prader-Willi syndrome. *BMC Med Genet*. 2005 May 6;6:18. [Texto completo](#)
71. Richdale AL, Cotton S, Hibbit K. Sleep and behaviour disturbance in Prader-Willi syndrome: a questionnaire study. *J Intellect Disabil Res*. 1999 Oct;43(pt 5):380-92.
72. Smit LS, Lammers GJ, Catsman-Berrevoets CE. Cataplexy leading to the diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Pediatr Neurol*. 2006 Jul;35(1):82-4.
73. Miyake S, Inoue H, Ohtahara S, et al. A case of Niemann-Pick disease type C with narcolepsy syndrome [In Japanese]. *Rinsho Shinkeigaku*. 1983 Jan;23(1):44-52.
74. Nishino S, Ripley B, Overeem S, et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*. 2000 Jan 1;355(9197):39-40.
75. Nakayama J, Miura M, Honda M, et al. Linkage of human narcolepsy with HLA association to chromosome 4p13-q21. *Genomics*. 2000 Apr 1;65(1):84-6.
76. Miyagawa T, Hohjoh H, Honda Y, et al. Identification of a telomeric boundary of the HLA region with potential for predisposition to human narcolepsy. *Immunogenetics*. 2000 Nov;52(1-2):12-18.
77. Dauvilliers Y, Blouin JL, Neidhart E, et al. A narcolepsy susceptibility locus maps to a 5 Mb region of chromosome 21q. *Ann Neurol*. 2004 Sep;56(3):382-8.
78. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5.
79. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1992 Aug;15(4):376-81.
80. Chasens ER, Williams LL, Umlauf MG. Excessive sleepiness. In: Capezuti E, Zwicker D, Mezey M, et al, eds. *Evidence-based geriatric nursing protocols for best practice*. 3rd ed. New York, NY: Springer; 2009:459-476.
81. Broughton R, Dunham W, Newman J, et al. Ambulatory 24 hour sleep-wake monitoring in narcolepsy-cataplexy compared to matched controls. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1988 Dec;70(6):473-81.
82. Dantz B, Edgar DM, Dement WC. Circadian rhythms in narcolepsy: studies on a 90 minute day. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994 Jan;90(1):24-35.
83. Guilleminault C, Gelb M. Clinical aspects and features of cataplexy. *Adv Neurol*. 1995;67:65-77.
84. Anic-Labat S, Guilleminault C, Kraemer HC, et al. Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep-disorders patients. *Sleep*. 1999 Feb 1;22(1):77-87.
85. Littner M, Johnson SF, McCall WV, et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy: an update for 2000. *Sleep*. 2001 Jun 15;24(4):451-66.

86. Harsh J, Peszka J, Hartwig G, et al. Night-time sleep and daytime sleepiness in narcolepsy. *J Sleep Res.* 2000 Sep;9(3):309-16.
87. Mayer G, Meier-Ewert K. Motor dyscontrol in sleep of narcoleptic patients (a lifelong development?). *J Sleep Res.* 1993 Sep;2(3):143-8.
88. Schenck CH, Mahowald MW. Motor dyscontrol in narcolepsy: rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol.* 1992 Jul;32(1):3-10.
89. Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep.* 1997 Aug;20(8):620-9.
90. Amira SA, Johnson TS, Logowitz NB. Diagnosis of narcolepsy using the multiple sleep latency test: analysis of current laboratory criteria. *Sleep.* 1985 Dec;8(4):325-31.
91. Roehrs T, Roth T. Multiple sleep latency test: technical aspects and normal values. *J Clin Neurophysiol.* 1992 Jan;9(1):63-7.
92. Mignot E, Lin L, Finn L, et al. Correlates of sleep-onset REM periods during the multiple sleep latency test in community adults. *Brain.* 2006 Jun;129(Pt 6):1609-23. [Texto completo](#)
93. Dauvilliers Y, Gosselin A, Paquet J, et al. Effect of age on MSLT results in patients with narcolepsy-cataplexy. *Neurology.* 2004 Jan 13;62(1):46-50.
94. Dauvilliers Y, Billiard M, Montplaisir J. Clinical aspects and pathophysiology of narcolepsy. *Clin Neurophysiol.* 2003 Nov;114(11):2000-17.
95. Overeem S, Scammell TE, Lammers GJ. Hypocretin/orexin and sleep: implications for the pathophysiology and diagnosis of narcolepsy. *Curr Opin Neurol.* 2002 Dec;15(6):739-45.
96. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005 Apr;28(4):499-521. [Texto completo](#)
97. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep.* 2007 Apr;30(4):519-29.
98. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, et al. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep.* 1986 Dec;9(4):519-24.
99. Chervin RD, Aldrich MS. Sleep onset REM periods during multiple sleep latency tests in patients evaluated for sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Feb;161(2 Pt 1):426-31. [Texto completo](#)
100. Krahn LE, Pankratz VS, Oliver L, et al. Hypocretin (orexin) levels in cerebrospinal fluid of patients with narcolepsy: relationship to cataplexy and HLA DQB1\*0602 status. *Sleep.* 2002 Nov 1;25(7):733-6.
101. 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. [Texto completo](#)



102. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2013 Nov;12(11):1068-75.
103. Weinhold SL, Seeck-Hirschner M, Nowak A, et al. The effect of intranasal orexin-A (hypocretin-1) on sleep, wakefulness and attention in narcolepsy with cataplexy. *Behav Brain Res*. 2014 Apr 1;262:8-13.
104. Lopez R, Dauvilliers Y. Pharmacotherapy options for cataplexy. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 May;14(7):895-903.
105. Andlauer O, Moore H, Jouhier L, et al. Nocturnal REM sleep latency for identifying patients with narcolepsy/hypocretin deficiency. *JAMA Neurol*. 2013 Jul;70(7):891-902. [Texto completo](#)
106. Wise MS, Arand DL, Auger RR, et al; American Academy of Sleep Medicine. Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep*. 2007 Dec;30(12):1712-27. [Texto completo](#)
107. Zaharna M, Dimitriu A, Guilleminault C. Expert opinion on pharmacotherapy of narcolepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Jul;11(10):1633-45.
108. Goswami M. The influence of clinical symptoms on quality of life in patients with narcolepsy. *Neurology*. 1998 Feb;50(2 suppl 1):S31-6.
109. Roy A. Psychiatric aspects of narcolepsy. *Br J Psychiatry*. 1976 Jun;128:562-5.
110. Mullington J, Broughton R. Scheduled naps in the management of daytime sleepiness in narcolepsy-cataplexy. *Sleep*. 1993 Aug;16(5):444-56.
111. Rogers AE, Aldrich MS, Lin X. A comparison of three different sleep schedules for reducing daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep*. 2001 Jun 15;24(4):385-91.
112. Mitler MM, Aldrich MS, Koob GF, et al. Narcolepsy and its treatment with stimulants. ASDA standards of practice. *Sleep*. 1994 Jun;17(4):352-71.
113. Boutrel B, Koob GF. What keeps us awake: the neuropharmacology of stimulants and wakefulness-promoting medications. *Sleep*. 2004 Sep 15;27(6):1181-94.
114. Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, et al; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep*. 2007 Dec;30(12):1705-11. [Texto completo](#)
115. Golicki D, Bala MM, Niewada M, et al. Modafinil for narcolepsy: systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2010 Aug;16(8):RA177-86.
116. Bogan RK. Armodafinil in the treatment of excessive sleepiness. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Apr;11(6):993-1002.
117. Brown JN, Wilson DT. Safety and efficacy of armodafinil in the treatment of excessive sleepiness. *Clin Med Insights Ther*. 2011;3:159-69. [Texto completo](#)

118. Black J, Houghton WC. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep*. 2006 Jul;29(7):939-46.
119. Black J, Pardi D, Hornfeldt CS, et al. The nightly administration of sodium oxybate results in significant reduction in the nocturnal sleep disruption of patients with narcolepsy. *Sleep Medicine*. 2009 Sep;10(8):829-35.
120. Black J, Pardi D, Hornfeldt CS, et al. The nightly use of sodium oxybate is associated with a reduction in nocturnal sleep disruption: a double-blind, placebo-controlled study in patients with narcolepsy. *J Clin Sleep Med*. 2010 Dec 15;6(6):596-602. [Texto completo](#)
121. Scammell TE. The neurobiology, diagnosis, and treatment of narcolepsy. *Ann Neurol*. 2003 Feb;53(2):154-66.
122. Vignatelli L, D'Alessandro R, Candelise L. Antidepressant drugs for narcolepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003724. [Texto completo](#)
123. Alshaikh MK, Tricco AC, Tashkandi M, et al. Sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2012 Aug 15;8(4):451-8. [Texto completo](#)
124. Boscolo-Berto R, Viel G, Montagnese S, et al. Narcolepsy and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate (GHB): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2012 Oct;16(5):431-43.
125. Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017 Mar;16(3):200-7. [Texto completo](#)
126. Huang YS, Guilleminault C. Narcolepsy: action of two gamma-aminobutyric acid type B agonists, baclofen and sodium oxybate. *Pediatr Neurol*. 2009 Jul;41(1):9-16.
127. Black SW, Morairty SR, Chen TM, et al. GABAB agonism promotes sleep and reduces cataplexy in murine narcolepsy. *J Neurosci*. 2014 May 7;34(19):6485-94. [Texto completo](#)
128. Swick TJ. Treatment paradigms for cataplexy in narcolepsy: past, present, and future. *Nat Sci Sleep*. 2015 Dec 11;7:159-69. [Texto completo](#)
129. Boivin DB, Montplaisir J, Petit D, et al. Effects of modafinil on symptomatology of human narcolepsy. *Clin Neuropharmacol*. 1993 Feb;16(1):46-53.
130. Miller MM, Hajdukovic R, Erman MK. Treatment of narcolepsy with methamphetamine. *Sleep*. 1993 Jun;16(4):306-17. [Texto completo](#)
131. Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, et al. The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep*. 2005 Jan;28(1):123-44.



## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Jan 27, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Octavian C. Ioachimescu, MD, PhD**

---

Associate Professor

Emory University, Atlanta VA Medical Center, Atlanta, GA

DIVULGAÇÕES: OCI is a principal investigator in studies sponsored by companies such as GSK, AstraZeneca, and Portola that leads to organizational income.

### // Colegas revisores:

#### **Kumaraswamy Budur, MD**

---

Medical Doctor

Sleep Disorders Center, Department of Psychiatry, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: KB declares that he has no competing interests.

#### **Seiji Nishino, MD, PhD**

---

Associate Professor

Psychiatry and Behavioral Science, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA

DIVULGAÇÕES: SN declares that he has no competing interests.

#### **Kingman P. Strohl, MD, FCCP**

---

Professor of Medicine

Director, Center for Sleep Disorders Research, Professor of Anatomy, Department of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: KPS declares that he has no competing interests.

#### **Paul Reading, MBBS**

---

Consultant Neurologist

James Cook University Hospital, Middlesbrough, UK

DIVULGAÇÕES: PR declares that he has no competing interests.